TM & © 2007 Marvel Characters

TM & © 2007 Marvel Characters

Horacio E. Cingolani - Alberto B. Houssay

y colaboradores

www.el12cirujano.blogspot.com

FISIOLOGÍA HUMANA

DE HOUSSAY

RENOVADA-ACTUALIZADA Y AMPLIADA
7ma. edición

CN
CENSURADO
TM & © Cartoon Network. (s08)

Los Simpsons La película
Matt Groening
THE SIMPSONS TM & © 2007 Fox

TM & © 2007 Marvel Characters

I AM SPIDER-MAN
TM & © 2007 Marvel Characters

TM & © 2007 Marvel Characters

SALTA
SALTA

TM & © 2007 Marvel Characters

TM & © 2007 Marvel Characters

Editorial El Ateneo

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

Bernardo A. Houssay

(1887- 1971)

Premio Nobel de Medicina 1947

www.el12cirujano.blogspot.com

índice

www.el12cirujano.blogspot.com

SECCIÓN I – FISIOLOGÍA GENERAL

1. Distribución de materia y mecanismos de transporte pasivo a través de membranas 1
Luis Beaugé
2. Transportadores de membrana 20
Oscar A. Gende
3. Transporte iónico y excitabilidad 29
Roque A. Venosa
4. Músculo esquelético, cardíaco y liso 59
Alicia R. Mattiazzi

SECCIÓN II – SANGRE E INMUNIDAD

5. Fisiología de la sangre 95
Carlos E. Bozzini
6. Hemopoyesis 99
E. Oscar Zangheri
7. Fisiología del eritrón 107
Carlos E. Bozzini
8. Leucocitos y plaquetas 126
E. Oscar Zangheri
9. Hemostasia 132
Felisa Molinas y Carlos E. Bozzini
10. Grupos sanguíneos y transfusiones 143
E. Oscar Zangheri
11. Inmunidad 148
Javier A. Duhau, María S. Pino y Raúl H. Houssay

SECCIÓN III – SISTEMA DIGESTIVO

12. Funciones del sistema digestivo y control de la alimentación 161
Emilio A. Rodríguez Garay
13. Funciones motoras del sistema digestivo 166
Emilio A. Rodríguez Garay
14. Secreciones digestivas 179
Emilio A. Rodríguez Garay
15. Digestión y absorción intestinal 197
Emilio A. Rodríguez Garay
16. Funciones del hígado y de las vías biliares 208
Emilio A. Rodríguez Garay

17. Formación y composición de la bilis 216
Emilio A. Rodríguez Garay
18. Transporte hepático de compuestos endógenos y exógenos 225
Emilio A. Rodríguez Garay
19. Hormonas y péptidos gastrointestinales 233
Emilio A. Rodríguez Garay

SECCIÓN IV – SISTEMA CIRCULATORIO

20. Organización general del aparato circulatorio y leyes que rigen el desplazamiento de los líquidos 241
Horacio E. Cingolani
21. Origen y propagación del latido cardíaco. Actividad eléctrica del corazón 244
Amira Ponce Zumino, Elena Ruiz-Petrich y Ernesto A. Aiello
22. El corazón endocrino y los péptidos natriuréticos 266
Adolfo J. de Bold
23. Función endotelial 271
Leticia B. Vittone y Cecilia Mundiña-Weilenmann
24. Mecánica cardíaca. Fenómenos sistólicos y diastólicos 279
Horacio E. Cingolani
25. Hemodinamia: presión arterial y volumen minuto 296
Horacio E. Cingolani
26. Circulación coronaria y consumo miocárdico de oxígeno 306
Horacio E. Cingolani
27. Registros gráficos externos de la actividad mecánica cardíaca 320
Eduardo Escudero
28. Control de la presión arterial 334
Ignacio de la Riva
29. Circulaciones en lechos especiales 353
Angela O. Grassi de Gende
30. Acción del sistema neurovegetativo sobre el corazón 367
María Cristina Camilión de Hurtado
31. Microcirculación 378
Oscar A. Gende

SECCIÓN V – SISTEMA RESPIRATORIO

32. Introducción a la fisiología respiratoria. Aspectos mecánicos de la ventilación pulmonar 389
Norberto C. González
33. Ventilación, intercambio gaseoso y difusión de gases en el pulmón 406
Norberto C. González
34. Transporte de gases por la sangre e intercambio gaseoso a nivel de los tejidos 418
Norberto C. González
35. Circulación pulmonar 427
Norberto C. González
36. Coordinación entre la ventilación y el flujo sanguíneo 431
Norberto C. González
37. Control de la ventilación 440
Norberto C. González

SECCIÓN VI – RIÑÓN Y ELECTRÓLITOS

38. Fisiología del riñón 445
Alfredo Coviello

39. Agua, electrólitos y equilibrio ácido-base 476
Norberto C. González, Oscar A. Gende y Horacio E. Cingolani

SECCIÓN VII – METABOLISMO Y ENDOCRINOLOGÍA

40. Generalidades sobre metabolismo 499
Gladys Chiappe de Cingolani

41. Metabolismo de los glúcidos 504
Gladys Chiappe de Cingolani

42. Metabolismo de los lípidos 513
Gladys Chiappe de Cingolani

43. Metabolismo de las proteínas 523
Gladys Chiappe de Cingolani

44. Endocrinología: principios generales 534
Juan José Gagliardino

45. Nutrición 550
Saúl Senderey

46. Fisiología del páncreas endocrino 571
Juan José Gagliardino

47. Metabolismo del calcio y del fósforo 593
Alberto B. Houssay

48. Fisiología de la hipófisis 613
Alberto B. Houssay y Carlos Libertun

49. Fisiología de la glándula pineal 632
Alberto B. Houssay

50. Fisiología de la tiroides 638
Alberto B. Houssay

51. Fisiología de la corteza suprarrenal 657
Alejandro F. De Nicola

52. Fisiología de la médula suprarrenal 671
Alejandro F. De Nicola

SECCIÓN VIII – REPRODUCCIÓN

53. Caracteres sexuales. Regulación neuroendocrina de la reproducción 679
Carlos Libertun

54. Función endocrina del testículo 697
César Bergadá

55. Sistema reproductor femenino 707
Marta Fiol de Cuneo, Rubén D. Ruiz y Jorge L. Lacuara

56. Fertilización 718
Rubén D. Ruiz, Marta Fiol de Cuneo y Jorge L. Lacuara

57. Fisiología de la glándula mamaria 724
Enrique C. Gadow

58. Fecundación, gestación y parto 728
Roberto Caldeyro-Barcia, Washington Benedetti, Raúl Bustos, Gustavo Ballejo y Enrique C. Gadow

SECCIÓN IX – NEUROFISIOLOGÍA

59. Sinapsis, neurotransmisión y generación del impulso nervioso 753
Juan José López Costa y Jorge Pecci Saavedra

60. Fisiología de la neuroglia 773
Jorge E. B. Pinto

61. Fisiología del sistema nervioso autónomo 791
Jorge E. B. Pinto

62. Fisiología del sistema somatosensorial 816
Jorge H. Pazo

63. Fisiología del dolor 848
Jorge H. Pazo

64. Fisiología del gusto 860
M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

65. Fisiología del olfato y otros sentidos nasales 876
Jorge M. Affanni y Claudio O. Cervino

66. Fisiología de la visión 894
Jorge Goldstein y Jorge Pecci Saavedra

67. Fisiología de la audición 908
Ricardo A. Velluti

68. Fisiología de las bases reflejas del movimiento 915
Jorge H. Pazo

69. Fisiología de las cortezas motoras 937
Jorge H. Pazo

70. Fisiología de los ganglios basales 953
Jorge H. Pazo

71. Fisiología del cerebelo 966
Jorge H. Pazo

72. Fisiología de la iniciación del movimiento 978
Jorge H. Pazo

73. Fisiología del aparato vestibular 982
Jorge H. Pazo

74. Fisiología de la postura 989
Jorge H. Pazo

75. Fisiología del hipotálamo 994
M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

76. Actividad bioeléctrica cerebral 1015
Jorge M. Affanni y Claudio O. Cervino

77. Fisiología de la vigilia y del sueño 1040
Jorge M. Affanni y Claudio O. Cervino

78. Fisiología del aprendizaje y de la memoria 1075
Iván Izquierdo

79. Fisiología del lenguaje y la lateralización de las funciones cerebrales 1081
M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

80. Fisiología del sistema límbico 1089
M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

Indice alfabético 1097

puede añadírsele un componente relacionado con el potencial eléctrico para constituir el potencial electroquímico de un ion "j" ($\bar{\mu}$).

Equilibrio. Es el estado al que llega un sistema después de cierto tiempo sin que actúen sobre él fuerzas exteriores. La propiedad fundamental de este estado es la invariabilidad de las características del sistema con el tiempo. Si tomamos como ejemplo dos compartimientos con disoluciones acuosas separados por una membrana que puede ser atravesada tanto por el disolvente como por los solutos, en el estado de equilibrio la tendencia al escape de ambos será la misma y se mantendrá constante en los dos compartimientos. Ello implica que no habrá cambios en las concentraciones ni en las presiones hidrostáticas ni en los potenciales eléctricos, y que la temperatura será uniforme en todo el sistema. Esto a su vez indica que si bien podrá existir movimiento e intercambio de materia entre los compartimientos, el pasaje de uno a otro deberá ser balanceado por un pasaje exactamente igual en sentido contrario, de manera tal que el movimiento neto de materia sea nulo. Una vez alcanzado el estado de equilibrio éste se mantiene indefinidamente sin aporte de energía exterior; en consecuencia, para romper un estado de equilibrio es imprescindible aportar energía al sistema. Otro aspecto sumamente importante es que a los fines de establecer el estado de equilibrio únicamente se tienen en cuenta los componentes que pueden atravesar la membrana. Esto se debe a que la tendencia al escape de una sustancia deja de tener importancia física cuando haya imposibilidad de transportarla.

Estado estacionario. En contraposición a lo anterior, podemos definir como estado de no equilibrio a aquel en el cual la tendencia al escape no es igual en ambos compartimientos. Esto originará un movimiento neto de materia de modo tal que se llegue a condiciones en que exista igual tendencia al escape en todos los puntos del sistema. En consecuencia, el estado de no equilibrio es inestable por naturaleza. Por lo tanto, si en un sistema diferentes tendencias al escape se mantienen constantes en el tiempo es porque existe gasto de energía. Esto se denomina *estado estacionario*. La similitud entre equilibrio y estado estacionario es que en ambos casos las tendencias al escape se mantienen invariables en el tiempo. La diferencia radica en que en el primero la tendencia al escape es la misma en todas partes y no hay gasto energético, mientras que en el segundo la tendencia al escape es diferente en distintas partes del sistema y para que ello ocurra existe aporte de energía; esta energía se utiliza para igualar el movimiento de materia entre los compartimientos considerados.

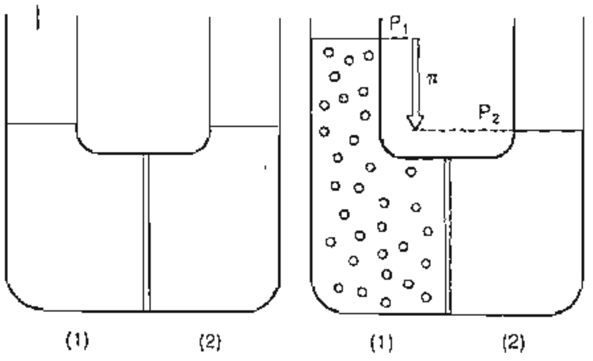


Fig. 1-1. El agregado de un soluto al compartimiento 1 reduce la actividad del disolvente y obliga a aplicar una presión $\Delta P = P_1 - P_2$ para restablecer el equilibrio.

Hay tres características importantes de las células animales que son la base de muchas de sus propiedades, funciones o de ambas: 1) la concentración de solutos, aun de aquellos que atraviesan fácilmente la membrana celular, es diferente en el citosol y en el medio extracelular; 2) existe una diferencia de potencial eléctrico transmembrana (en reposo, el interior celular es electronegativo), y 3) en estado de reposo la composición iónica intracelular y la diferencia de potencial eléctrico transmembrana se mantienen invariables en el tiempo. Sin embargo, como sistema, las células (y por extensión los organismos) están muy lejos de ser consideradas en equilibrio. Por lo tanto, son sistemas en estado estacionario, el cual es mantenido por sensibles mecanismos de regulación a expensas de un gran, aunque eficiente, gasto de energía. Los capítulos iniciales de este libro intentan dar la base para comprender el funcionamiento de esos mecanismos.

Permeabilidad de las membranas

La capacidad que posee una membrana (sea ésta natural o artificial) de permitir el pasaje de una sustancia a través de ella se denomina permeabilidad. Nótese que se habla de permeabilidad de la membrana a una sustancia y no de permeabilidad de la sustancia a la membrana. De acuerdo con la permeabilidad al disolvente y al soluto, las membranas pueden clasificarse en:

1) *Impermeables*, en que tanto el pasaje de solutos como el del disolvente están vedados.

2) *Semipermeables*, que permiten el pasaje del disolvente pero no el de los solutos.

3) *De permeabilidad selectiva*, en que tanto disolvente como solutos atraviesan la membrana, pero estos últimos lo hacen con diferentes grados de efectividad y para algunos el pasaje puede incluso estar vedado. *Este es el caso de las membranas biológicas.*

4) *Sin selectividad*, que se caracterizan porque disolvente y solutos atraviesan la membrana con la misma facilidad.

La ubicación dentro de esta clasificación obviamente depende del soluto y del disolvente considerados. Así, una membrana de permeabilidad selectiva puede comportarse como semipermeable si está frente a un soluto al cual no es permeable, o sin selectividad si las permeabilidades para el disolvente y el soluto son similares. Además, pueden existir membranas cuya permeabilidad para el soluto sea mayor que para el disolvente; esto último da origen a lo que se conoce como ósmosis negativa anómala (véase más adelante).

PRESION OSMOTICA Y EQUILIBRIO OSMOTICO

El transporte de agua a través de membranas, ya sean de células individualmente consideradas o constituyentes de estructuras multicelulares (nefrón, intestino, capilares en general, etc.), es un proceso crucial para la homeostasis orgánica y celular. Uno de los elementos fundamentales que condiciona estos movimientos intercompartimentales de agua es lo que se conoce como presión osmótica.

Consideremos un sistema compuesto por una membrana rígida y semipermeable que separa dos compartimientos acuosos (fig. 1-1).

En el compartimiento 1 existe además de agua un soluto (S), el cual obviamente no puede atravesar la membrana por ser ésta semipermeable, mientras que en el compartimiento 2 existe disolvente puro. Supongamos que el sistema está en equilibrio; para ello es necesario que la tendencia al escape del agua sea la misma en ambos compartimientos. Por lo tanto, el potencial químico del agua en el lado 1 y en el lado 2 debe ser igual:

$$\mu_{H_2O\,(1)} = \mu_{H_2O\,(2)} \qquad (2)$$

Podemos reemplazar a cada uno de los miembros de la ecuación (2) por sus equivalentes de la ecuación (1); para el caso del agua, eliminando $\mu_{H_2O}°$ (T) por ser la temperatura igual en ambos compartimientos, se tiene:

$$\mu_{H_2O}(P)_1 + \mu_{H_2O}(a)_1 = \mu_{H_2O}(P)_2 + \mu_{H_2O}(a)_2 \qquad (3)$$

lo que indica que las sumas de los componentes del potencial químico en función de la presión y de la actividad son iguales a uno y otro lado de la membrana. Agrupando los términos de presión y actividad:

$$\mu_{H_2O}(P)_1 - \mu_{H_2O}(P)_2 = \mu_{H_2O}(a)_2 - \mu_{H_2O}(a)_1 \qquad (4)$$

A su vez, los componentes del potencial químico en función de la presión y de la actividad tienen las siguientes expresiones matemáticas:

$$\mu°(P) = \tilde{v} \times P \qquad (5)$$

donde $\tilde{v}$ es el volumen molar parcial, es decir, el volumen que ocupa un mol de la sustancia, y

$$\mu(a) = RT \ln a \qquad (6)$$

donde R es la constante de los gases, T es la temperatura absoluta y ln el logaritmo natural de la actividad de la sustancia.

Reemplazando en (4) los valores de (5) y (6) para el caso del agua se puede llegar, aplicando métodos algebraicos usuales, a las relaciones:

$$P_1 - P_2 = \frac{RT}{\tilde{v}_{H_2O}} \ln \frac{a_{H_2O\,(2)}}{a_{H_2O\,(1)}} \qquad (7)$$

Para nuestro caso $a_{H_2O\,(2)}$ es la actividad del disolvente puro, que tiene valor 1, y $a_{H_2O\,(1)}$ es la actividad del agua del lado de la disolución, que es menor que 1 (véase el Apéndice). Luego, el cociente de las actividades será mayor que 1 y el logaritmo natural de esta relación tendrá valor positivo. Siendo las constantes RT y $\tilde{v}_{H_2O}$ positivas, la diferencia $P_1 - P_2$ debe ser positiva, de lo cual resulta:

$$P_1 > P_2$$

En otras palabras, en el equilibrio la presión hidrostática del lado de la disolución (mezcla de soluto y agua) debe ser mayor que del lado del disolvente (agua pura). De esta manera se compensa la reducción de la actividad que sufre el disolvente por efecto del soluto, de modo tal que la tendencia al escape del agua resulta la misma en ambos compartimientos, condición para que éstos se encuentren en equilibrio. Por lo tanto, puede existir equilibrio osmótico aun cuando la concentración de soluto no sea la misma a ambos lados de una membrana semipermeable rígida; esto se debe al desarrollo de presión hidrostática. Justamente, la diferencia de presión hidrostática entre el lado que tiene soluto y el lado con disolvente puro se llama presión osmótica de la disolución (π). Así:

$$\pi = (P_{\text{disolución}} - P_{\text{disolvente puro}}) \qquad (8)$$

Ecuación de van't Hoff

A pesar de que el único papel que desempeña el soluto en el fenómeno de ósmosis es diluir el disolvente, es más conveniente expresar la presión osmótica en función de la concentración del soluto; esto se logra mediante ciertas aproximaciones que se desarrollan en el Apéndice. Como resultado de ellas se puede escribir, para soluciones muy diluidas:

$$\pi_1 = RT\, C_{(1)} \qquad (9)$$

donde C representa la concentración molar del soluto. Esta es la ecuación de van't Hoff para casos ideales; indica que la presión osmótica desarrollada por una disolución es directamente proporcional a la concentración molar del soluto.

Para solutos ideales la presión osmótica de una disolución 1 molar sería de 22,4 atmósferas a 0°C, como surge de reemplazar en la ecuación (9) los valores correspondientes:

$$\pi_1 = RT\, C_{(1)} = 0{,}082 \frac{\text{atm.l}}{\text{mol.°K}} \times 273\text{°K} \times \frac{1\ \text{mol}}{\text{litro}} \approx 22{,}4\ \text{atmósferas}$$

El *osmol* (Osm) se podría definir, entonces, como la cantidad de sustancia que desarrolla esta presión cuando se halla en un litro de disolución. Un osmol es igual a un mol para solutos ideales, que no se disocian ni interactúan con el disolvente. Para sustancias que se disocian se debe tener en cuenta el número de partículas que se obtienen por disociación de cada molécula. Una aproximación que se usa frecuentemente es la de presuponer que los electrólitos están completamente disociados. De esta forma una disolución de NaCl desarrollaría el doble y una de $CaCl_2$ el triple de presión osmótica que un soluto no disociable de la misma molaridad.

Esta relación entre molaridad y osmolaridad no es estricta ya que existen interacciones entre solutos y disolvente. En cada caso se aplica un factor de corrección denominado coeficiente osmótico. Por ejemplo, para una disolución 100 mM de NaCl el coeficiente osmótico a 25°C es de 0,932; de esa manera la presión osmótica desarrollada por esta disolución será = 100 mmol/litro × (2 × 0,932) Osm/mol = 186,4 mOsm/litro. Aunque en los líquidos del organismo relativamente diluidos la distinción no tiene gran importancia práctica, no debe confundirse osmolaridad (osmoles por litro de disolución) con osmolalidad (osmoles por kg de disolvente).

Una consecuencia de la ecuación de van't Hoff es que la diferencia de presión osmótica entre dos disoluciones de concentraciones $C_{(1)}$ y $C_{(2)}$ será:

$$\pi_2 - \pi_1 = RT\,(C_{(2)} - C_{(1)}) \qquad (10)$$

o sea:

$$\Delta\pi = RT\,\Delta C \qquad (11)$$

La naturaleza del soluto carece de importancia, ya que su único papel es "diluir" al disolvente.

Osmosis

Si al comienzo de la observación un sistema tiene $P_1 = P_2$, pero la actividad del agua del lado 1 es menor que la del lado 2, la tendencia al escape del agua será mayor en el lado 2 que en el lado 1; ello motivará un transporte neto de agua de 2 hacia 1 hasta que la diferencia $P_1 - P_2$ sea tal que las tendencias al escape se igualen en ambos compartimientos. Por lo tanto hay dos fuerzas que condicionan los movimientos netos de agua a través de membranas: la diferencia de presión osmótica y la diferencia de presión hidrostática entre compartimientos.

De todo lo anterior se deduce inmediatamente que solo habrá movimiento o transporte neto de agua a través de una membrana semipermeable cuando:

$$\Delta\pi \neq \Delta P$$

Si $\Delta\pi < \Delta P$ el transporte neto será del compartimiento 1 hacia el 2, y si $\Delta\pi > \Delta P$ el transporte neto será del compartimiento 2 hacia el 1. Si llamamos a este transporte neto de agua $\bar{J}_{H_2O_{(1\to2)}}$, éste es proporcional a la diferencia entre $\Delta\pi$ y ΔP:

$$\bar{J}_{H_2O_{(1\to2)}} = K(\Delta\pi - \Delta P) \qquad (12)$$

La diferencia $\Delta\pi - \Delta P$ está relacionada con la tendencia al escape del agua desde los compartimientos, y el coeficiente de proporcionalidad "K" con las características de la membrana, esencialmente, la permeabilidad al agua y el área total de aquélla. Obviamente, para $\Delta\pi - \Delta P$ constante el transporte será mayor (medido como unidad de masa o volumen por unidad de tiempo) cuanto mayor sea la permeabilidad de la membrana al agua y cuanto mayor sea el área a través de la cual se transporta.

Supongamos la presencia de una célula donde la diferencia de presión osmótica entre el exterior y el interior celular es tal que produce entrada neta de agua. Las consecuencias de ello dependerán de la naturaleza y propiedades de la membrana celular y de la magnitud de $\Delta\pi - \Delta P$. Si la diferencia entre $\Delta\pi$ y ΔP no es muy grande y la membrana celular es una estructura rígida (caso de bacterias y células vegetales), el equilibrio osmótico se obtendrá a expensas de un incremento en la diferencia de presión hidrostática (mayor en el interior que en el exterior) sin cambio de volumen de la célula (prácticamente sin entrada neta de agua). En cambio, si la membrana es elástica, el sistema no puede desarrollar diferencias de presión hidrostática, por lo que el equilibrio se alcanzará con aumento de volumen celular hasta igualar las presiones osmóticas a ambos lados de la membrana. Por último, si la diferencia entre $\Delta\pi$ y ΔP es muy pronunciada, habrá una gran diferencia de presión, o un notable aumento de volumen, y se llegará a la destrucción de la membrana, proceso que se conoce como lisis celular.

Coeficiente de reflexión

Hasta ahora se han desarrollado conceptos derivados de situaciones ideales y en las que la membrana es una estructura lamelar rígida y semipermeable. Por supuesto que eso no ocurre en los seres vivos, en los que las membranas son de permeabilidad selectiva y permiten el paso de gran cantidad de solutos. En este caso se introduce un nuevo factor, conocido como *coeficiente de reflexión* y representado por la letra sigma minúscula (σ). Este coeficiente expresa la selectividad de la membrana entre disolventes y soluto. Incluyendo este coeficiente en la ecuación de van't Hoff (9) tenemos que:

$$\pi_1 = RT\,\sigma C_{(1)} \qquad (13)$$

En los casos vistos hasta ahora $\sigma = 1$; es decir, la membrana era semipermeable (permeable al agua e impermeable al soluto). En general el coeficiente σ suele tomar valores positivos menores que 1: en este caso la membrana permite el pasaje del soluto y origina fenómenos osmóticos transitorios. En el caso de que $\sigma = 0$, el agua y el soluto se transportarán simultáneamente, sin que se desarrolle presión osmótica efectiva. En algunos casos especiales el coeficiente σ puede tomar valores negativos, lo que da origen a un movimiento de agua en el sentido inverso al esperado, llamado ósmosis negativa anómala.

EQUILIBRIO QUIMICO Y EQUILIBRIO ELECTROQUIMICO

Equilibrio químico

Las reacciones químicas en los seres vivos y las de transferencia de solutos a través de membranas celulares o estructurales tienen lugar a temperatura (T) y presión (P) constantes. En la transferencia de solutos sin carga eléctrica neta (no iónicos) el equilibrio se alcanza cuando el potencial químico es el mismo a ambos lados de la membrana.

Puesto que T y P son constantes a ambos lados de la membrana, la ecuación (3) se reduce al componente de actividad; dados:

$$\mu_{(1)} = \mu_{(2)} \quad \text{será} \quad \mu(a)_1 = \mu(a)_2 \qquad (14)$$

Reemplazando cada miembro por su valor de acuerdo con la ecuación (6), obtenemos la condición de equilibrio para el soluto entre los compartimientos 1 y 2 que resulta:

$$RT \ln a_{(1)} = RT \ln a_{(2)} \quad \text{será} \quad a_{(1)} = a_{(2)} \qquad (15)$$

Para disoluciones diluidas esto se puede aproximar reemplazando actividad por concentración molar, de tal forma que:

$$C_{(1)} = C_{(2)} \qquad (16)$$

La ecuación (16) explica que, a presión y temperatura constantes en un sistema de dos compartimientos separados por una membrana, un soluto se encuentra distribuido en equilibrio cuando su concentración es la misma en ambos compartimientos. Otra forma de expresar esta idea es: si $C_{(1)} - C_{(2)} = 0$, el sistema está en equilibrio; por ello la concentración no variará con el tiempo a menos que exista aporte de energía. En cambio, si $C_{(1)} - C_{(2)} \neq 0$, el sistema no está en equilibrio. Esta última situación tenderá espontáneamente hacia el equilibrio (igualdad de concentraciones); si por el contrario esta diferencia de concentraciones se mantiene invariable con el tiempo es porque hay aporte de energía, condición que hemos denominado *estado estacionario*.

Equilibrio electroquímico

Este análisis se aplica a la transferencia a través de membranas de solutos que poseen carga eléctrica neta o iones (aniones si esta carga es negativa, cationes si es positiva). En este caso, si existe una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana la tendencia al escape de un ion será función no sólo de su actividad sino también de la magnitud y el signo de la carga del ion y del potencial eléctrico en cada compartimiento. En otras palabras, la tendencia al escape de un ion tendrá un componente *químico* y un componente *eléctrico*, la sumatoria de los cuales dará la tendencia al escape *electroquímico* o *potencial electroquímico* ($\bar{\mu}$).

El componente químico del potencial electroquímico es igual al que actúa sobre los solutos no iónicos, μ, que vimos en la ecuación (1). El componente eléctrico está dado por el producto de tres factores: la valencia del ion (z), el potencial en la fase o compartimiento (E) y la cantidad de cargas eléctricas que lleva cada equivalente gramo, llamada constante de Faraday ($F = 96.524$ coulomb/mol). Por lo tanto el potencial electroquímico de un ion ($\bar{\mu}$) es, de acuerdo con (1) y (6):

$$\bar{\mu} = \mu + zEF \qquad (17)$$

o reemplazando μ por su equivalente en (1) y (6):

$$\bar{\mu} = \mu°(T) + \mu°(P) + RT \ln a + zEF \qquad (18)$$

En condiciones de equilibrio, llamado *equilibrio electroquímico*, entre dos compartimientos (1 y 2) se cumple que:

$$\bar{\mu}_{(1)} = \bar{\mu}_{(2)} \qquad (19)$$

relación que a presión y temperatura constantes y para el caso de disoluciones diluidas puede reemplazarse por su equivalente:

$$RT \ln C_{(1)} + zE_1F = RT \ln C_{(2)} + zE_2F \qquad (20)$$

la cual puede ser reordenada:

$$\boxed{E_1 - E_2 = E_j = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{(2)}}{C_{(1)}}} \qquad (21)$$

para dar lugar a la conocida ecuación de Nernst. Esta ecuación relaciona la distribución de un ion entre dos compartimientos con la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana que los separa (siempre que la membrana sea permeable al ion dado) *cuando el sistema se encuentra en equilibrio*. Por ello $E_1 - E_2 = E_j$ se denomina *potencial de equilibrio* del ion "j". La interdependencia entre E_j y la relación de concentraciones del ion "j" a ambos lados de la membrana $(C_j)_2/(C_j)_1$ permite estimar cualquiera de ellos conociendo el otro.

En la ecuación de Nernst el producto RT/F equivale a 0,0264 volt a 37°C. La ecuación (21) puede ser, a su vez, reordenada para dar:

$$C_{(2)} = C_{(1)}\, e^{zE_jF/RT} \qquad (22)$$

Varias conclusiones de gran importancia pueden extraerse de la ecuación de Nernst:

1) Cuando exista una diferencia de potencial eléctrico transmembrana, un ion puede estar distribuido en equilibrio (con igual tendencia al escape) aun cuando su concentración no sea la misma en ambos compartimientos. La explicación es sencilla y análoga al efecto de la presión hidrostática en el equilibrio osmótico. En este caso parte de la tendencia al escape está dada por el componente químico (representado por la actividad o concentración) y parte por su componente eléctrico, y ambas se compensan de modo tal que la sumatoria es igual a ambos lados de la membrana. Dado que cargas del mismo signo se repelen y de signo contrario se atraen, la conclusión lógica es que los iones positivos (cationes) van a estar más concentrados del lado electronegativo (hacia donde son atraídos) y más diluidos del lado electropositivo (desde donde son repelidos). Esto puede verse claramente en las ecuaciones. Así, en (21), si "j" es un catión (z positivo), $C_{(2)}$ será mayor que $C_{(1)}$, el factor $\ln (C_{(2)}/C_{(1)})$ resultará negativo, por lo cual E_1 será menor que E_2 (E_1 electronegativo respecto de E_2) y E_j será negativo; en otras palabras, el catión "j" está concentrado del lado electronegativo (lado 1) y diluido en el electropositivo (lado 2).

2) Si $C_{(2)} = C_{(1)}$, luego $E_j = 0$ porque $\ln (1) = 0$

3) La ecuación (20) es una ecuación general para solutos con carga eléctrica neta y sin ella, pues si $z = 0$ en equilibrio queda $C_{(2)} = C_{(1)}$.

RELACION ENTRE EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y EL POTENCIAL DE EQUILIBRIO

Desde el punto de vista de la aplicación de estos conceptos es sumamente importante recalcar que en los organismos vivos existe, como regla general, una diferencia de potencial eléctrico a través de sus membranas (celulares o estructurales). Para el caso de las células el interior es electronegativo respecto del exterior. Esta diferencia de potencial eléctrico transmembrana, que puede medirse con gran exactitud mediante equipos electrónicos, se simboliza "E_m" y, *por convención*, es igual a la diferencia entre el interior y el exterior celular:

$$E_m = E_{(\text{interior})} - E_{(\text{exterior})} \qquad (23)$$

Por otra parte, las células y el medio extracelular poseen un gran número de iones a los cuales la membrana es permeable, pero no todos están distribuidos en equilibrio. Sólo cuando $E_m = E_j$ (la diferencia de potencial eléctrico transmembrana *medida* es igual a la *calculada* a partir de las concentraciones de un ion) podemos decir que este ion está distribuido en equilibrio. A la inversa, cuando $E_m \neq E_j$ el ion no está distribuido en equilibrio; si su distribución se mantiene constante en el tiempo es porque hay un gasto de energía para ello, lo que hemos llamado *estado estacionario*.

Es un hecho conocido que sólo unos pocos iones, el Cl^- en algunos casos, están distribuidos en equilibrio entre el medio intracelular y el extracelular. Por lo tanto, la célula como sistema está en estado estacionario, o sea, gasta continuamente energía para mantener la constancia de su medio intracelular y así poder sobrevivir.

EQUILIBRIO DONNAN

Este tipo particular de equilibrio se presenta cuando coexisten dos fases o compartimientos con disoluciones acuosas, uno con un componente iónico que no puede pasar al otro y ambos con iones pequeños que pueden transportarse libremente a través del límite que los separa. Ejemplos típicos de esta situación son: (1) dos compartimientos separados por una membrana rígida de permeabilidad selectiva, y (2) resinas de cargas fijas en contacto con disoluciones electrolíticas. Es fundamental destacar que este análisis implica que todos los constituyentes del sistema al cual la membrana o interfase es permeable (agua y iones pequeños) están en equilibrio. Esta noción es fundamental pues, aunque una célula puede cumplir con algunos de los requisitos anteriormente enumerados, como sistema se encuentra en estado estacionario. Sólo bajo algunas condiciones

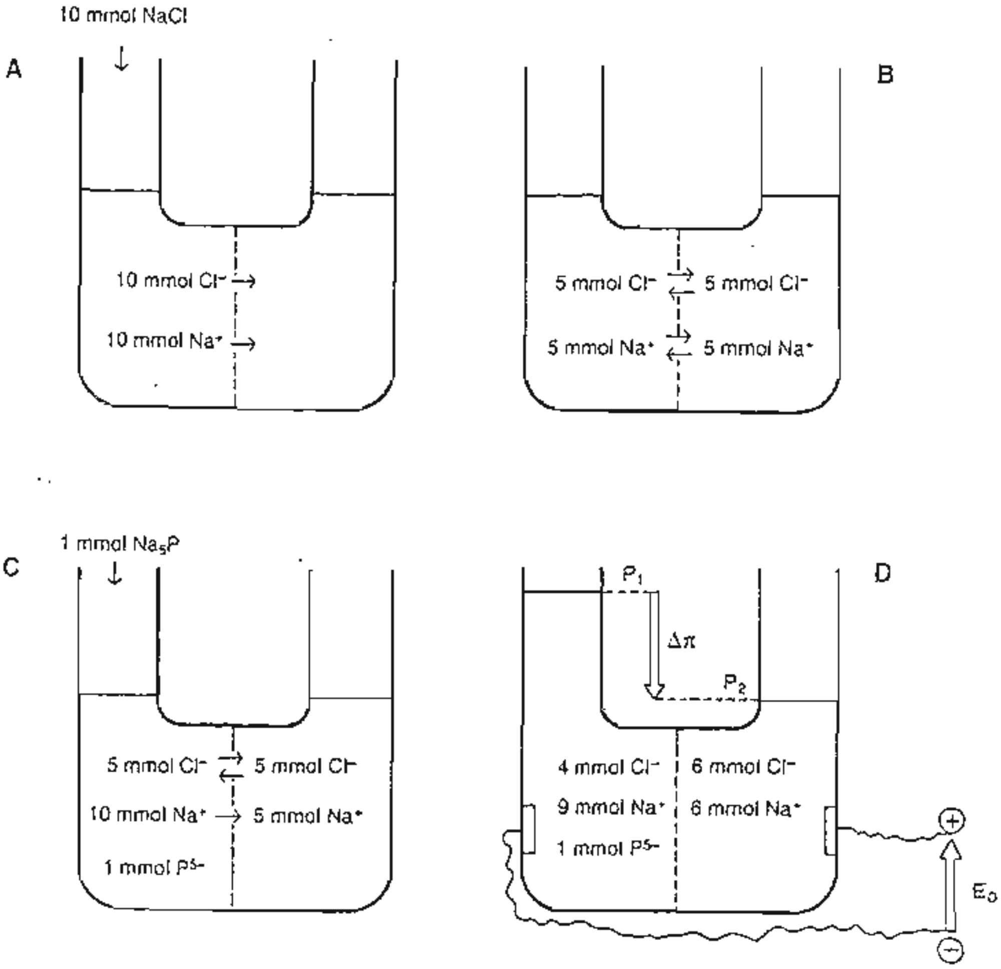


Fig. 1-2. Sistema con una membrana selectiva. El agregado de 10 mmol de NaCl produce 10 mmol de Na^+ y 10 mmol de Cl^- (*A*). Ambos iones difunden libremente a través de la membrana y se alcanza el equilibrio en *B*. El agregado de 1 mmol de Na_5P desequilibra el sistema (*C*). El equilibrio Donnan se restablece en *D*.

muy especiales y para algunos aspectos se pueden efectuar aproximaciones sobre la base del análisis que aquí se desarrolla; su utilidad está relacionada con el concepto de presión coloidosmótica que veremos a continuación.

Un sistema que está en equilibrio Donnan presenta tres hechos destacables, los cuales tienen lugar entre las fases o compartimientos; estos son: 1) distribución desigual de iones; 2) diferencia de presión osmótica, y 3) diferencia de potencial eléctrico.

Un ejemplo típico de esta situación se observa en la figura 1-2, donde están representados: a) la membrana de permeabilidad selectiva "m"; b) el ion polivalente "P" (al cual la membrana no es permeable y que por lo general es una proteína) que se encuentra a una concentración [P] = 1 mmol/l con una valencia $z = -5$ (cuya carga neta es igual al producto de la valencia por la concentración (z.[P])), y c) los iones a los cuales la membrana es permeable. Para facilitar el análisis se han tomado estos últimos como monovalentes (z vale 1 para el catión y −1 para el anión), los que se encuentran a concentraciones $[C^+]$ y $[A^-]$, respectivamente. Todos los cationes monovalentes pertenecen a la misma especie (por ejemplo, Na^+) y lo mismo ocurre con los aniones monovalentes (por ejemplo, Cl^-).

Existe un principio en fisicoquímica que no puede ser violado a menos que se introduzcan enormes cantidades de energía en un sistema: este principio es el de la *electroneutralidad macroscópica*, el cual establece que la suma total de cargas negativas más el total de cargas positivas en una fase o compartimiento debe ser siempre igual a cero. Esto es independiente de la carga total y es válido para sistemas en equilibrio o fuera de él.

En el ejemplo de la figura 1-2, y sobre la base del principio de electroneutralidad y de la igualdad de potenciales químicos en el equilibrio, se puede demostrar (véase el Apéndice) que:

1) En equilibrio, el producto de las concentraciones de los iones a los cuales la membrana (o interfase) es permeable es igual en ambos compartimientos:

$$[C^+]_{(1)} \times [A^-]_{(1)} = [C^+]_{(2)} \times [A^-]_{(2)} = [CA]^2 \qquad (24)$$

donde [CA] es la concentración molar de la sal (por ejemplo, NaCl) en el compartimiento 2.

2) En estas condiciones se desarrolla una diferencia de presión osmótica entre las disoluciones de ambos compartimientos cuyo valor es:

$$\Delta\pi = \pi_1 - \pi_2 = RT\,([C^+]_{(1)} + [A^-]_{(1)} + [P]_1 - 2\,[CA]_{(2)}) \qquad (25)$$

donde aparece entre paréntesis la diferencia en la concentración de partículas osmóticamente activas de uno y otro lado de la membrana.

3) Se genera una diferencia de potencial eléctrico entre los compartimientos:

$$E_1 - E_2 = E_D = \frac{RT}{F}\ln\frac{[C^+]_{(2)}}{[C^+]_{(1)}} = \frac{RT}{F}\ln\frac{[A^-]_{(1)}}{[A^-]_{(2)}} \qquad (26)$$

donde E_D se denomina potencial eléctrico Donnan. Nótese que aunque la ecuación presenta una similitud formal con la que usamos para calcular el potencial de equilibrio en la ecuación de Nernst (E_j), para el caso de E_D el sistema debe estar globalmente en equilibrio, algo que nunca ocurre en una célula u organismo vivo. En cambio E_j es determinado a partir del equilibrio de un ion dado dentro de un sistema que globalmente puede o no estar en equilibrio; en este último caso su aplicación a los seres vivos es absolutamente válida.

La relación:

$$\boxed{\frac{[A^-]_{(1)}}{[A^-]_{(2)}} = \frac{[C^+]_{(2)}}{[C^+]_{(1)}} = r} \qquad (27)$$

se denomina *relación Donnan*. De modo que E_D se puede expresar también como:

$$\boxed{E_D = \frac{RT}{F} \ln r} \qquad (28)$$

Para el caso de un anión polivalente en el compartimiento 1 (ejemplo de la figura 1-2) el valor de r es menor que 1, lo que implica que E_D es negativo. Como regla general el signo del potencial eléctrico relativo del compartimiento en el que se encuentra el ion polivalente coincide con el de su valencia.

PRESION COLOIDOSMOTICA

La presión osmótica fue definida como el aumento de la presión hidrostática generado por la presencia de un soluto en una disolución acuosa en contacto con agua pura a través de una membrana rígida semipermeable, cuando el sistema alcanza el estado de equilibrio. De acuerdo con la aproximación de van't Hoff para disoluciones diluidas (ecuaciones (9) y (10)), la presión osmótica depende de la concentración del soluto (C_S). Por lo tanto, la diferencia de presión osmótica entre dos disoluciones será proporcional a la diferencia de concentraciones de solutos e independiente de la naturaleza del soluto, ya que se considera que su único papel es el de diluir el disolvente.

Sin embargo, hay casos en los cuales la naturaleza del soluto y las condiciones de la disolución tienen una gran relevancia en la magnitud de la presión osmótica. Este caso se presenta cuando: 1) el soluto al cual la membrana no es permeable posee carga eléctrica neta, y 2) existen además iones que pueden atravesar libremente la membrana. Como puede verse, esta es una situación similar a la planteada en el equilibrio Donnan. Además, si la macromolécula (o ion polivalente) posee grupos ionizables débiles, la carga neta de esta molécula será función del pH a que se encuentra. Un ejemplo particular de este caso son las proteínas. El pH al cual la carga neta de una proteína es cero se denomina punto isoeléctrico.

Por lo tanto, podemos definir como *presión coloidosmótica* a la diferencia de presión hidrostática desarrollada entre dos compartimientos acuosos en equilibrio, separados por una membrana rígida de permeabilidad selectiva, cuando uno de ellos posee un soluto con carga eléctrica neta al cual la membrana no es permeable en coexistencia con otros iones que pueden moverse libremente entre ambos compartimientos. Esto se debe a que la reducción de la actividad del disolvente se produce no solamente por la presencia de la macromolécula ionizada, sino también por los iones pequeños atraídos hacia ella para neutralizar sus cargas fijas manteniendo el principio de electroneutralidad macroscópica.

Vimos que una consecuencia del equilibrio Donnan es el desarrollo de una diferencia de presión osmótica entre las disoluciones de ambos compartimientos (ecuación (26)). De esta relación se puede deducir la expresión (véase el Apéndice):

$$\pi_1 - \pi_2 = RT\,\{(r-1)\times 2\,[A^-]_{(2)} + (1-z_p)\,[P]\} \qquad (29)$$

Cuando el soluto al cual la membrana no es permeable no tiene carga eléctrica neta, $z_p = 0$, $r = 1$ (pues $E_D = 0$) y la ecuación (29) se reduce a la ecuación de van't Hoff (ecuación (9)):

$$\pi_1 - \pi_2 = RT\,[P] \qquad (30)$$

donde el único responsable de la diferencia de presión osmótica entre los compartimientos 1 y 2 es la concentración del soluto al cual la membrana no es permeable. En la figura 1-3, utilizando escalas arbitrarias, se grafica la diferencia de presión osmótica o coloidosmótica en función de z_p a partir de la ecuación (29).

Como puede apreciarse, la diferencia $\pi_1 - \pi_2$ tiene el valor mínimo a $z_p = 0$ y desde allí crece simétricamente para valores positivos y negativos de z_p.

El desarrollo de presión coloidosmótica debido a las proteínas plasmáticas es de fundamental importancia en los intercambios de agua entre capilares y espacio extracelular y en el mecanismo de filtración glomerular.

MECANISMOS DE TRANSPORTE PASIVO A TRAVES DE MEMBRANAS

Introducción. En esta sección se estudiarán los diferentes mecanismos de transporte pasivo a través de membranas. Como ejemplo se utilizará la membrana celular, con la salvedad de que el transporte a través de membranas más

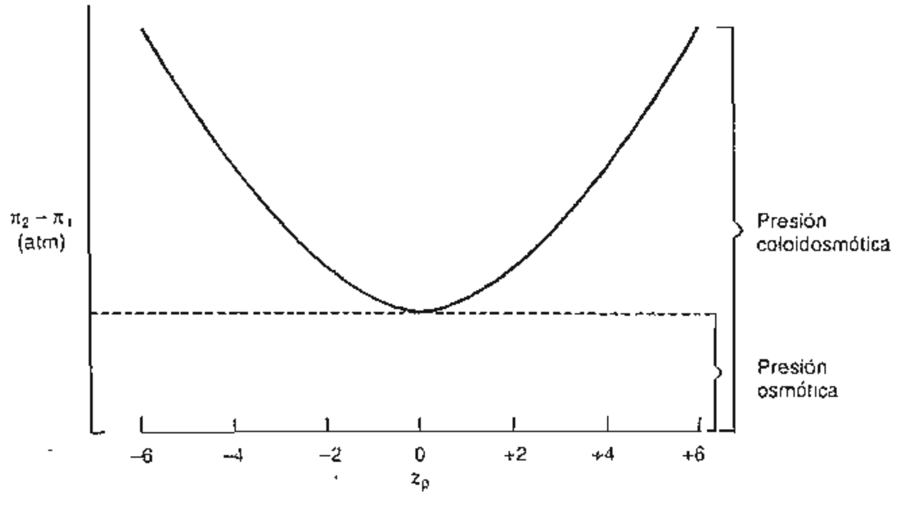


Fig. 1-3. Desarrollo de presión osmótica y coloidosmótica entre dos disoluciones electrolíticas en función de la valencia del polión presente en una de ellas. Ordenadas: presión osmótica o coloidosmótica en escala arbitraria. Abscisas: carga eléctrica neta del ion polivalente.

complejas (por ejemplo, epitelios) es usualmente la sumatoria de procesos que tienen lugar en cada una de las células, ya sea a través de ellas (y sus membranas) o entre ellas. Estos temas se estudiarán en detalle en los capítulos respectivos.

Las definiciones de transporte activo y pasivo son algo ambiguas y en algunos casos es difícil diferenciar uno de otro; es por ello que no todos los autores coinciden con los criterios sustentados, de modo que la cuestión aún no está completamente dilucidada. El criterio que se utilizará en este libro estará, obviamente, de acuerdo con algunos y en desacuerdo con otros. Como ésta es materia de controversia, la clasificación seguida aquí debe tomarse como una guía para el ordenamiento de las ideas, pero nunca como una posición dogmática al respecto. Consideramos como *transporte activo* a todo movimiento neto de materia a través de una membrana que reúna los dos requisitos siguientes: 1) que se realice en contra de un gradiente químico (o de concentración) para una sustancia sin carga eléctrica neta o en contra de un gradiente electroquímico para el caso de los iones, y 2) que exista un *acoplamiento* directo entre transporte y utilización de energía metabólica. De acuerdo con esto se considerará *transporte pasivo* a todos los demás movimientos.

Como se verá más adelante, no hay discrepancia con respecto a la difusión simple, la electrodifusión libre y la difusión facilitada general, pero entra en el terreno de la discusión lo que se conoce como cotransporte y contratransporte. Por otra parte, la definición de transporte activo tropieza con el problema de que en algunas situaciones, fundamentalmente experimentales, aunque hay acoplamiento directo entre transporte y gasto de energía metabólica, el movimiento de materia no se efectúa en contra del gradiente correspondiente.

Los mecanismos de transporte pasivo tienen la propiedad de ser espontáneos, tendientes a ir desde un estado de desequilibrio hacia el de equilibrio. Estos procesos no requieren aporte de energía sino que disipan energía acumulada, la cual, bajo ciertas condiciones, puede emplearse para llevar o mantener a otras sustancias en estado de desequilibrio (caso del cotransporte y del contratransporte). Otra característica de los movimientos pasivos de materia es que el flujo neto de ésta, J, es el resultado del producto de dos factores: uno representa lo que se conoce como *fuerza impulsora* y está en relación directa con cuán alejada del equilibrio está la distribución de la sustancia en cuestión; mientras que el otro está dado por las propiedades de la membrana y es básicamente una indicación de la *permeabilidad* de ésta a la sustancia transportada.

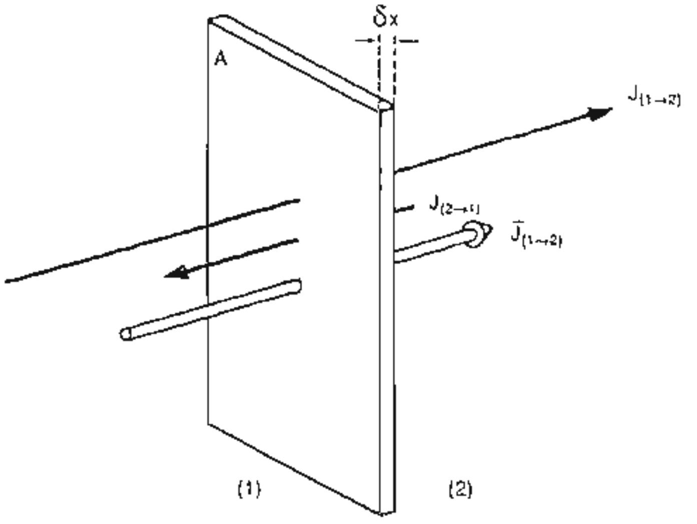


Fig. 1-4. Los vectores perpendiculares al plano indican el flujo neto $\bar{J}_{(1\to2)}$, resultante de los flujos unidireccionales $J_{(1\to2)}$ y $J_{(2\to1)}$. El sentido positivo en el eje de abscisas es de izquierda a derecha.

Conceptos de flujo y de gradiente. Llamamos flujo de una sustancia (J) a la cantidad de masa transportada en la unidad de tiempo. Lo referimos siempre a la unidad de superficie de un plano perpendicular al sentido del flujo (A). Representaremos los flujos como vectores horizontales, y consideraremos positiva la dirección de izquierda a derecha.

Para el análisis de los flujos consideramos al flujo neto $\bar{J}_{(1\to2)}$ como la diferencia entre dos flujos unidireccionales que tienen lugar en sentidos opuestos (fig. 1-4).

El plano de referencia del flujo tiene un espesor infinitesimal (δx). Los valores de la función potencial "y" a uno y otro lado del plano, que determinan la fuerza impulsora (concentración de sustancia, potencial eléctrico, etc.), tendrían así un cambio también muy pequeño (δy). La relación δy/δx se llama *gradiente de y*.

Si tomáramos, por ejemplo (fig. 1-5), muestras de líquido en los puntos A, B, C y D de la recta "x" mientras se disuelve un terrón de azúcar, y determináramos la concentración de azúcar en estos puntos, nos encontraríamos con que el gradiente de concentración puede ser positivo (A), nulo (B) o negativo (C). En ciertas circunstancias (región C, D) el gradiente puede aproximarse a la diferencia de concentraciones en la unidad de distancia (gradiente lineal).

Geométricamente el valor de la pendiente de la recta tangente a un punto dado es el gradiente de la función estudiada.

Difusión simple

Se denomina difusión simple al transporte neto de una sustancia sin carga eléctrica neta desde la zona más concentrada a la zona más diluida de una disolución. Para el caso de un compartimiento único, con una disolución binaria (un disolvente + un soluto), en la región donde el soluto se encuentra más concentrado el disolvente está más diluido (y viceversa); por lo tanto, los flujos netos de soluto y disolvente se efectuarán en sentidos opuestos.

La magnitud del flujo difusional simple es directamente proporcional al gradiente de concentración de la sustancia multiplicado por −1. La constante de proporcionalidad se denomina coeficiente de difusión (D), y la expresión:

$$\bar{J}_{(1\to2)} = D\left(-\frac{\delta C}{\delta x}\right) \qquad (31)$$

se conoce como la *primera ley de Fick*. Para el caso de gradiente lineal, la ecuación (31) puede sustituirse por:

$$\bar{J}_{(1\to2)} = D\left(-\frac{C_{(2)} - C_{(1)}}{x_2 - x_1}\right) \qquad (32)$$

Se llama fuerza impulsora al gradiente de potencial químico cambiado de signo, −gradiente μ. Para el flujo difusio-

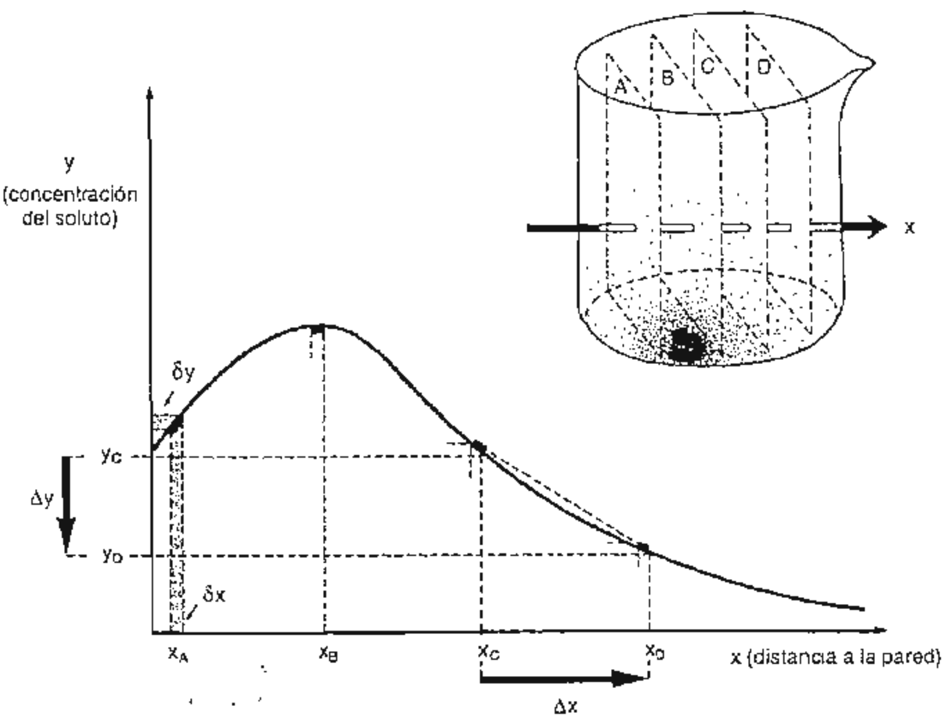


Fig. 1-5. La concentración de soluto en cada punto del recipiente, sobre una recta imaginaria, se ha representado en función de la distancia a la pared. Podemos encontrar gradientes de concentración (δy/δx) en cada punto. En ciertas regiones Δy/Δx es una buena aproximación al valor del gradiente.

nal simple en sistemas biológicos la fuerza impulsora puede considerarse, como buena aproximación, –gradiente C.

De la ecuación (32) surge que el flujo neto es positivo cuando $C_{(1)}$ es mayor que $C_{(2)}$; es decir, el gradiente es negativo. De allí la necesidad del cambio de signo para expresar la fuerza impulsora. Este tipo de transporte se denomina "a favor de gradiente".

Las unidades usuales del coeficiente de difusión "D" son $cm^2.seg^{-1}$, y su valor para disoluciones acuosas está en el orden de 10^{-5} $cm^2.seg^{-1}$ a 25°C. Este coeficiente es la manifestación de las interacciones que tienen lugar entre las moléculas de soluto y disolvente y por lo tanto varía con la naturaleza de ambos. Como aproximación, válida sólo para disoluciones diluidas, se considera a "D" independiente de la concentración y del número de componentes de la disolución. Por otra parte, debido a que la difusión se basa en el movimiento browniano, el cual es directamente proporcional a la temperatura, "D" es también directamente proporcional a la temperatura. Otra forma de considerar al coeficiente de difusión es como la inversa del coeficiente de fricción (la fricción se opone al movimiento de las moléculas); a menor fricción menor coeficiente y por ende mayor "D" y mayor flujo difusional para un gradiente de concentración dado.

El flujo difusional simple aparece así como un proceso macroscópico, espontáneo e irreversible (pasivo) que tiene lugar en un sistema inestable, fuera del equilibrio, y tiende a llevarlo hacia el estado de equilibrio; este último se alcanza cuando el gradiente en cualquier punto resulta cero, es decir, cuando la concentración del soluto es la misma en todo el sistema.

Hasta este momento se ha analizado la difusión simple como un proceso que tiene lugar en una disolución que ocupa un solo compartimiento. Cuando este proceso ocurre a través de una membrana que separa dos compartimientos (caso de una célula y el medio extracelular), hay otros elementos de fundamental importancia que es menester tener en cuenta; éstos derivan precisamente de la existencia de la membrana celular. Como estructura lamelar, la membrana celular tiene un espesor nada despreciable en relación con el tamaño de las moléculas que la atraviesan. Por ese motivo no puede considerársela como un simple plano divisorio entre dos compartimientos sino como una zona, de espesor definido, que deben atravesar solutos y disolvente para pasar de un compartimiento a otro. Por lo tanto, para una célula y su medio extracelular con concentraciones homogéneas pero diferentes en cada compartimiento, la diferencia se marca precisamente en el límite entre el agua intracelular o extracelular y la membrana plasmática. Por ello, tanto la generación de la fuerza impulsora como la interacción entre las sustancias difusibles y el medio en el cual difunden tienen lugar *dentro* de la membrana celular, es decir, el gradiente de concentración que tiene relevancia es el originado entre el lado interior de la membrana en contacto con la disolución intracelular y el lado exterior de la membrana en contacto con la disolución extracelular. El coeficiente de difusión "D" no es el de las sustancias en agua sino en los componentes que hacen a la estructura de la membrana celular, básicamente, la fase lipídica de ésta. Hay por lo tanto dos elementos nuevos a tener en cuenta en la difusión a través de membranas: el espesor de la membrana, que determina la distancia de migración, y su composición química. Estos elementos condicionan no sólo las interacciones moleculares sino también la concentración que las sustancias difusibles alcanzan dentro de la membrana en relación con la concentración en las disoluciones acuosas que la rodean.

Sobre la base de las consideraciones efectuadas debemos reformular la ecuación (32), de modo tal que:

$$\bar{J}_{(1\rightarrow 2)} = D\left(-\frac{C_{m(2)} - C_{m(1)}}{x_2 - x_1}\right) \qquad (33)$$

donde $C_{m(2)}$ y $C_{m(1)}$ son las concentraciones en las regiones de la membrana inmediatamente adyacentes a los compartimientos 2 y 1, respectivamente, y D es el coeficiente de difusión en el medio de la membrana.

Llamando a la diferencia $x_2 - x_1 = \delta$ = espesor de la membrana, la ecuación (33) se reduce a:

$$\bar{J}_{(1\to 2)} = \frac{D}{\delta}(C_{m(1)} - C_{m(2)}) \qquad (34)$$

Dada la diferente naturaleza química del disolvente intracelular y extracelular (agua) y de la membrana celular (básicamente una matriz lipídica), es de esperar que las concentraciones de las sustancias difusibles en el interior de la membrana adyacente a los medios acuosos sean diferentes de sus concentraciones en el exterior de ella. Sin embargo, también es de esperar que esta concentración sea directamente proporcional a aquélla; el coeficiente de proporcionalidad se denomina coeficiente de partición (K) y la expresión que describe esta relación es:

$$C_m = KC \qquad (35)$$

Una expectativa lógica es que las sustancias liposolubles tengan preferencia por la fase lipídica, mientras que las sustancias hidrosolubles la tengan por la fase acuosa. Por lo tanto, el coeficiente de partición (K) será mayor que 1 para las primeras y menor que 1 para las segundas. En otras palabras, la concentración de una sustancia liposoluble será mayor en la membrana celular que en los medios intracelular o extracelular, mientras que la inversa será verdad para las sustancias hidrosolubles. La inclusión del coeficiente de partición (K) nos da la posibilidad de estimar las concentraciones de solutos difusibles dentro de la membrana sobre la base de sus concentraciones en las disoluciones con las cuales está en contacto. El coeficiente de partición membrana/agua es muy difícil, si no imposible, de determinar; como una aproximación se utiliza en los cálculos el coeficiente de partición aceite/agua. La figura 1-6 muestra la diferencia de gradientes que origina la existencia del coeficiente de partición.

Para los mecanismos de transporte pasivo la membrana celular se comporta en general simétricamente en su interacción con los solutos difusibles intracelulares y extracelulares. Consecuentemente, la ecuación (34) se puede modificar incluyendo el coeficiente de partición y las concentraciones en los compartimientos respectivos para dar:

$$\bar{J}_{(1\to 2)} = \frac{DK}{\delta}(C_{(1)} - C_{(2)}) \qquad (36)$$

Si hacemos:

$$\boxed{\frac{DK}{\delta} = P} \qquad (37)$$

"P" se denomina *coeficiente de permeabilidad* de la membrana. Este coeficiente incluye no sólo la expresión de las interacciones de la sustancia difusible con la membrana (D), sino también el coeficiente de partición (K) (expresión de la naturaleza química de la región donde la difusión tiene lugar) y el espesor (δ) de aquélla.

Reemplazando en (36) según la ecuación (37), obtenemos:

$$\bar{J}_{(1\to 2)} = P\,(C_{(1)} - C_{(2)}) \qquad (38)$$

lo cual indica que la magnitud del flujo neto por difusión simple es igual al producto del coeficiente de permeabilidad de la membrana para la sustancia en cuestión por la diferencia de sus concentraciones a ambos lados de la membrana. Otra manera de expresar (38) es:

$$\bar{J}_{(1\to 2)} = P \times C_{(1)} - P \times C_{(2)} \qquad (39)$$

Tal cual se indicara anteriormente resulta práctico, y de suma utilidad para visualizar los mecanismos de transporte, considerar al flujo neto ($\bar{J}$) como la diferencia de dos movimientos o flujos unidireccionales de materia. Así, representando flujo unidireccional como J (sin la barra horizontal arriba de la letra J) podemos escribir:

$$\bar{J}_{(1\to 2)} = J_{(1\to 2)} - J_{(2\to 1)} \qquad (40)$$

y sobre la base de las ecuaciones (39) y (40):

$$J_{(1\to 2)} = P \times C_{(1)} \qquad (41)$$

$$J_{(2\to 1)} = P \times C_{(2)} \qquad (42)$$

De acuerdo con (41) y (42) el flujo unidireccional es igual al coeficiente de permeabilidad de la membrana multipli-

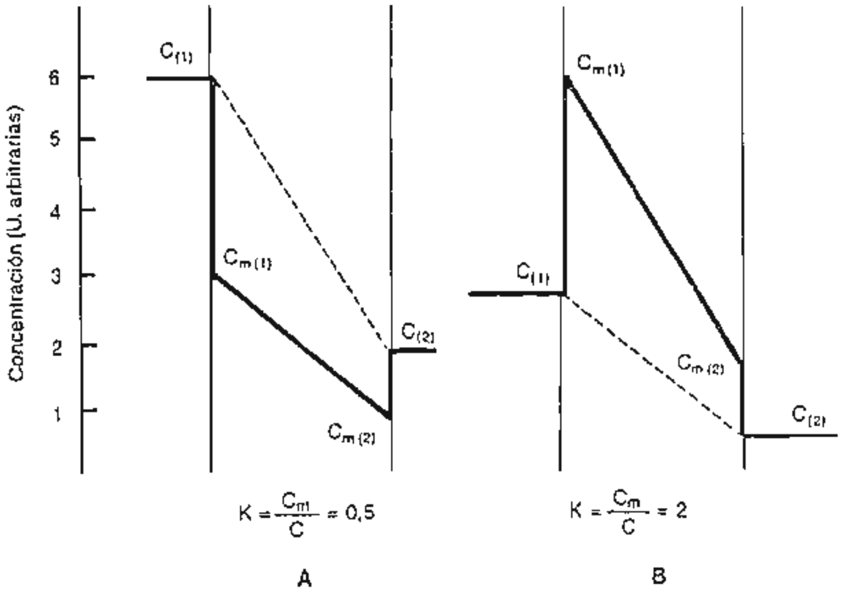


Fig. 1-6. Gradientes de concentración en una membrana lipídica de sustancias hidrosolubles (*A*) y liposolubles (*B*). En línea punteada se ve el gradiente aparente.

cado por la concentración en el lado donde el flujo se origina. Esto equivale a decir que los flujos unidireccionales son *linealmente dependientes de la concentración*, siendo el coeficiente de permeabilidad la constante de proporcionalidad (fig. 1-7).

La razón de este comportamiento reside en el hecho de que el proceso de difusión simple tiene lugar a través de toda el área de membrana disponible. Aun para las células más pequeñas esta área es extremadamente grande en comparación con el tamaño de las moléculas que la atraviesan, de forma tal que en la práctica nunca se constituye en factor limitante para la difusión. En otras palabras, independientemente de cuántas moléculas choquen por unidad de tiempo contra la superficie celular, siempre habrá superficie disponible para el transporte de las moléculas a través de la membrana. El número de colisiones por unidad de tiempo es proporcional a la concentración; en consecuencia, el flujo por difusión simple será directamente proporcional a la concentración de la sustancia en la disolución.

Electrodifusión libre

Se denomina electrodifusión libre al transporte neto de un ion desde una zona con mayor potencial electroquímico a otra con menor potencial electroquímico (tendencia al escape). La consecuencia del transporte de cargas eléctricas es la generación de diferencias de potencial eléctrico entre las zonas consideradas, como se verá en detalle en el capítulo 3. La preexistencia de un campo eléctrico condicionará la tendencia al escape y por ende también la magnitud del flujo neto; por otra parte, si las condiciones iniciales consisten en una diferencia de concentración de partículas cargadas en ausencia de diferencia de potencial eléctrico, la migración diferencial de distintos iones dará lugar al establecimiento de un campo eléctrico (cuya manifestación es una diferencia de potencial eléctrico).

Se puede derivar una ecuación que exprese el flujo neto por electrodifusión libre a través de una membrana a partir de los conceptos desarrollados previamente, si presuponemos que el flujo neto de un ion será proporcional a: 1) cuán lejos del equilibrio se encuentre la distribución de sus concentraciones, y 2) un factor dependiente de la permeabilidad de la membrana, su carga eléctrica y la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana.

Para un sistema como el de la figura 1-8, podemos escribir que un ion difusible "j" se encuentra en equilibrio cuando:

$$C_{(1)} = C_{(2)}\, e^{zE_mF/RT} \qquad (43)$$

donde E_m es el potencial de membrana ($E_m = E_1 - E_2$).

Empíricamente podemos tomar la diferencia entre ambos miembros de la ecuación (43) como equivalente a la fuerza impulsora (o por lo menos proporcional a ella). El flujo neto será entonces:

$$\bar{J}_{(1\rightarrow 2)} = A\,(C_{(1)} - C_{(2)}\, e^{zE_mF/RT}) \qquad (44)$$

donde A es una constante de proporcionalidad que incluye el coeficiente de permeabilidad y factores que dependen de la carga del ion y el potencial de membrana.

Para los iones, el coeficiente de partición K_{membrana/H_2O} es mucho menor que 1 y, por lo tanto, el transporte de iones por electrodifusión libre es prácticamente despreciable.

Tal como ocurre en la difusión simple, el flujo neto por electrodifusión puede expresarse como la diferencia entre dos flujos unidireccionales:

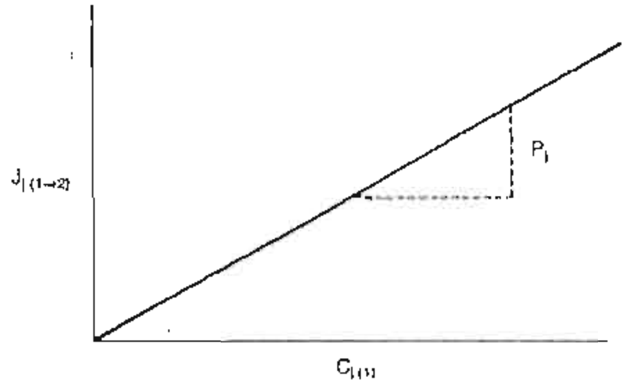


Fig. 1-7. Relación lineal entre flujo unidireccional ($J_{(1\rightarrow 2)}$) y concentración ($C_{(1)}$) en un mecanismo de transporte por difusión simple. Nótese que la pendiente de la recta da el valor del coeficiente de permeabilidad (P).

$$J_{(1\rightarrow 2)} = AC_{(1)} \qquad (45)$$

$$J_{(2\rightarrow 1)} = AC_{(2)}\, e^{zE_mF/RT} \qquad (46)$$

Dado que para la difusión de iones el área disponible abarca toda la membrana, la relación entre los flujos unidireccionales y su concentración en los medios acuosos es lineal. Sin embargo, la fuerza impulsora se modifica al variar el potencial de membrana E_m. Por otra parte, y como se indicó anteriormente, E_m también afecta el valor de A.

Difusión facilitada

En muchos casos se observan a través de membranas biológicas flujos netos *en favor* de gradiente de concentración o electroquímico que son de una magnitud muy superior a la esperada sobre la base del coeficiente de partición aceite/agua, el peso molecular de la sustancia o ambos tipos de variables. Este hallazgo se acompaña de otros, tampoco con-

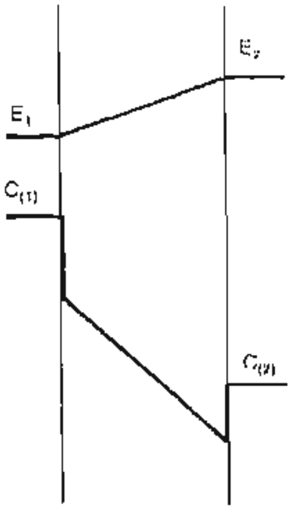


Fig. 1-8. Gradientes eléctrico y de concentración para un ion difusible. Nótese que la linealidad del gradiente de concentración del ion en un campo eléctrico es sólo una aproximación dada la escasa diferencia entre E_1 y E_2.

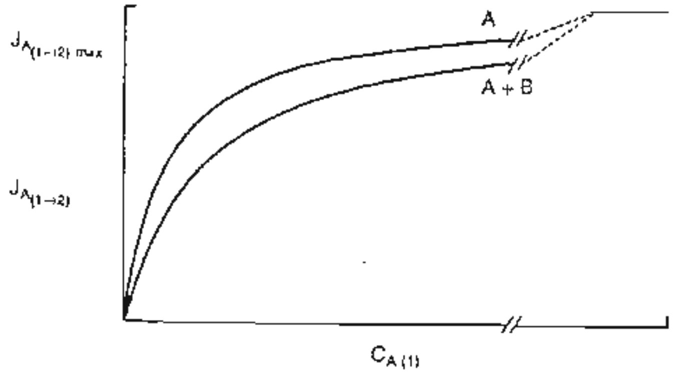


Fig. 1-9. Cinética de saturación en el flujo unidireccional de un soluto ($J_{(1\rightarrow 2)}$) en función de su concentración ($C_{A\,(1)}$) en un sistema de transporte por difusión facilitada. Nótese que la presencia de un segundo sustrato de composición química similar (B) reduce la afinidad aparente del sistema por A, pero no afecta el flujo máximo de A (inhibición competitiva). La afinidad real, K_A, y la aparente, K'_A, del transportador por A corresponden a las concentraciones de A a las cuales el valor del flujo unidireccional es igual a la mitad del flujo máximo.

templados hasta ahora: 1) la relación del flujo unidireccional respecto de la concentración no es lineal sino que, por arriba de cierto nivel de concentración de la sustancia, el flujo alcanza un valor constante (esto se conoce como cinética de saturación), y 2) la presencia simultánea de una segunda sustancia de estructura química similar produce disminución del flujo unidireccional de la primera cuando ésta se encuentra a baja concentración, pero no tiene efecto cuando la concentración se aumenta lo suficiente (esto se denomina inhibición competitiva). Ambos efectos, cinética de saturación e inhibición competitiva, están ilustrados en la figura 1-9.

Una forma de explicar estos resultados es suponiendo que el transporte de "A" no tiene lugar a través de toda la superficie de la célula sino que la sustancia interactúa con sitios específicos de la membrana. Estos sitios o regiones tienen la función de incrementar notablemente la velocidad de pasaje de la sustancia a través de la membrana, de manera tal que supera con creces las limitaciones impuestas por la baja permeabilidad de la capa lipídica. Dado que su número es limitado, se llegará a una concentración de la sustancia en la fase acuosa más allá de la cual un incremento de ella mantendrá constante el número de moléculas que interactúan con los sitios de transporte por unidad de tiempo; esto explica la cinética de saturación. Por último, y debido justamente a que la interacción antes mencionada tiene lugar entre estructuras definidas, es de esperar que por debajo de concentraciones saturantes de "A" la presencia de un segundo soluto de estructura similar "B" compita con el primero por el sitio de transporte con la consecuente disminución del flujo de "A"; esto explica la cinética de inhibición competitiva. Dado que la presencia de estas estructuras en la membrana facilita la difusión de sustancias a través de ella, se denomina a este mecanismo de transporte pasivo *difusión facilitada*. La estructura transportadora, o *transportador*, es de naturaleza proteica o glicoproteica.

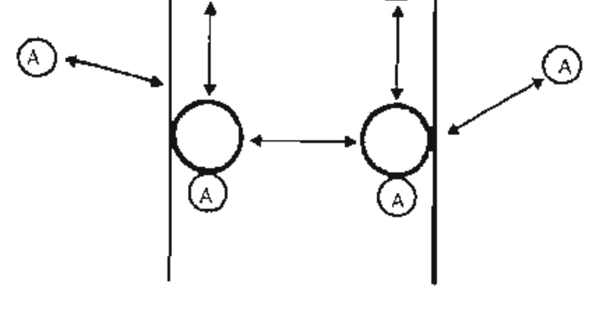


Fig. 1-10. Modelo esquemático del transportador móvil como mecanismo molecular en el transporte a través de membranas por difusión facilitada general.

Los solutos que atraviesan las membranas por algunas de las variantes de este mecanismo pueden o no tener carga eléctrica; lo mismo es válido para el transportador vacío y para el complejo transportador-sustancia transportada. De estas variables dependerá la influencia que la diferencia de potencial eléctrico transmembrana tenga sobre la distribución de las concentraciones en equilibrio y las velocidades de transporte. Para simplificar el tratamiento genérico de estos sistemas, en las secciones siguientes esos efectos no serán considerados.

1. Pasajes mediados por transportadores de membrana. Una forma muy difundida hace unos años de explicar los distintos tipos de difusión facilitada era apelar a la existencia de lo que se llamó *transportador móvil*, el cual tendría dimensiones y características tales que le permitirían, sin abandonar la membrana, atravesarla de un lado al otro siguiendo las leyes de la difusión. De esta manera, a través de sucesivos pasos reversibles, el transportador se uniría a la sustancia que va a transportar a un lado de la membrana; el complejo difundiría hacia el lado opuesto, donde la sustancia sería liberada, y luego el transportador retornaría vacío al punto inicial (fig. 1-10).

Los últimos avances respecto de la estructura de las membranas biológicas parecen indicar que movimientos de este tipo no son muy factibles de prever para las proteínas de membrana, base molecular del transportador. No obstante, este mecanismo puede encontrarse en sistemas artificiales. Otra posibilidad por la que algunos autores se inclinan, y que en algunos casos ha sido verificada experimentalmente en membranas biológicas, es la existencia de tubos o *poros*, que posiblemente contengan agua en su interior. A través de ellos los solutos se pueden mover con mayor facilidad que a través de la capa lipídica. Finalmente, otros postulan movimientos parciales (cambios conformacionales) de la molécula transportadora como determinantes de la traslación de sustancias a través de las membranas.

Desde el punto de vista didáctico el transportador móvil ofrece un modelo excelente por su simpleza para visualizar todas las consecuencias y propiedades de la difusión facilitada. Por ello, y aunque estos mismos conceptos pueden extraerse de otros modelos de transporte, los esquemas cinéticos que se construyen son similares a los de la figura 1-10 (véase fig. 1-11). La diferencia fundamental estriba en que el mecanismo de traslación de la sustancia unida al transportador no es explicado y sólo se representa por una constante de velocidad. El retorno del transportador vacío implica que el proceso de transporte tiene características cíclicas (véase más adelante). Los presupuestos básicos en los cuales se funda el análisis del transporte por difusión facilitada son los siguientes:

1) El transportador es una estructura de la membrana y por lo tanto nunca la abandona; su función es similar a la de un catalizador que participa en una reacción acelerándola sin ser consumido ni producido en ella. El número de sitios de interacción es el mismo a ambos lados de la membrana.

2) El transportador y la sustancia por transportar (denominada usualmente sustrato, asimilándola a la terminología enzimológica) interactúan entre sí de manera similar a la de una reacción enzimática. De este modo:

$$A + X = XA$$

donde A es el sustrato, X el transportador y XA el complejo transportador-sustrato.

3) La reacción de unión del sustrato al transportador (o su liberación) es muchísimo más rápida que el movimiento del sustrato a través de la membrana, el cual se constituye en el paso limitante de la reacción total. Por lo tanto, se puede presuponer que sustrato, transportador y complejo sustrato-transportador se encuentran en equilibrio en las regiones de la membrana en contacto con la disolución.

Si se tiene en cuenta que el flujo unidireccional de A es proporcional a la concentración del complejo sustrato-transportador en el correspondiente lado de la membrana, es:

$$J_{(1\rightarrow 2)} = k[XA]_{m(1)} \qquad (47)$$

donde la constante de proporcionalidad "k" es una constante de velocidad, similar a una constante de permeabilidad, con sus mismas unidades, que expresa la velocidad de transferencia del sustrato a través de la membrana una vez que ha formado complejo con el transportador. Si denominamos $[X_t]$ a la concentración *total* de sitios de transporte en contacto con la disolución del compartimiento 1, es obvio que:

$$J_{(1\rightarrow 2)} = J_{máx_{(1\rightarrow 2)}} \quad \text{cuando} \quad [XA]_{m(1)} = [X_t]_1 \qquad (48)$$

En otras palabras, el flujo unidireccional es máximo cuando todos los sitios del transportador están ocupados por el sustrato (saturación). Designemos θ a la fracción de sitios ocupados:

$$\theta = \frac{[XA]_{m(1)}}{[X_t]_1} \qquad (49)$$

Sobre la base de la ley de acción de las masas, y con el presupuesto de un solo sitio de sustrato por molécula de transportador, se puede demostrar que la fracción de sitios ocupados (o de complejos formados) en un lado de la membrana "θ" está dada por la expresión:

$$\theta = \frac{[A]}{K_A + [A]} \qquad (50)$$

donde [A] es la concentración de sustrato en la disolución y K_A es la constante de disociación del complejo transportador-sustrato (a menor valor de K_A, mayor afinidad), cuyas unidades son de concentración.

Obviamente, los valores extremos de θ oscilan entre 0 en ausencia de A y 1 a concentraciones de A llamadas de saturación.

El máximo flujo unidireccional se obtendrá cuando todos los transportadores estén ocupados por el sustrato (θ = 1), mientras que el flujo será nulo cuando no exista complejo sustrato-transportador (θ = 0). Por unidad de área de membrana el flujo unidireccional de A es, por lo tanto, igual al producto del flujo máximo ($J_{A\,máx}$) por θ:

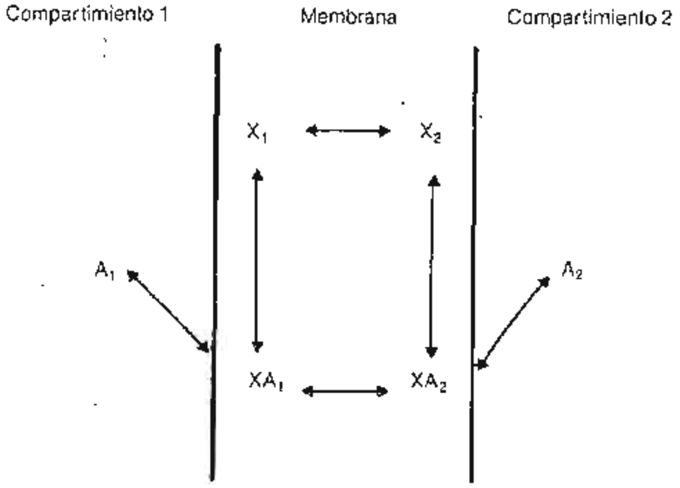


Fig. 1-11. Modelo cinético del mecanismo de transporte por difusión facilitada general.

$$J_{(1\rightarrow 2)} = J_{máx_{(1\rightarrow 2)}} \times \theta = J_{máx_{(1\rightarrow 2)}} \times \frac{[A]_1}{K_A + [A]_1} \qquad (51)$$

$$J_{(1\rightarrow 2)} = k\,[X_t]_1 \times \frac{[A]_1}{K_A + [A]_1} \qquad (52)$$

Las ecuaciones (50) y (52) explican formalmente la existencia de cinética de saturación. Cuando la concentración de sustrato es baja:

$$[A]_1 << K_A \quad \text{es} \quad K_A + [A]_1 = K_A$$

y en consecuencia:

$$J_{(1\rightarrow 2)} = \frac{J_{máx_{(1\rightarrow 2)}}}{K_A} \times [A]_1 \qquad (53)$$

o sea, el flujo unidireccional es lineal con $[A]_1$. Por otra parte, en los casos en que la concentración de sustrato es alta:

$$[A]_1 >> K_A \quad \text{es.} \quad K_A + [A]_1 = [A]_1$$

$$J_{(1\rightarrow 2)} = J_{máx_{(1\rightarrow 2)}} \times \frac{[A]_1}{[A]_1} = J_{máx_{(1\rightarrow 2)}} \qquad (54)$$

lo que indica que se ha llegado al máximo valor posible de flujo; esto es así porque todos los transportadores se encuentran formando complejos con el sustrato. Un aspecto muy importante por tener en cuenta es que una sustancia puede atravesar una membrana por difusión facilitada y aparentemente tener flujos unidireccionales sin cinética de saturación. Ello ocurre en los casos en que el orden de concentraciones del sustrato "A" explorado es tal que siempre $[A] << K_A$. Por lo tanto, la existencia de cinética de saturación descarta a la difusión simple como mecanismo de transporte, pero su ausencia no asegura que este último sea el mecanismo involucrado.

Otro aspecto que puede derivarse formalmente sobre la base de las ecuaciones anteriores es la existencia de inhibi-

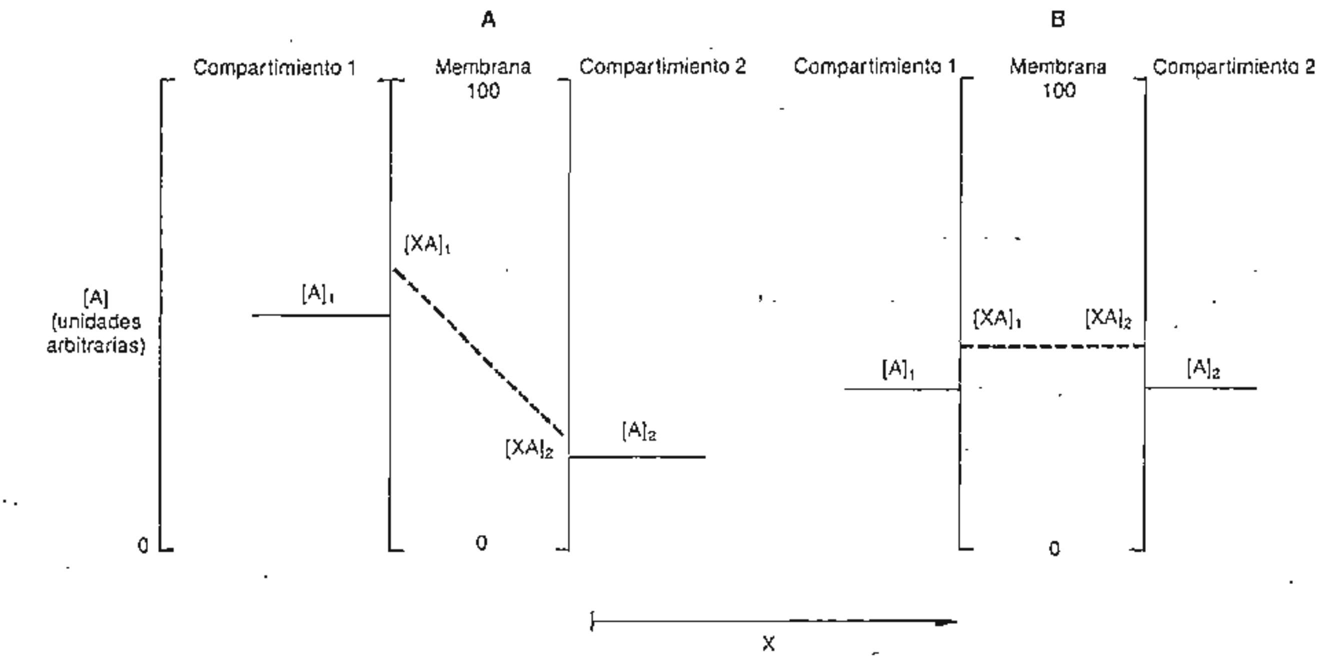


Fig. 1-12. Diagrama representativo de los perfiles de concentración de sustrato A en la disolución (en escalas arbitrarias) y del complejo transportador-sustrato XA en la membrana (como porcentaje de $[X_t]$) en un sistema de transporte por difusión facilitada. *A*. Condición de desequilibrio. *B*. Sistema en equilibrio difusional.

ción competitiva. Cuando dos sustratos, A y B, compiten por el mismo sitio de unión, se puede demostrar que:

$$K'_A = \left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right) \times K_A \tag{55}$$

donde K'_A es la constante de afinidad aparente del sitio por el sustrato A en presencia de B, [B] es la concentración del sustrato B en el medio, y K_B es la constante de afinidad real del sitio por el sustrato B.

Cuando $B = 0$, $K'_A = K_A$; en otras palabras, la presencia de B incrementa el valor de K'_A (disminuye la afinidad aparente de los sitios por A). La ecuación de flujo unidireccional es entonces:

$$J_{(1\to 2)} = J_{\text{máx}(1\to 2)} \times \frac{[A]_1}{K'_A + [A]_1} \tag{56}$$

En los casos en que la concentración de sustrato es alta, si:

$$[A]_1 >> K'_A\,, \quad J_{(1\to 2)} = J_{\text{máx}(1\to 2)} \tag{57}$$

es decir, el *flujo unidireccional máximo* no es afectado. Esto es lo que indican las curvas de $J_{(1\to 2)}$ para $[A]_1$ en ausencia y en presencia de B en la figura 1-9.

En este esquema cinético simple, ya sea para el caso de la afinidad real o de la afinidad aparente del transportador por A, cuando el valor de [A] es igual al de la constante de afinidad, el flujo unidireccional es igual a la mitad del flujo máximo. Esta es una manera de estimar K_A (o bien K'_A) y puede verificarse a partir de las ecuaciones (51) y (55), pues si:

$$J_{(1\to 2)} = \frac{J_{\text{máx}(1\to 2)}}{2} \quad \text{es} \quad \frac{[A]_1}{K_A + [A]_1} = \frac{1}{2} \tag{58}$$

se cumple que:

$$2\,[A]_1 = K_A + [A]_1 \quad \text{y} \quad [A]_1 = K_A \tag{59}$$

Si consideramos el flujo neto como igual a la diferencia entre los flujos unidireccionales, se puede escribir:

$$\bar{J}_{(1\to 2)} = J_{\text{máx}(1\to 2)} \times \frac{[A]_1}{K_{A_1} + [A]_1} - J_{\text{máx}(2\to 1)} \times \frac{[A]}{K_{A_2} + [A]_2} \tag{60}$$

Debido a que dos de los presupuestos básicos del transporte por difusión facilitada son:

$$[X_t]_1 = [X_t]_2 \quad \text{y} \quad K_{A_1} = K_{A_2} \tag{61}$$

resulta:

$$J_{\text{máx}(1\to 2)} = J_{\text{máx}(2\to 1)} \tag{62}$$

y la ecuación (60) se puede reescribir:

$$\bar{J}_{(1\to 2)} = J_{\text{máx}(1\to 2)} \times \left(\frac{[A]_1}{K_A + [A]_1} - \frac{[A]_2}{K_A + [A]_2}\right) \tag{63}$$

Esta última ecuación explica formalmente por qué la difusión facilitada general *produce flujo neto de sustrato sólo desde el compartimiento en el cual éste se encuentra más concentrado hacia aquel en que se halla más diluido;* igualmente indica que el sistema se encuentra en equilibrio ($\bar{J}_A = 0$) cuando $[A]_1 = [A]_2$.

Estos mismos conceptos pueden visualizarse en la figura 1-12, *A* y *B*. En ella los segmentos que representan las concentraciones de A en los compartimientos acuosos 1 y 2 siguen escalas arbitrarias, mientras que las concentraciones de los complejos transportador-sustrato están expresadas como porcentajes de $[X_t]$. En el ejemplo se presupone que la concentración de A está siempre por debajo de la saturación.

Para este sistema con un solo eje de coordenadas, y de acuerdo con las leyes de la probabilidad, una vez formado el complejo transportador-sustrato, el sustrato tiene dos opciones o direcciones en las cuales moverse: volver a la disolución de origen (disociarse) o sufrir la transferencia hacia el lado opuesto de la membrana (como parte del complejo). Un sistema simétrico como el propuesto demanda que, independientemente del valor particular de cada probabilidad, tanto la de disociación como la de traslación sean iguales a ambos lados de la membrana. Consecuentemente, el número total de complejos que se trasladan a través de la membrana será proporcional a su concentración en el lado de origen. (Nuevamente aquí se habla de traslación en sentido figurado ya que el término puede involucrar una verdadera difusión del complejo en el caso del transportador móvil, o movimientos de sustrato mientras permanece asociado al transportador fijo en el caso de poros o estructuras tubulares, o movimientos de una parte de la molécula del transportador unida al sustrato si el mecanismo es un cambio conformacional de aquél.) En el caso de la figura 1-12, *A*, habrá por lo tanto un flujo neto de sustrato (como complejo y dentro de la membrana) del lado 1 al lado 2. Esto aumentará la concentración del complejo en el lado 2 y por tanto habrá una disociación incrementada hacia el compartimiento 2. La consecuencia final será un flujo neto del sustrato desde el compartimiento donde se encuentra más concentrado hacia aquel donde está más diluido. En el caso de la figura 1-12, *B*, como la concentración del complejo es la misma a ambos lados de la membrana (porque la concentración de A es igual en ambos compartimientos), el flujo neto de A será nulo a pesar de existir flujos unidireccionales. El sistema de la figura 1-12, *B* se encuentra, por lo tanto, en estado de equilibrio.

Ejemplos clásicos de transporte de solutos por difusión facilitada general a través de membranas biológicas son parte del transporte de sodio y el transporte de glucosa en los glóbulos rojos humanos.

Es necesario señalar que el tratamiento seguido aquí es bastante simplificado. Existen sistemas de difusión facilitada general con características más complejas. Así, por ejemplo, se han descrito diferentes afinidades por el sustrato a ambos lados de la membrana; como en estos casos no se observó un gasto simultáneo de energía metabólica, se han postulado modelos en los que diferencias en las constantes de velocidad de traslación del complejo (k) compensan las diferencias en afinidades. En otros casos se ha observado que los flujos unidireccionales (por ejemplo, del compartimiento 1 al 2) son afectados por la concentración del sustrato en el compartimiento 2 (llamado efecto "trans" del sustrato). Estos hallazgos tienen su explicación mecánica y sus correspondientes expresiones cinéticas, pero su tratamiento va más allá de los objetivos de este libro. El lector puede consultar estos y otros aspectos más avanzados sobre el tema en la bibliografía citada al final del capítulo.

2. **Contratransporte.** Este es uno de los casos en los cuales un sistema de difusión facilitada general puede producir flujo neto de sustrato desde un compartimiento con menor concentración de sustrato hacia otro con mayor concentración de él. De vuelta al ejemplo de la figura 1-12, *A*, vemos que con la diferencia de concentraciones indicada ($[A]_1 > [A]_2$) y por las razones expresadas en la sección anterior, el flujo neto ($\bar{J}_{A(1\to2)}$) será positivo pues $J_{A(1\to2)} >$ ($J_{A(2\to1)}$). Consideremos ahora una situación en que las condiciones del sistema cambian y se agrega un nuevo sustrato "B" al compartimiento 1 solamente ($[B]_1 > 0$ y $[B]_2 = 0$): la característica de B es tal que se comporta como inhibidor competitivo de A (compite con A por el mismo sitio del transportador). Esta situación está diagramada en la figura 1-13, donde las concentraciones de los sustratos están indicadas en unidades arbitrarias a la izquierda y las de los complejos en porcentaje de $[X_t]$ a ambos lados del interior de la membrana. En este caso, a pesar de ser $[A]_1 > [A]_2$ y debido a la presencia de B en (1), que desplaza a A de los sitios del transportador en el lado 1 de la membrana, se tendrá $[XA]_1 < [XA]_2$, lo cual da como resultado:

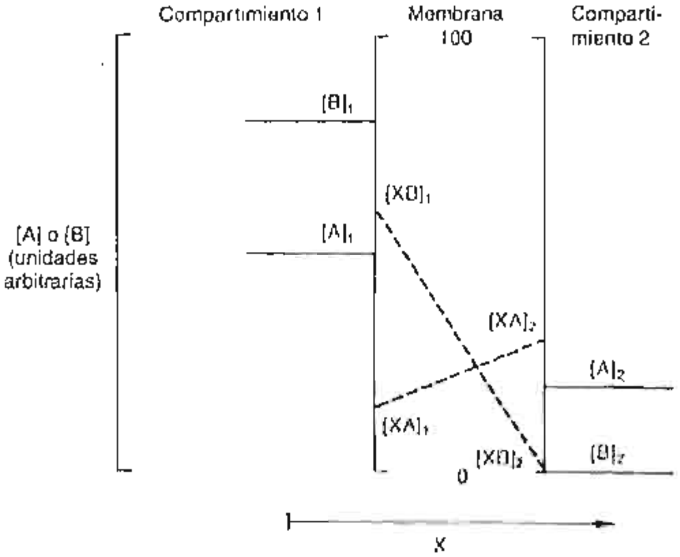


Fig. 1-13. Diagrama representativo de los perfiles de concentración de sustratos A y B (expresados en unidades arbitrarias) y de los complejos transportador-sustrato, XA y XB (expresados como porcentaje de $[X_t]$) en un sistema de difusión facilitada que opera en la modalidad de contratransporte. Nótese que A y B compiten por el mismo sitio del transportador, por lo cual se forman complejos binarios.

$$J_{A(1\to2)} < J_{A(2\to1)}, \quad \text{o sea,} \quad \bar{J}_{A(1\to2)} = (\text{negativo}) \qquad (64)$$

El hecho de que el flujo neto ($\bar{J}_{A(1\to2)}$) sea negativo implica que se producirá transporte neto de A desde el compartimiento 2 hacia el 1; es decir, desde donde A se encuentra más diluido hacia donde se encuentra más concentrado. Al mismo tiempo habrá un flujo neto de B desde 1 hacia 2 ($\bar{J}_{B(1\to2)}$) de signo positivo (pues $J_{B(2\to1)} = 0$). Este acoplamiento de flujos netos, en el cual el transporte neto de B desde su lado más concentrado al más diluido (en favor del gradiente de concentración "de los compartimientos") tiene como consecuencia un transporte neto de un segundo sustrato desde su lado más diluido al más concentrado (en contra del gradiente de concentración "de los compartimientos") se denomina *contratransporte*. Como resultado de este proceso se produce un intercambio *neto* de B_1 con A_2. La razón de este comportamiento es que la determinante de la magnitud de los flujos unidireccionales en la difusión facilitada no es la concentración de los sustratos en los compartimientos acuosos exteriores, sino la concentración de los complejos transportador-sustrato en el interior de la membrana en contacto con esos compartimientos. Es decir, el transporte es un proceso que tiene lugar *dentro* de la membrana. El contratransporte puede ocurrir porque A y B compiten por el mismo sitio del transportador. La energía necesaria para el movimiento neto de A "en contra de gradiente" proviene de la interacción de B con el transportador (su afinidad por él) y de su concentración relativa en los compartimientos.

Un ejemplo numérico contribuirá a aclarar más los conceptos. Supongamos un primer caso (todo en unidades arbitrarias) donde $[A]_1 = 5$; $[A]_2 = 2$; $K_A = K_B = 1$; $[B]_1 = [B]_2 = 0$; $[X_t] = 100$ y $K = 10$. De las ecuaciones (52), (55), (56) y (60) obtenemos los siguientes valores:

$$J_{A(1\rightarrow 2)} = 10 \times 100 \times \left(\frac{5}{(1+5)} \right) = \frac{5.000}{6} = 833$$

$$J_{A(2\rightarrow 1)} = 10 \times 100 \times \left(\frac{2}{(1+2)} \right) = \frac{2.000}{3} = 667$$

y entonces:

$$\bar{J}_{A(1\rightarrow 2)} = J_{A(1\rightarrow 2)} - J_{A(2\rightarrow 1)} = 833 - 667 = 166 \text{ (flujo neto positivo)}$$

Consideremos ahora que la concentración de B_1 se lleva a 8 unidades mientras que $[B]_2 = 0$. En este caso las afinidades aparentes del transportador por A serán:

$$K'_{A_1} = 1 \times (1 + (8/1) = 9$$

$$K'_{A_2} = 1 \times (1 + (0/1) = 1 = K_A$$

por lo que en este caso:

$$J_{A(1\rightarrow 2)} = 10 \times 100 \times \left(\frac{5}{(9+5)} \right) = \frac{5.000}{14} = 357$$

$$J_{A(2\rightarrow 1)} = 10 \times 100 \times \left(\frac{2}{(1+2)} \right) = \frac{2.000}{3} = 667$$

de lo que resulta:

$$\bar{J}_{A(1\rightarrow 2)} = J_{A(1\rightarrow 2)} - J_{A(2\rightarrow 1)} = 357 - 667 = -310 \text{ (flujo neto negativo)}$$

Un aspecto sumamente importante a tener en cuenta es que con el tiempo las concentraciones de B_2 y A_1 irán en aumento mientras que las de B_1 y A_2 disminuirán; esto traerá aparejado el consiguiente desarrollo de competición entre A_2 y B_2 y una disminución de esta interacción entre A_1 y B_1. A consecuencia de ello llegará un momento en que los flujos unidireccionales de A pasarán a ser iguales ($\bar{J}_{A(1\rightarrow 2)} = 0$) para luego determinar $\bar{J}_A$ en favor del gradiente de concentración "de los compartimientos". En otras palabras, el contratransporte es un fenómeno transitorio a menos que otros mecanismos se encarguen de mantener la distribución asimétrica del sustrato B. Si esto último no ocurre se llegará a $[B]_1 = [B]_2$ y $[A]_1 = [A]_2$, o sea, el estado de equilibrio difusional. Otra característica fundamental de este mecanismo es que el sustrato dador de energía (se transporta en favor de gradiente) y el que la recibe (se transporta en contra de gradiente) pueden intercambiar papeles modificando sus concentraciones relativas.

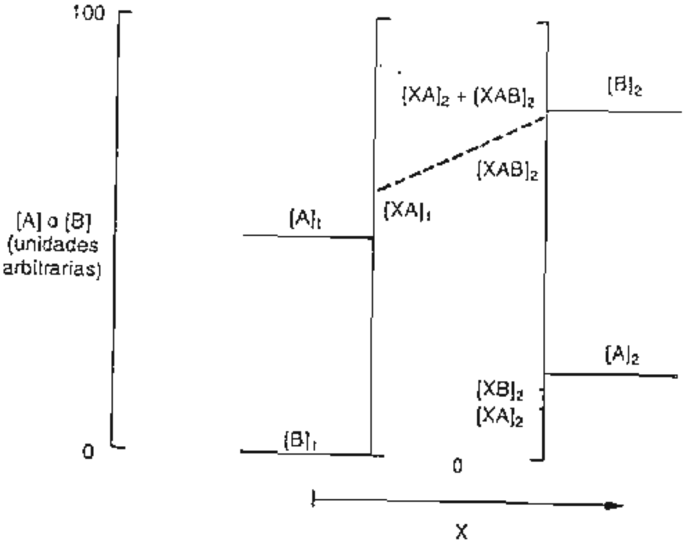


Fig. 1-14. Diagrama representativo de los perfiles de concentración de sustratos A y B (expresados en unidades arbitrarias) y de los complejos transportador-sustrato, XA, XB y XAB (expresados como porcentaje de $[X_t]$) en un sistema de difusión facilitada que opera en la modalidad de cotransporte. Nótese que A y B se unen a distintos sitios del transporte y pueden formar un complejo ternario XAB.

En las diversas células y tejidos del organismo existen varios sistemas conocidos de contratransporte; dos de los más importantes son el intercambio (de flujos netos) Na^+-Ca^{2+} y el intercambio Na^+-H^+. En estos casos también los mecanismos son más complejos que los aquí descritos. No sólo las afinidades aparentes de los sustratos son diferentes del lado intracelular y extracelular, sino que estos sistemas interactúan con otras sustancias presentes en el interior de las células, como magnesio, fosfato y ATP, las cuales desempeñan papeles regulatorios.

3. **Cotransporte.** Este es el otro proceso por el cual un sistema de difusión facilitada puede catalizar el flujo neto de un sustrato desde el compartimiento en el que se encuentra más diluido hacia aquel en que está más concentrado. Como en el contratransporte, su existencia es el resultado de la interacción de un segundo sustrato con el transportador; a diferencia de aquél, el segundo sustrato no compite con el primero por el transportador sino que se une a un sitio distinto, de tal forma que ambos sustratos pueden coexistir unidos formando el complejo ternario sustrato A-transportador-sustrato B. Hay tres mecanismos por los cuales se puede producir cotransporte, que son: 1) la unión de B *aumenta la afinidad* del transportador por A; 2) la unión de B *aumenta la velocidad de traslación* de A a través de la membrana, y 3) una combinación de 1) y 2).

El primer caso está ilustrado en la figura 1-14, donde como en los ejemplos anteriores las concentraciones en los compartimientos están representadas a la izquierda (en unidades arbitrarias) y las de los complejos en el lado correspondiente interior de la membrana como porcentaje de $[X_t]$. Como se ha visto en la sección de difusión facilitada general, el movimiento unidireccional de A desde el lado 1 al lado 2 de la membrana es proporcional a $[XA]_1$, mientras que el movimiento unidireccional desde el lado 2 al lado 1 de la misma estructura es proporcional a la suma de $[XA]_2 + [XAB]_2$. Dado que en este caso la constante de velocidad de traslación dentro de la membrana es la misma para todos los complejos, podemos escribir:

$$\bar{J}_{A(1\rightarrow 2)} = k\ \{[XA]_1 - ([XA]_2 + [XAB]_2)\} \qquad (65)$$

Si:

$$[XA]_1 < [XA]_2 + [XAB]_2 \quad \text{resulta} \quad \bar{J}_{A(1\rightarrow 2)} = \text{(negativo)} \qquad (66)$$

el flujo neto ($\bar{J}_{A(1\rightarrow 2)}$) será negativo, o sea que habrá un flujo neto de A desde el compartimiento 2 al 1. La explicación para este comportamiento reside en que XB tiene mayor afinidad por A que X; por lo tanto será posible obtener, dentro de ciertos límites de diferencia entre $[A]_1$ y $[A]_2$, una concentración de B en 2 tal que compense con el incremento de afinidad del transportador la menor concentración de A en ese compartimiento. La consecuencia será una mayor concentración de transportador unido a A del lado de la membrana en contacto con la disolución donde A está más diluido y, por consiguiente, un mayor flujo unidireccional a partir de ese lado de la membrana. Esto es una prueba más en el sentido de que los determinantes de la magnitud del transporte a través de una membrana son las concentraciones de las especies y su velocidad de traslación *dentro* de la membrana. Dado que el flujo neto de A en contra del gradiente de concentración "de los compartimientos" se efectúa en el mismo sentido que el flujo neto de B en favor de su propio gradiente, es que se denomina a este mecanismo *cotransporte*. A diferencia del contratransporte, en el que existe un intercambio de B con A, en el cotransporte hay un transporte neto de A más B desde uno a otro compartimiento.

En el caso 2), la concentración total de transportador unido a A del lado de la membrana en contacto con la disolución donde A está más diluido será menor que del otro lado de la membrana, tanto en ausencia como en presencia de B. La diferencia estriba en que en presencia de B habrá una mezcla de XA y XBA; dado que la velocidad de traslación de A a partir de XBA es mayor que a partir de XA será posible obtener, dentro de ciertos límites de $[A]_1$ y $[A]_2$, una concentración de B tal que esa diferencia en "k" compense la menor concentración de XBA. Formalmente esto se puede describir, para el caso en que $[A]_1 > [A]_2$ en presencia de B en el compartimiento 2 solamente, de la siguiente manera:

$$J_{A(1\to 2)} = k\,[XA]_1$$

$$J_{A(2\to 1)} = k\,[XA]_2 - a \times k\,[XBA]_2$$

donde:

$$a >> b$$

cuando:

$$k\,[XA]_1 < k\,[XA] + a \times k\,[XBA]_2$$

será:

$$J_{A(1\to 2)} < J_{A(2\to 1)}$$

y:

$$\bar{J}_{A(1\to 2)} = J_{A(1\to 2)} - J_{A(2\to 1)} = \text{(flujo neto negativo)}$$

con lo que se establecerá cotransporte de A + B desde el compartimiento 2 al 1.

Los ejemplos numéricos para el cotransporte son más complicados de calcular pues las ecuaciones cinéticas resultantes son más elaboradas que para el contratransporte. A modo de ejemplo se dan a continuación estimaciones efectuadas para las siguientes situaciones (todo en unidades arbitrarias): $[A]_1 = 5$; $[A]_2 = 2$; $K_A = K_B = 1$; $k = 10$; $[X_t] = 100$.

En ausencia de B_2 (sin cotransporte), los valores de flujo son los que siguen (similares a los del ejemplo anterior):

$$J_{A(1\to 2)} = 833\ ;\ J_{A(2\to 1)} = 667$$

$$\bar{J}_{A(1\to 2)} = J_{A(1\to 2)} - J_{A(2\to 1)} = 833 - 667 = 166 \ \text{(flujo neto positivo)}$$

Para el mecanismo de cotransporte 1), si la afinidad de XB por A es cinco veces mayor que la de X, para $[B]_2 = 8$ los valores obtenidos son:

$$J_{A(1\to 2)} = 833\ ;\ J_{A(2\to 1)} = 896$$

$$\bar{J}_{A(1\to 2)} = J_{A(1\to 2)} - J_{A(2\to 1)} = 833 - 896 = $$
$$= -63 \ \text{(flujo neto negativo)}$$

Para el mecanismo 2) con $a = 3$ y $[B]_2 = 8$, los resultados son:

$$J_{A(1\to 2)} = 833\ ;\ J_{A(2\to 1)} = 1.851$$

$$\bar{J}_{A(1\to 2)} = J_{A(1\to 2)} - J_{A(2\to 1)} = 833 - 1.851 = $$
$$= -1.018 \ \text{(flujo neto negativo)}$$

Al igual que lo que ocurre con el contratransporte, y por razones similares, el cotransporte es un proceso transitorio y una vez disipados los gradientes queda $[A]_1 = [A]_2$ y $[B]_1 = [B]_2$; es decir, se llega al equilibrio difusional. Por supuesto que el caso es diferente cuando por algún otro mecanismo agregado el gradiente de B puede ser mantenido. Mecanismos de cotransporte de suma importancia en el organismo son la captación acoplada de glucosa + sodio en el intestino; de sodio + potasio y de aminoácidos + sodio en los glóbulos rojos, y posiblemente de sodio + cloro en el nervio. Al igual que lo que ocurre con los sistemas de contratransporte, algunos sistemas de cotransporte están regulados por sustancias intracelulares, entre ellas el ATP.

APENDICE

Disoluciones

Una disolución es un sistema homogéneo compuesto por dos o más sustancias. Una de ellas, generalmente en mayor proporción, determina el estado físico de la disolución y recibe el nombre de disolvente.

Formas de expresar la concentración de una disolución. Se han propuesto diversas formas para indicar la composición de un sistema, ya sea utilizando magnitudes de naturaleza física, como gramos/litro de disolución, fracciones o porcentajes de masa o volumen, etcétera.

El hecho de referir las concentraciones a volúmenes del mismo orden de magnitud de las muestras (por ejemplo, mg/ml) oscurece las relaciones, y si bien pueden emplearse submúltiplos en el numerador, se recomienda que el denominador sea siempre litro, kilogramo o mol.

Dado que los procesos químicos responden a relaciones entre partículas elementales, conviene que las concentraciones se expresen en unidades relacionadas con los átomos, iones o moléculas participantes.

Cuando el soluto tiene una fórmula bien conocida, se recomienda el uso del mol/litro de disolución (molaridad) como medida de su concentración. El mol se define en el sistema internacional de medidas como la cantidad de sustancia que contiene tantos "entes elementales" como átomos de carbono hay en 0,012 kg del nucleido ^{12}C (isótopo del carbono de número de masa 12).

Para las sustancias compuestas, el ente elemental es la molécula, y mol tiene el significado de "peso molecular expresado en gramos".

Pero también podemos hablar de un "mol de átomo de calcio" para referirnos a 40 g de Ca^{2+} (antes llamado átomo-gramo o ion-gramo).

Reservamos el nombre de equivalente gramo (Eq) al mol de ente de carga unitaria que resulta de dividir peso molecular/valencia iónica.

Fracción molar. Se define como fracción molar de una sustancia (X) al número de moles de esa sustancia en un volumen dado dividido por el número total de moles correspondientes a todas las sustancias presentes en la disolución. Así, para 1 molar de NaCl en agua, y considerando que el número total de moles de agua por litro de disolución varía muy poco respecto del agua pura, la fracción de NaCl es:

$$X_{NaCl} = \frac{1}{1 + 55{,}5} = \frac{1}{56{,}5} = 0{,}018 \qquad (A1)$$

y la fracción molar del agua es:

$$X_{H_2O} = \frac{55{,}5}{56{,}5} = 0{,}982 \qquad (A2)$$

donde:

$$X_{NaCl} + X_{H_2O} = 1 \qquad (A3)$$

Por lo tanto, los límites dentro de los cuales puede oscilar la fracción molar son 0 (ausencia de sustancia) y 1 (sustancia pura).

Actividad. Una magnitud relacionada con la concentración efectiva es la actividad. La actividad del disolvente está relacionada con su fracción molar, de modo tal que:

$$a_{H_2O} \cong X_{H_2O} \quad \text{cuando} \quad X_{H_2O} \cong 1 \qquad (A4)$$

$$a_{H_2O} = X_{H_2O} \quad \text{cuando} \quad X_{H_2O} = 1 \qquad (A5)$$

En el caso del soluto la actividad está relacionada con su concentración molar por la expresión:

$$a_j = \gamma_j \times C_j \qquad (A6)$$

en la cual γ se denomina coeficiente de actividad de la sustancia j. En disoluciones muy diluidas γ_j es muy cercano a la unidad, de manera que en esos casos se puede escribir:

$$a_j = C_j \qquad (A7)$$

Derivación de la ecuación de van't Hoff. El equilibrio del sistema ilustrado en la figura 1-1 puede plantearse:

$$\bar{v}_{H_2O} \times P_1 + RT \ln a_{H_2O\,(1)} = \bar{v}_{H_2O} \times P_2 + RT \ln a_{H_2O\,(2)} \qquad (A8)$$

Como los líquidos son prácticamente incompresibles, el volumen molar parcial del agua es independiente de la presión, por lo cual $\bar{v}_{H_2O}$ y RT se pueden factorear, y queda:

$$\bar{v}_{H_2O} \times (P_1 - P_2) = RT \ln \frac{a_{H_2O\,(2)}}{a_{H_2O\,(1)}} \qquad (A9)$$

De acuerdo con la relación entre actividad y fracción molar:

$$\bar{v}_{H_2O} \times (P_1 - P_2) = RT \ln \frac{X_{H_2O\,(2)}}{X_{H_2O\,(1)}} \qquad (A10)$$

En el lado (2) hay disolvente puro, por lo que su fracción molar es igual a la unidad; reordenando, se obtiene:

$$P_1 - P_2 = \frac{RT}{\bar{v}_{H_2O}} \ln \frac{1}{X_{H_2O\,(1)}} = \frac{RT}{\bar{v}_{H_2O}} \ln \frac{1}{1 - X_{s\,(1)}} \qquad (A11)$$

$$P_1 - P_2 = \frac{RT}{\bar{v}_{H_2O}} \ln (1 - (X_s)_{(1)}) \qquad (A12)$$

donde X_s es la fracción molar del soluto y es mucho menor que uno.

Dado que cuando X << 1 el ln (1 – X) = –X, la ecuación anterior se reduce a:

$$P_1 - P_2 = \frac{RT}{\tilde{v}_{H_2O}} \times X_s \qquad (A13)$$

Por otra parte:

$$\frac{X_s}{\tilde{v}_{H_2O}} = \frac{\pi_s}{\tilde{v}_{H_2O} \times (\pi_s + \pi_{H_2O})} \cong \frac{\pi_s}{v_{H_2O} \times \pi_{H_2O}} \qquad (A14)$$

pues $\pi_{H_2O} >> \pi_s$ (véase arriba). Debido a que:

$$\tilde{v}_{H_2O} \times \pi_{H_2O} = v_{H_2O} = v_{total}$$

$$\frac{X_s}{\tilde{v}_{H_2O}} = \frac{\pi_s}{v_{total}} = C_s \qquad (A15)$$

que representa la concentración molar del soluto.

Deducción de la relación de Donnan. En la figura 1-2 vemos que por el principio de electroneutralidad:

$$C^+{}_{(1)} - A^-{}_{(1)} + z_p[P] = 0 \qquad (A16)$$

y para el compartimiento (2):

$$C^+{}_{(2)} - A^-{}_{(2)} = 0 \qquad (A17)$$

Dado que en el lado (2) se encuentra solamente la sal monovalente (completamente disociada), también podemos escribir:

$$C^+{}_{(2)} = A^-{}_{(2)} = CA_{(2)} \qquad (A18)$$

donde $[CA]_2$ es la concentración molar de la sal (por ejemplo, NaCl).

Debido a que el sistema como tal se encuentra en equilibrio, todos sus componentes deben estarlo también, por lo que se pueden plantear los siguientes equilibrios parciales:

$$\bar{\mu}_{C^+\,(1)} = \bar{\mu}_{C^+\,(2)} \qquad (A19)$$

$$\bar{\mu}_{A^-\,(1)} = \bar{\mu}_{A^-\,(2)} \qquad (A20)$$

$$\bar{\mu}_{H_2O\,(1)} = \bar{\mu}_{H_2O\,(2)} \qquad (A21)$$

los que se pueden reemplazar por:

$$(P_1 - P_2) \times \bar{v}_{C^+} + (E_1 - E_2) = RT \ln (C^+{}_{(2)} / C^+{}_{(1)}) \qquad (A22)$$

$$(P_1 - P_2) \times \tilde{v}_{A^-} - (E_1 - E_2) = RT \ln (A^-{}_{(2)} / A^-{}_{(1)}) \qquad (A23)$$

$$(P_1 - P_2) \times \tilde{v}_{H_2O} = RT \ln \frac{X_{H_2O(2)}}{X_{H_2O(1)}} \qquad (A24)$$

donde $\tilde{v}_{C^+}$ y $\tilde{v}_{A^-}$ son los volúmenes molares parciales del catión y el anión a los cuales la membrana o interfase es permeable, respectivamente. A partir de las ecuaciones anteriores se pueden obtener las expresiones para las tres características del equilibrio Donnan, a saber:

1) *Distribución de iones a ambos lados de la membrana o interfase.* Sumando (A23) y (A24) queda:

$$\ln \frac{[C^+]_2 \times [A^-]_2}{[C^+]_1 \times [A^-]_1} = \frac{(P_1 - P_2)(\tilde{v}_{C^+} + \tilde{v}_{A^-})}{RT} \qquad (A25)$$

donde:

$$P_1 - P_2 = \pi_1 - \pi_2$$

Para las diferencias de presiones osmóticas que usualmente se observan, y dado el pequeño valor de la sumatoria de los volúmenes molares parciales de los iones, el valor del segundo miembro de la ecuación (A25) es muy cercano a cero, razón por la cual:

$$[C^+]_1 \times [A^-]_1 = [C^+]_2 \times [A^-]_2 = [CA]^2_2 \qquad (A26)$$

(debido a que el logaritmo del número uno es cero). La ecuación (A26) indica que el producto de las concentraciones de los iones, a los cuales la membrana (o interfase) es permeable, es igual en cada compartimiento.

2) *Diferencia en la presión osmótica de las disoluciones en ambos compartimientos.* A partir de la ecuación (9) resulta:

$$\begin{aligned}\pi_1 - \pi_2 &= RT\,(C_{\text{total (1)}} - C_{\text{total (2)}}) \\ &= RT\,([C^+]_1 + [A^-]_1 + P_1 - 2\,[CA]_2)\end{aligned} \qquad (A27)$$

3) *Diferencia de potencial eléctrico entre los compartimientos.* Se denomina potencial eléctrico Donnan (E_D) a:

$$E_D = E_1 - E_2$$

Las expresiones para E_D pueden obtenerse a partir de la distribución de cationes o distribución de aniones de modo tal que, para nuestro ejemplo de la figura 1-2, donde z vale +1 o −1:

$$E_D = \frac{RT}{F} \ln \frac{[C^+]_2}{[C^+]_1} - \frac{(\pi_1 - \pi_2) \times \bar{v}_{C^+}}{F} \qquad (A28)$$

$$E_D = \frac{RT}{F} \ln \frac{[A^-]_1}{[A^-]_2} - \frac{(\pi_1 - \pi_2) \times \bar{v}_{A^-}}{F} \qquad (A29)$$

De acuerdo con los valores de la diferencia de presión osmótica que se encuentra habitualmente, y dado el pequeño valor del volumen molar parcial de los iones, la participación del segundo término en la determinación de E_D es por lo general menor del 3 por mil del valor total, por lo cual puede ser ignorada. De esta manera las expresiones para E_D son:

$$E_D = \frac{RT}{F} \ln \frac{[C^+]_2}{[C^+]_1} \qquad (A30)$$

$$E_D = \frac{RT}{F} \ln \frac{[A^-]_1}{[A^-]_2} \qquad (A31)$$

Estas expresiones son iguales a las obtenidas para el potencial de equilibrio de un ion o ecuación de Nernst. Sin embargo, la diferencia no sólo reside en que E_D es una aproximación, sino, y esto es de fundamental importancia conceptual, en las condiciones que permiten arribar a una y otra. Para el caso de E_D el sistema globalmente considerado está en equilibrio, algo que *nunca* ocurre en una célula u organismo vivo, mientras que para la derivación de la ecuación de Nernst sólo el ion en cuestión es considerado en equilibrio.

Diferencia de presión coloidosmótica. Formalmente se puede derivar la ecuación pertinente a partir del ejemplo del sistema Donnan en la figura 1-2. A partir de las ecuaciones (10), (24), (27) y (29):

$$\pi_1 - \pi_2 = RT\,([C^+]_1 + [A^-]_1 + [P] - 2\,[A^-]_2) \qquad (A32)$$

Pero por electroneutralidad:

$$[C^+]_1 = [A^-]_1 - z_p\,[P]$$

de modo que:

$$\begin{aligned}\pi_1 - \pi_2 &= RT\,([A^-]_1 - z_p[P] + [A^-]_1 + [P] - 2\,[A^-]_2) = \\ &= RT\,(2\,[A^-]_1 + (1 - z_p)\,[P] - 2\,[A^-]_2) = \\ &= RT\,(2\,[A^-]_1 - 2\,[A^-]_2 + (1 - z_p)\,[P])\end{aligned}$$

Multiplicando y dividiendo 2 $[A]_1$ por 2 $[A]_2$ queda:

$$\pi_1 - \pi_2 = RT \left\{ \frac{[A^-]_1}{[A^-]_2} \times 2\,[A^-]_2 + (1 - z_p)\,[P] - 2\,[A^-]_2 \right\}$$

Dado que:

$$\frac{[A^-]_1}{[A^-]_2} = r = \text{relación Donnan}$$

$$\begin{aligned}\pi_1 - \pi_2 &= RT\,(r \times 2\,[A^-]_2 - 2\,[A^-]_2 + (1 - z_p)\,[P]) = \\ &= RT\,(2\,[A^-]_2 \times (r - 1) + (1 - z_p)\,[P])\end{aligned}$$

BIBLIOGRAFIA

Arndt, R. A. and Roper, L. D.: Simple membrane electrodiffusion theory. Physical Biological Science Misc., 1972.

Baker, P. F. and Carruthers, A.: Transport of sugar and amino acids. Current Topics Membr. Transport 22:91-98, 1984.

Barrow, G. M.: Physical Chemistry, 4th edition. McGraw-Hill Book Company, 1979.

Beaugé, L.: Non-pumped sodium fluxes in human red blood cells. Evidence for facilitated diffusion. Biochem. Biophys. Acta 401:95-108, 1975.

Di Polo, R. and Beaugé, L.: The calcium pump and sodium-calcium exchange in squid axons. Ann. Rev. Physiol. 45:313-324, 1983.

Hall, J. L. y Baker, D. A.: Membranas Celulares y Transporte de Iones. Compañía Editorial Continental, México, 1982.

Katchalsky, A. and Curran, P. F.: Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics. Harvard University Press, 1965.

Macey, R. I.: Transport of water and non electrolytes across red cell membranes. In: Giebisch, G., Tosteson, D. C. and Ussing, H. H.: Membrane Transport in Biology, vol. II. Transport across Single Biological Membranes, p. 1. Springer-Verlag, New York, 1979.

Robertson, D. J.: The anatomy of biological interfaces. In: Andreoli, T. E., Hoffman, J. F. and Fanestil, D. D (eds.): Membrane Physiology, p. 1. Plenum, New York and London, 1980.

Russel, J. M.: Chloride in the squid giant axon. Current Topics Membr. Transport 22:177-203, 1984.

Schultz, S. G.: Basic Principles of Membrane Transport. Cambridge University Press, Cambridge, 1980.

Stein, W. D.: Transport and diffusion across cell membranes. Academic Press, New York and London, 1986.

2

Transportadores de membrana

Oscar A. Gende

www.el12cirujano.blogspot.com

> *«Se me dijo que había sido mantenida en secreto por una vieja mujer en Shropshire, que a veces realizaba curas después de que los médicos comunes fallaban... Esta medicina estaba compuesta por veinte o más diferentes hierbas; pero no fue difícil percibir que la hierba activa no era otra que la digital... Tiene un poder sobre el movimiento del corazón en un grado que todavía no se ha observado con ninguna otra medicina, y este poder puede ser utilizado con fines medicinales.»*
>
> W. Withering: An Account of the Foxglobe and Some of its Medical Uses. 1785

Con estas palabras, Withering describe la utilización de un inhibidor de la bomba de sodio por una vieja hechicera del norte de Inglaterra. Aunque la alteración de los procesos de transporte en las membranas biológicas fue utilizada con fines medicinales desde hace mucho tiempo, el conocimiento de la naturaleza molecular de estos mecanismos es muy reciente. Todos los procesos de transporte mediado son llevados a cabo por proteínas de transmembrana orientadas asimétricamente. Estas proteínas sufren transiciones conformacionales cíclicas que cambian la orientación y la afinidad del sitio que se une a la sustancia transportada.

La comprensión del funcionamiento de estas proteínas es la base para el estudio de los sistemas de regulación humoral o nerviosa de la célula y su manipulación farmacológica.

LOS TRANSPORTADORES Y CANALES SON PROTEINAS DE LA MEMBRANA

Las membranas biológicas son barreras de permeabilidad selectiva que separan al citoplasma del medio extracelular o del contenido de las organelas intracelulares.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE	
GLUT	Transportador de glucosa no acoplado
H^+,K^+-ATPasa	Bomba de hidrogeniones
Na^+,K^+-ATPasa	Bomba de sodio, ATPasa dependiente de sodio y potasio
P_i	Fosfato inorgánico
PMCA	Bomba de calcio de la membrana plasmática
SERCA	Bombas de calcio del retículo endoplasmático y sarcoplasmático
SGLT	Transportador de glucosa dependiente de sodio

②

A pesar de sus diferentes funciones, todas las membranas celulares comparten una misma estructura básica: una película bilipídica delgada (5 nm) donde flotan numerosas proteínas retenidas por uniones no covalentes. Estas proteínas dejan parte de sus cadenas polipeptídicas a uno y otro lado de la membrana, y pueden ser de paso simple o múltiple según las veces que la atraviesen.

La capa bilipídica cumple las funciones de barrera hidrofóbica y brinda a la membrana fluidez y alta resistencia eléctrica. Las proteínas, en cambio, son las responsables de la comunicación del interior celular con el espacio extracelular y de interacciones de célula a célula. Las proteínas están involucradas en procesos enzimáticos, de transporte y de transmisión de información.

Existen dos tipos de proteínas ligadas a los procesos de transporte: los canales y los transportadores. Los canales forman pequeños poros hidrofílicos que cuando están abiertos permiten el pasaje selectivo de iones inorgánicos de tamaño y carga adecuados. Su estructura y características serán discutidas en el capítulo 3; en este capítulo sólo nos referiremos a las de los transportadores.

Los transportadores (también llamados *carriers*, permeasas o mediadores) son proteínas capaces de unirse a un soluto específico y luego translocarlo al otro lado de la membrana mediante cambios conformacionales más o menos complejos. La mayoría de los transportadores son proteínas de membrana de paso múltiple y, a pesar de su movilidad muy restringida, deben experimentar cambios conformacionales importantes para exponer el sitio activo a uno y otro lado de la membrana alternativamente. Como es de esperar, el transporte por medio de estos transportadores es, en general, más lento que el pasaje a través de canales.

Como hemos visto en el capítulo 1, un transportador difiere de una enzima porque el sustrato es translocado en lugar de sufrir alteración en sus uniones covalentes, pero tanto los transportadores como las enzimas presentan sitios activos donde el soluto transportado (sustrato) se une específicamente.

También, como sucede con las enzimas, otras sustancias pueden competir por el sitio activo y actuar como inhibidores competitivos, o pueden alterar el funcionamiento del transportador en forma alostérica al interactuar con otros sitios de la molécula transportadora.

Cuando la concentración de soluto es suficientemente alta, todos los sitios activos del transportador están ocupados y la velocidad de la reacción catalizada (el transporte del soluto) es máxima. Esta velocidad máxima ($V_{máx}$) y la concentración a la que se alcanza la mitad de este valor

Tabla 2-1. Clasificación de los tipos de transportadores

Transportadores acoplados a procesos metabólicos	ATPasas "P"		Na^+,K^+-ATPasa H^+,K^+-ATPasa PMCA SERCA
	ATPasas "V"		
	ATPasas "F"		
Transportadores acoplados a otros iones	Contratransporte	No electrogénico	Na^+/H^+ Cl^-/HCO_3^-
		Electrogénico	Na^+/Ca^{2+}
	Cotransporte	No electrogénico	$Cl^-/Na^+/K^+$
		Electrogénico	Na^+/HCO_3^- SGLT
Transportadores no acoplados			GLUT

(K_m) son, como en el caso de las enzimas, características que posee el transportador para cada soluto.

Esta cinética de transporte de tipo michaeliano, propia de los transportadores proteicos, también llamada cinética de saturación, ha sido descrita más formalmente en el capítulo 1.

La tabla 2-1 clasifica varios tipos de transportadores que analizaremos en este capítulo. Llamaremos ATPasas o "bombas iónicas" a los transportadores que acoplan directamente la utilización de energía metabólica al pasaje de iones.

CUESTA TRABAJO TRANSPORTAR "CUESTA ARRIBA"

Todos los canales y algunos de los transportadores permiten el movimiento pasivo de solutos "cuesta abajo", es decir que les dejan atravesar la membrana a favor de su gradiente electroquímico. En este caso, se dice que los transportadores posibilitan la difusión facilitada del soluto, como se detalló en el capítulo 1. Otros transportadores mueven activamente el soluto transportado "cuesta arriba", es decir, en contra de su gradiente electroquímico. Esto sólo es posible a través de transportadores que acoplen este movimiento: 1) a una fuente de energía metabólica como la hidrólisis de ATP, o 2) al movimiento de otros solutos que gastan la energía potencial que acumularon bajo la forma de gradiente electroquímico. En el primer caso, estamos en presencia de un "bombeo" o transporte activo primario; en el segundo, de un transporte activo secundario.

Cuando dos moléculas o iones se mueven asociados en el mismo sentido (ambos hacia adentro o hacia afuera), el mecanismo se denomina cotransporte o simporte y el transportador recibe el nombre de cotransportador o simportador. Cuando se intercambia un ion intracelular por otro extracelular, el mecanismo que los asocia se denomina contratransporte o antitransporte, y el transportador, contratransportador, antitransportador o intercambiador. En ambos casos, cotransporte o contratransporte, si el número de cargas eléctricas desplazadas se compensa, el mecanismo será eléctricamente neutro, mientras que si hay movimiento neto de cargas el movimiento será electrogénico.

Cuando una molécula no tiene carga eléctrica, su movimiento sólo es impulsado por la diferencia de concentración a uno y otro lado de la membrana. Durante el pasaje, se disipará el gradiente de concentración entre los dos lados de la membrana hasta llegar a la condición de equilibrio representada por un mismo nivel de concentración a uno y otro lado.

Sin embargo, si el soluto tiene carga eléctrica, tanto la diferencia de concentración como el potencial de la membrana ejercerán influencias sobre su transporte. Los gradientes de concentración y eléctricos pueden combinarse para calcular la fuerza impulsora neta o gradiente electroquímico para cada soluto.

El trabajo de introducir un mol de soluto dentro de la célula implica un cambio de energía libre; de acuerdo con la ecuación (18) del capítulo 1, la diferencia entre las energías libres en el exterior (e) y el interior (i) será:

$$\boxed{\mu_{entrar} = -2{,}3\ RT \log (C_e/C_i) + zFE_m}$$

La tabla 2-2 nos recuerda el significado y los valores típicos que daremos a estos símbolos.

Con los valores típicos de la tabla 2-2 podemos hacer algunos cálculos previos que nos permitan simplificar los ejemplos numéricos:

Factor del primer término a 37°C: $-2{,}3\ RT = -1{,}41$ kcal/mol
Segundo término para $E_m = -60$ mV: $zFE_m = -1{,}38$ kcal/mol

Calculemos ahora, por ejemplo, el trabajo requerido para expulsar 3 moles de sodio de la célula:

$$\mu_{entrar\ sodio} = -2{,}3\ RT \log (145/10) + zFE_m = = (-1{,}41 \times 1{,}16) + (-1{,}38) = -3\ \text{kcal/mol}$$

El valor de la energía libre de un proceso es una medida de cuán lejos del equilibrio está el proceso. El valor negativo refleja que el sodio tiende a entrar espontáneamente y entregar así trabajo al sistema. Si invertimos el sentido del pasaje, cambiaremos el signo, porque ahora el pasaje requiere trabajo del sistema:

$$\mu_{sacar\ sodio} = +3\ \text{kcal/mol} = +9\ \text{kcal/3 moles}$$

Calculemos el trabajo para ingresar 2 moles de potasio:

$$\mu_{entrar\ potasio} = -2{,}3\ RT \log (5/140) + zFE_m = = (-1{,}41 \times -1{,}45) + (-1{,}38) = +0{,}66\ \text{kcal/mol} = = +1{,}32\ \text{kcal/2 moles}$$

Tabla 2-2. Símbolos y valores típicos de la ecuación de energía libre

Símbolo	*Denominación*	*Valores típicos*
R	Constante de los gases	$1{,}98 \times 10^{-3}$ kcal.°K^{-1}.mol^{-1}
T	Temperatura absoluta	37°C = 310 °K
C_e	Concentración extracelular	$[Na^+]_e = 145 \times 10^{-3}$ mol.l^{-1} $[K^+]_e = 5 \times 10^{-3}$ mol.l^{-1}
C_i	Concentración intracelular	$[Na^+]_i = 10 \times 10^{-3}$ mol.l^{-1} $[K^+]_i = 140 \times 10^{-3}$ mol.l^{-1}
z	Carga eléctrica	$z_{Na} = +1$; $z_K = +1$
F	Constante de Faraday	23 kcal.volt^{-1}.mol^{-1}
E_m	Potencial de membrana	-60×10^{-3} volt

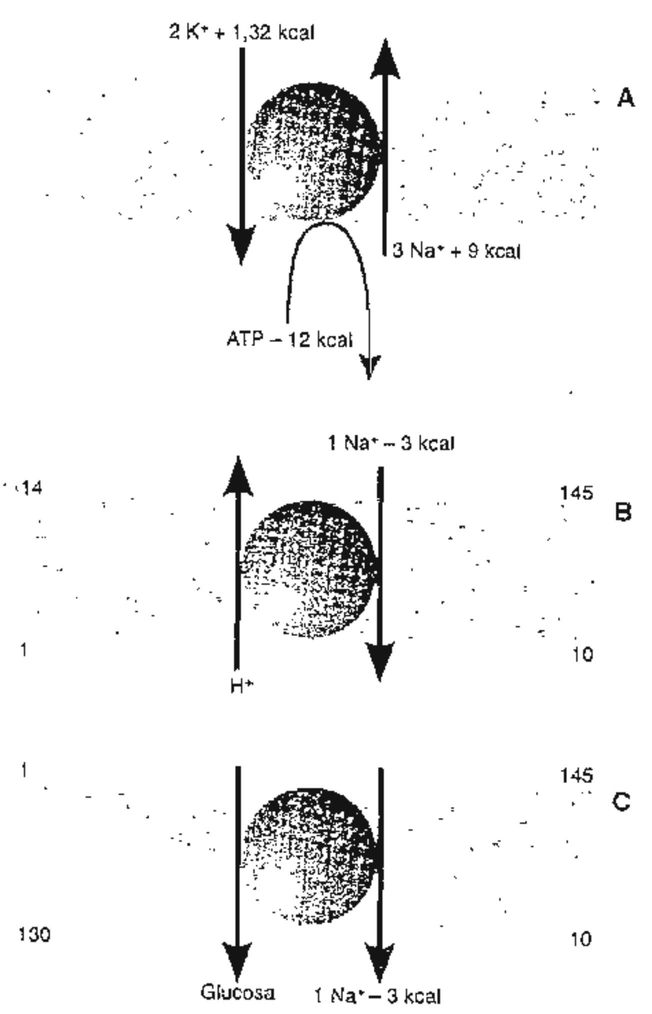


Fig. 2-1. Energética del transporte mediado. *A*. En la Na^+,K^+-ATPasa, el trabajo necesario para expulsar 3 iones sodio contra su gradiente electroquímico e ingresar 2 iones potasio se realiza mediante la hidrólisis de una molécula de ATP. El exceso en el balance de energía, que se pierde como calor, garantiza que el proceso transcurra espontáneamente en el sentido descrito. En condiciones experimentales, alterando las concentraciones iónicas, el intercambiador podría invertir su funcionamiento y sintetizar ATP. *B*. Si se mantiene el gradiente de sodio en los valores indicados, su fuerza impulsora alcanza para expulsar ion hidrógeno hasta que su concentración sea alrededor de 14 veces menor en el interior de la célula (lo que para un pH extracelular de 7,4 representaría un pH intracelular de 8,5). En condiciones experimentales, utilizando un ionóforo como la nigericina, podríamos acercarnos a esta condición de equilibrio, pero el intercambiador que expresan las células expulsa las cargas ácidas sólo cuando el pH intracelular cae por debajo de 7,2. *C*. Un cotransportador que acopla el pasaje de un ion sodio al de una molécula de glucosa aprovecha no sólo el gradiente de concentración del sodio sino también las fuerzas eléctricas (la membrana despolarizada atrae el catión hacia dentro de la célula) y podría acumular glucosa hasta una concentración intracelular alrededor de 130 veces mayor que la extracelular.

La Na^+,K^+-ATPasa, en condiciones fisiológicas, desdobla una molécula de ATP, expulsa 3 iones sodio e incorpora 2 iones potasio en cada ciclo. El trabajo total requerido a la bomba es de 10,32 calorías para vencer el gradiente electroquímico de los iones transportados:

$$\mu_{\text{mover iones}} = 9 \text{ kcal/3 moles } Na^+ + 1{,}32 \text{ kcal/2 moles } K^+ = $$
$$= 10{,}32 \text{ kcal/ciclo}$$

Como la hidrólisis de un mol de ATP por ciclo entrega 12 kcal/mol, la Na^+,K^+-ATPasa funcionará disminuyendo la energía libre total. Su eficiencia será de: 10,3/12 = 0,86. Es decir que aprovecha el 86% de la energía del ATP para el movimiento iónico (fig. 2-1, *A*).

Transportar un soluto en contra de su gradiente electroquímico requiere el acoplamiento con una fuente energética. La fuerza impulsora para muchos sistemas de transporte es la energía potencial acumulada como gradiente electroquímico en lugar de la hidrólisis de ATP. Estos sistemas están basados en transportadores que acoplan el movimiento "cuesta abajo" de un ion propulsor al movimiento "cuesta arriba" de otro soluto. En la membrana plasmática, generalmente, el ion propulsor es el sodio, como veremos después más detalladamente. Como el gradiente de sodio debe ser mantenido por la Na^+,K^+-ATPasa, estos transportes se consideran transportes activos secundarios.

Si calculáramos cuál es la diferencia de concentraciones de H^+ a uno y otro lado de la membrana que podría generar un intercambiador que acoplara la entrada de un ion Na^+ a la salida de un ion H^+, llegaríamos a ver que la energía acumulada en el gradiente de sodio (140 mmol/l en el medio extracelular/10mmol/l en el intracelular) puede reducir unas 14 veces la concentración intracelular respecto de la extracelular. Es decir que al alcanzar el equilibrio termodinámico el pH intracelular está 1,14 unidad por encima del extracelular (fig. 2-1, *B*).

Como veremos más adelante, la realidad es muy distinta porque este intercambiador que expulsa H^+ si la célula se acidifica se frena al alcanzar un punto de ajuste (*set point*) mucho menos alcalino que el pH calculado termodinámicamente.

Como hemos visto:

$$\mu_{\text{entrar sodio}} = -3 \text{ kcal/mol}$$

Ahora, para el ingreso de una molécula cargada (z = +1), el trabajo será:

$$\mu_{\text{entrar } H^+} = -2{,}3\ RT \log ([H^+]_e/[H^+]_i) + zFE_m =$$
$$= -1{,}41 \log ([H^+]_e/[H^+]_i) + (-1{,}38)$$

Si invertimos el sentido del pasaje, cambiaremos el signo:

$$\mu_{\text{sacar } H^+} = +1{,}41 \log ([H^+]_e/[H^+]_i) + (+1{,}38)$$

Si aprovecháramos todo el trabajo que obtenemos de la entrada de sodio para mover hidrogeniones:

$$\mu_{\text{total}} = 0$$
$$= \mu_{\text{entrar sodio}} + \mu_{\text{sacar } H^+} =$$
$$= -3 + [+1{,}41 \log ([H^+]_e/[H^+]_i)] + 1{,}38$$

Recordando álgebra despejamos:

$$\log ([H^+]_e/[H^+]_i) = -(-3 + 1{,}38)/1{,}41 = 1{,}62/1{,}41 = 1{,}14$$

$$[H^+]_e/[H^+]_i = 10^{+1{,}14} = 14 = [Na^+]_e/[Na^+]_i$$

Para ver el efecto de las cargas eléctricas, comparemos el resultado del ejemplo anterior con el gradiente de glucosa que podría generar el ingreso de un mol de glucosa acoplado a la entrada de un mol de sodio aprovechando no sólo el gradiente de concentración sino también el gradiente eléctrico del ion.

Como hemos visto:

$$\mu_{\text{entrar sodio}} = -3 \text{ kcal/mol}$$

Así, para el ingreso de una molécula no cargada ($z = 0$), el trabajo será:

$$\mu_{\text{entrar glucosa}} = -2{,}3\ RT \log([\text{Glc}]_e/[\text{Glc}]_i) + zFE_m$$
$$= -1{,}41 \log([\text{Glc}]_e/[\text{Glc}]_i)$$

Si aprovecháramos todo el trabajo que obtenemos de la entrada de sodio para mover glucosa:

$$\mu_{\text{total}} = 0$$
$$= \mu_{\text{entrar sodio}} + \mu_{\text{entrar glucosa}}$$
$$= -3 + [-1{,}41 \log([\text{Glc}]_e/[\text{Glc}]_i)]$$

Recordando álgebra despejamos:

$$\log([\text{Glc}]_e/[\text{Glc}]_i) = +3/-1{,}41 = -2{,}13$$

$$[\text{Glc}]_i/[\text{Glc}]_e = 10^{+2{,}13} = 130$$

De aquí surge que, si dispusiéramos de un transportador que acoplara estos movimientos, la energía potencial acumulada por el sodio podría emplearse para concentrar más de 100 veces la glucosa dentro de la célula (fig. 2-1, *C*).

En los intercambiadores electrogénicos, la fuerza impulsora no sólo depende de las concentraciones iónicas sino también del potencial de membrana. Cuando el potencial alcanza cierto valor, la dirección de la fuerza impulsora puede cambiar de sentido. Este valor es el potencial de inversión del intercambiador.

LAS ATPASAS DE TRANSPORTE UTILIZAN ENERGIA METABOLICA

En el transporte activo primario, el transportador se comporta como una enzima fija en la membrana que presenta sitios para la unión y el desdoblamiento del ATP en su cara citoplasmática. Muchas de estas enzimas pertenecen a un grupo de ATPasas movilizadoras de iones llamado "tipo P". La "P" denota que en esta familia de transportadores hay un paso clave en que se forman intermediarios fosforilados, con dos conformaciones (E1 y E2). Estas ATPasas tienen masas de alrededor de 100 kDa y son inhibidas por el vanadato. Este grupo de ATPasas incluye las bombas de la membrana plasmática que expulsan del citoplasma sodio, iones hidrógeno o calcio. También pertenecen a esta familia las bombas para el secuestro de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático/endoplasmático (SERCA).

En contraste, las ATPasas "tipo V" no forman intermediarios fosforilados y tienen masas moleculares mayores de 400 kDa. Se encuentran en las vacuolas, los lisosomas y el aparato de Golgi. Transportan iones hidrógeno al interior de estas vesículas y las acidifican. Esto asegura que ciertas enzimas hidrolíticas (proteasas, nucleasas, lipasas, glucosidasas) sólo actúen dentro de estos organoides, ya que si escapan al citoplasma, que es más alcalino, se alejan de su pH óptimo.

La ATP-sintasa mitocondrial pertenece al grupo de ATPasas "tipo F" por estar formada por dos "factores" acoplados. El F1 aislado es capaz de hidrolizar ATP; el F0 forma un poro que conduce protones. El conjunto da lugar a un complejo de transmembrana formado por nueve cadenas polipeptídicas que constituye el 15% de las proteínas de la membrana mitocondrial interna. En las mitocondrias la cadena respiratoria acumula H^+ por fuera de la matriz mitocondrial. Estos iones H^+ acumulados tienden a atravesar "cuesta abajo" la membrana interna mitocondrial. Esta energía potencial puede ser utilizada para la síntesis de ATP, dado que el acoplamiento energético es reversible (fig. 2-2, *C*).

Es decir que fisiológicamente la ATP-sintasa funciona en sentido inverso al de las otras ATPasas. En condiciones experimentales puede invertirse el funcionamiento de las bombas de sodio o de calcio y hacer que sinteticen ATP a expensas de gradientes iónicos.

Veremos algunos ejemplos de transporte dependiente de ATP:

1. Expulsión de Na^+ intracelular: la Na^+,K^+-ATPasa. Bajo condiciones fisiológicas, la única vía para expulsar Na^+ en las células de mamíferos es la bomba de Na^+ y K^+. Como hemos visto, esta bomba usa ATP citosólico y consume del 5 al 40% de toda la energía utilizada por la célula.

La Na^+,K^+-ATPasa está formada por una importante subunidad α (112 kDa) con 10 regiones transmembrana y una pequeña glicoproteína β (32 kDa) con una única inserción en la membrana (fig. 2-3). En la subunidad α están los

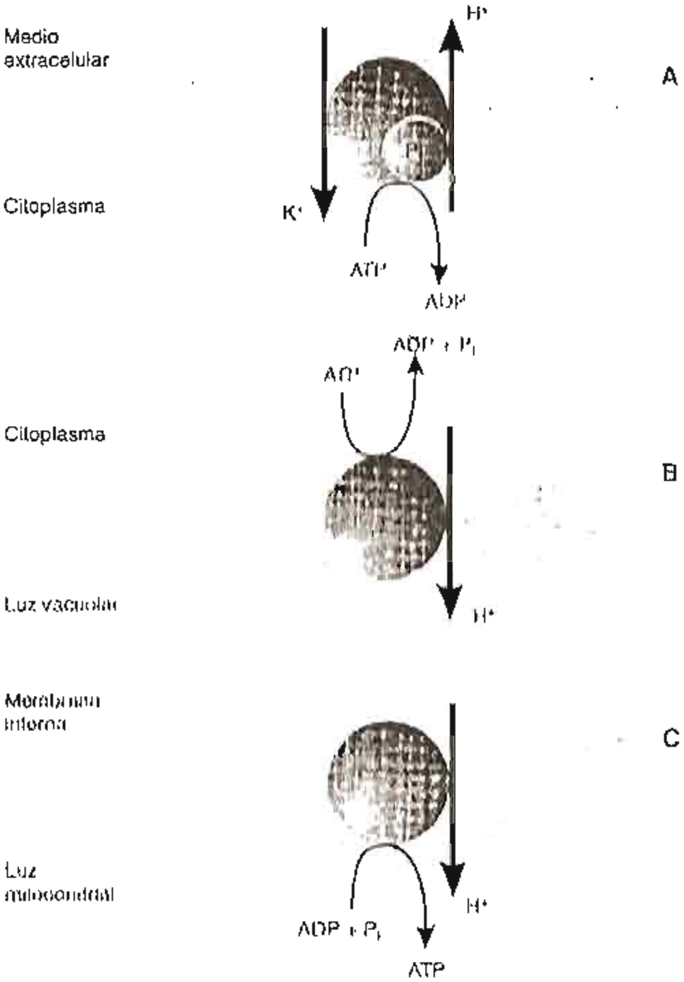


Fig. 2-2. Transporte de hidrogeniones por distintos tipos de ATPasas. *A*. En una ATPasa tipo "P", el ATP se desdobla para formar intermediarios fosforilados. El pasaje de un ion hidrógeno es compensado por el movimiento en sentido opuesto de otro catión, en este caso, el potasio. *B*. En una ATPasa de tipo "V" no hay formación de intermediarios fosforilados. Sólo se mueve el ion hidrógeno. *C*. En una ATPasa de tipo "F", el gradiente de iones hidrógeno creado por la cadena respiratoria de la mitocondria es utilizado para la síntesis de ATP a partir de ADP. En organismos inferiores, este tipo de ATPasas puede funcionar de modo reversible.

sitios de unión de Na^+, K^+, Mg^{2+}, P_i (fosfato inorgánico) y ATP. También allí se fijan los glucósidos digitálicos y la ouabaína. Los glucósidos digitálicos y la ouabaína inhiben con alta especificidad a la Na^+,K^+-ATPasa. Esto permite caracterizar cuáles son los procesos dependientes del funcionamiento de la bomba de sodio. Existen tres isoformas α, con distinta afinidad por la ouabaína. La subunidad β es una glicoproteína de paso simple que tiene la mayor parte de su masa fuera de la cara citoplasmática. Es necesaria para el funcionamiento de la Na^+,K^+-ATPasa y de la H^+,K^+-ATPasa.

La Na^+,K^+-ATPasa es un transportador que desdobla el ATP intracelular para liberar ADP y dejar fosforilada la enzima. En esta conformación, llamada E1-P, los sitios de unión para el Na^+ están orientados hacia el citoplasma y tienen mucha afinidad por este ion que queda "ocluido" en la bomba. La unión química pierde energía y se forma el intermediario E2-P mediante un cambio conformacional. El intermediario E2-P expone los sitios de unión del Na^+ en la cara extracelular y reduce su afinidad por el sodio translocado. En presencia de K^+, el E2-P libera P_i y transloca K^+. La enzima puede reiniciar el ciclo que se repite unas 170 veces por segundo.

En condiciones fisiológicas, la Na^+,K^+-ATPasa expulsa tres iones sodio e introduce dos iones potasio por cada molécula de ATP hidrolizada (fig. 2-1, *A*). Este desequilibrio de cargas iónicas transportadas en uno y otro sentido hace que su funcionamiento genere una corriente eléctrica. Los transportadores que poseen esta característica se denominan electrogénicos. En el caso de la Na^+,K^+-ATPasa, su actividad tiene un efecto hiperpolarizante debido al transporte neto de una carga positiva hacia afuera por ciclo: hace que el potencial de membrana sea unos 2 o 3 milivoltios más negativo.

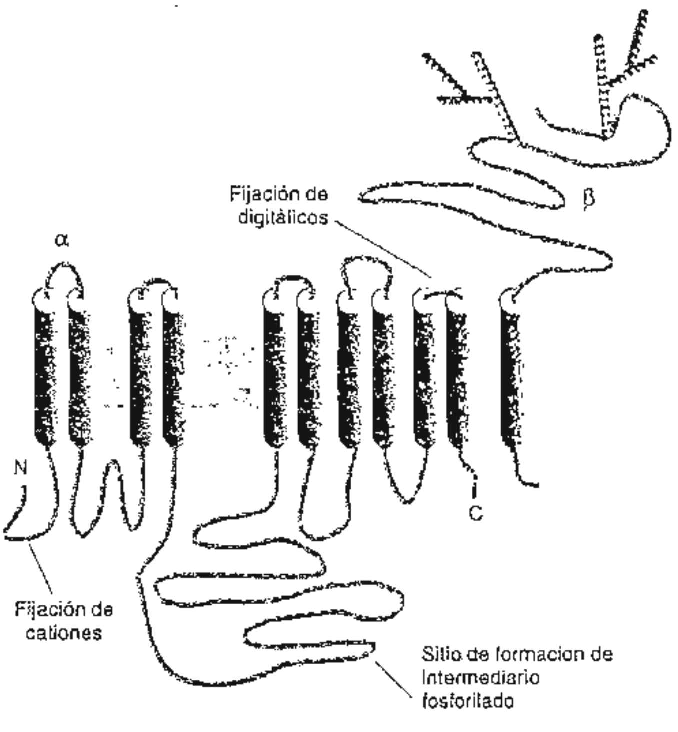


Fig. 2-3. Estructura de las subunidades α y β de la Na^+,K^+-ATPasa. La figura representa las dos subunidades de esta enzima. La cadena β deja la mayor parte de la cadena polipeptídica, que posee varios sitios glicosilados, en el exterior y atraviesa la membrana formando un solo dominio hidrofóbico en hélice α (representado aquí como un cilindro vertical). La subunidad β es necesaria para el funcionamiento de la Na^+,K^+-ATPasa y de la H^+,K^+-ATPasa. (La subunidad α posee múltiples dominios de transmembrana que dejan lazos intracelulares importantes donde tiene lugar la formación del intermediario fosforilado y la fijación de ATP a otro sitio alostérico facilitador.) El extremo N-terminal con abundantes residuos aniónicos participa en el movimiento de cationes. Los lazos extracelulares de los extremos son necesarios para la fijación de digitálicos. La estructura funcional en la membrana es un dímero de la representada en esta figura.

Los sitios extracelulares para el K^+ pueden ser ocupados por Rb^+, Cs^+, Li^+, Na^+, NH_4^+ o Tl^+, que "engañan" a la bomba y son transportados en lugar del K^+. Los sitios intracelulares para el Na^+ son mucho más selectivos. A concentraciones fisiológicas, el 50% de los sitios para el Na^+ y el 70% de los sitios para el K^+ están ocupados. Esto nos indica que los cambios del Na^+ intracelular afectan mucho la velocidad de la bomba, mientras que los cambios del K^+ extracelular tienen menos efecto. Las concentraciones de ATP fisiológicas exceden unas 10 veces la concentración necesaria para ocupar el 50% de sus sitios de unión (K_m). Es decir que la bomba no funciona siempre a la misma velocidad; un activador importante es el aumento del sodio intracelular. En cambio, el ATP debe caer mucho para afectar al funcionamiento de la bomba. Además de esta regulación por sus sustratos existen mecanismos de modulación que afectan a la enzima en sí misma.

La modulación de la bomba de sodio está bajo el control de diversas hormonas. Algunas, como las catecolaminas, modifican la velocidad de la bomba por fosforilación; otras, como la aldosterona o la insulina, producen redistribución intracelular de las unidades de bombeo, y otras, como las hormonas tiroideas, ejercen regulación sobre la expresión genética de esta enzima.

La expulsión del Na^+ intracelular es necesaria para mantener el balance osmótico y el volumen celular, ya que el equilibrio Donnan tiende a acumular electrólitos dentro de la célula. También contribuye a la fuerza impulsora que determina la entrada de Na^+ en la célula a través de los canales y que es utilizada por muchos transportadores acoplados.

2. **Expulsión de H^+ hacia el estómago: la K^+,H^+-ATPasa.** Las células oxínticas poseen una ATPasa de 114 kDa para secretar H^+ a la luz estomacal intercambiándolo por K^+ (fig. 2-2, *A*). Es una ATPasa del tipo E1-E2, con una secuencia similar a la de la Na^+,K^+-ATPasa. Otra isoforma de esta bomba participa en la acidificación de la orina y en la reabsorción de K^+ en los túbulos renales.

3. **Expulsión de calcio intracelular: la PMCA** (*plasma membrane Ca^{2+}-ATPase*). En la membrana plasmática se localiza una bomba de Ca^{2+} llamada PMCA, activada por el complejo calcio-calmodulina. Es una ATPasa del tipo E1-E2. Tiene alta afinidad por el calcio, pero existe en poca cantidad, por lo que su capacidad de transporte es reducida. Se ha postulado que sirve para el ajuste fino de la concentración intracelular de calcio.

4. **Secuestro del calcio citoplasmático: las SERCA** (*sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase*). El calcio es secuestrado en el retículo endoplasmático y sarcoplasmático por distintas isoformas de ATPasas bombeadoras de Ca^{2+} llamadas SERCA. Son ATPasas del tipo E1-E2, con una secuencia similar a la de la subunidad α de la Na^+,K^+-ATPasa (fig. 2-4). En el músculo esquelético un tercio de la superficie del retículo sarcoplasmático está cubierto por proteínas. Esta densidad proteica es la más alta encontrada en

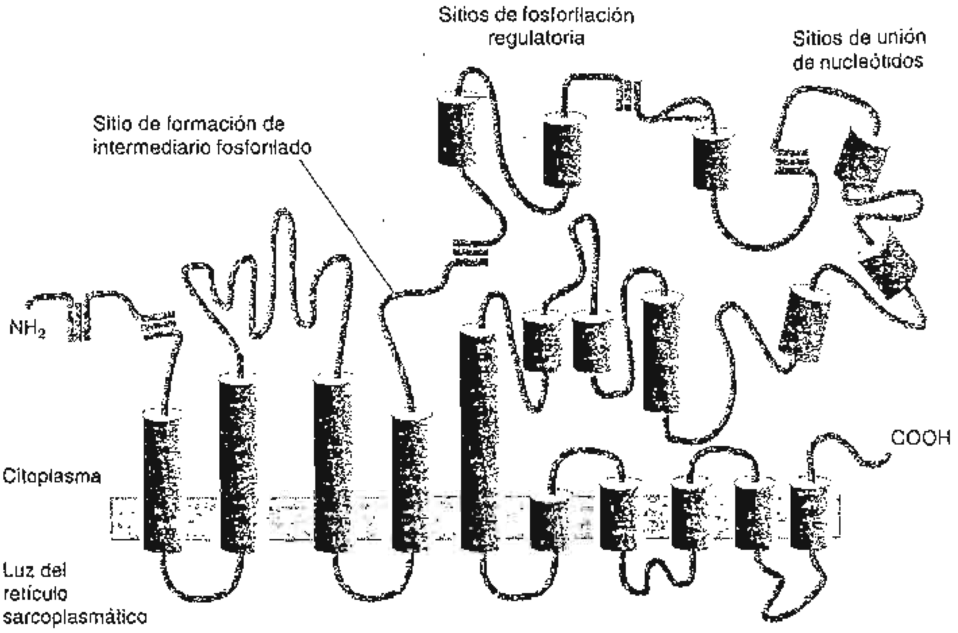

Sitios de fosforilación regulatoria
Sitios de unión de nucleótidos
Sitio de formación de intermediario fosforilado
NH_2
COOH
Citoplasma
Luz del retículo sarcoplasmático

Fig. 2-4. Representación esquemática de una SERCA. Nótese la similitud con la unidad α de la Na^+,K^+-ATPasa. Los lazos pequeños apuntan hacia la luz del retículo, mientras que los plegamientos β y los lazos largos de la cara citoplasmática contienen el sitio de formación del intermediario fosforilado, de fosforilación, de unión de nucleótidos y de cationes.

membranas biológicas. De estas proteínas, el 80% son bombas de calcio.

En la isoforma SERCA2a la velocidad de transporte puede ser regulada por una proteína inhibitoria llamada fosfolamban, que al ser fosforilada en la cara citosólica libera a la bomba de su inhibición. En la luz, el calcio se une a una proteína aniónica de 45 kDa llamada calsecuestrina.

La tabla 2-3 muestra distintas isoformas de las SERCA. El número indica que el gen que codifica es distinto; las letras son variaciones por corte y empalme.

5. **Expulsión de metabolitos hidrofílicos: transportadores ABC** (*ATP binding cassette*). Ciertas ATPasas halladas inicialmente en la membrana plasmática de las bacterias pertenecen a una extensa superfamilia de proteínas llamadas transportadores ABC.

Poseen varias regiones de transmembrana y lazos citoplasmáticos muy conservados con dominios fijadores de ATP que las caracterizan.

Productos hidrofílicos del metabolismo celular y numerosos medicamentos son expulsados por proteínas ABC que unen ATP sin formar intermediarios fosforilados. En este grupo de transportadores está el "factor de resistencia multidroga" que se expresa en las células y las hace resistentes a los agentes antitumorales.

Para la presentación de fragmentos antigénicos, el paso del citoplasma al retículo endoplasmático se hace a través de transportadores ABC.

Tabla 2-3. Isoformas de las SERCA

Isoforma	*Localización*	*Características*
SERCA1a y 1b	Músculo esquelético rápido	Alta velocidad y afinidad por Ca^{2+}
SERCA2a	Músculo cardíaco y esquelético lento	Alta velocidad y afinidad por Ca^{2+}
SERCA2b	Músculo liso, tejidos no musculares	Baja velocidad de transporte
SERCA3	Epitelios, endotelios, linfocitos, plaquetas	Baja afinidad por Ca^{2+}

INTERCAMBIADORES, CONTRATRANSPORTADORES O ANTIPORTADORES

Veamos algunos ejemplos de transportadores que utilizan un gradiente electroquímico iónico para mover otros iones en sentido contrario.

1. **Intercambiador Na^+/H^+.** El mecanismo más difundido en todas las células para regular su pH intracelular (pH_i) es la expulsión de H^+ contra su gradiente electroquímico a través de un intercambiador que utiliza la energía potencial acumulada como gradiente de Na^+.

Existen cinco isoformas de este intercambiador de estructura básicamente similar (tabla 2-4). Tiene un peso molecular de 91 kDa, 12 dominios de transmembrana y 2 sitios de glicosilación en los lazos externos. Tanto el extremo N-terminal como el C-terminal son citoplasmáticos y en este último están los residuos de serina que pueden ser fosforilados (fig. 2-5, *A*).

El intercambiador Na^+/H^+ posee un sitio alostérico para el H^+ en su cara citoplasmática (fig. 2-5, *B*); este sitio actúa como regulador, de forma tal que el transporte, que se activa cuando la célula recibe cargas ácidas, se detiene cuando el pH_i llega a valores cercanos a 7,2 ("punto de ajuste" o *set point*), aun cuando se mantenga una fuerza impulsora importante (recordemos que el cálculo termodinámico indica que se alcanzaría el equilibrio si el pH intracelular llegara a 8,5).

La fosforilación de residuos de serina eleva el punto de ajuste. De esta manera, muchos factores de crecimiento y hormonas alteran el pH_i (fig. 2-5, *C*). Por mecanismos no

Tabla 2-4. Isoformas del intercambiador Na^+/H^+

Isoforma	*Localización*	*Características*
NHE1	Casi todas las células	Inhibido por la amilorida
NHE2	Tracto gastrointestinal	
NHE3, NHE4	Útero, cerebro, riñón	Poco sensibles a la amilorida
β-NHE	Eritrocitos de trucha	Regulado por el cAMP

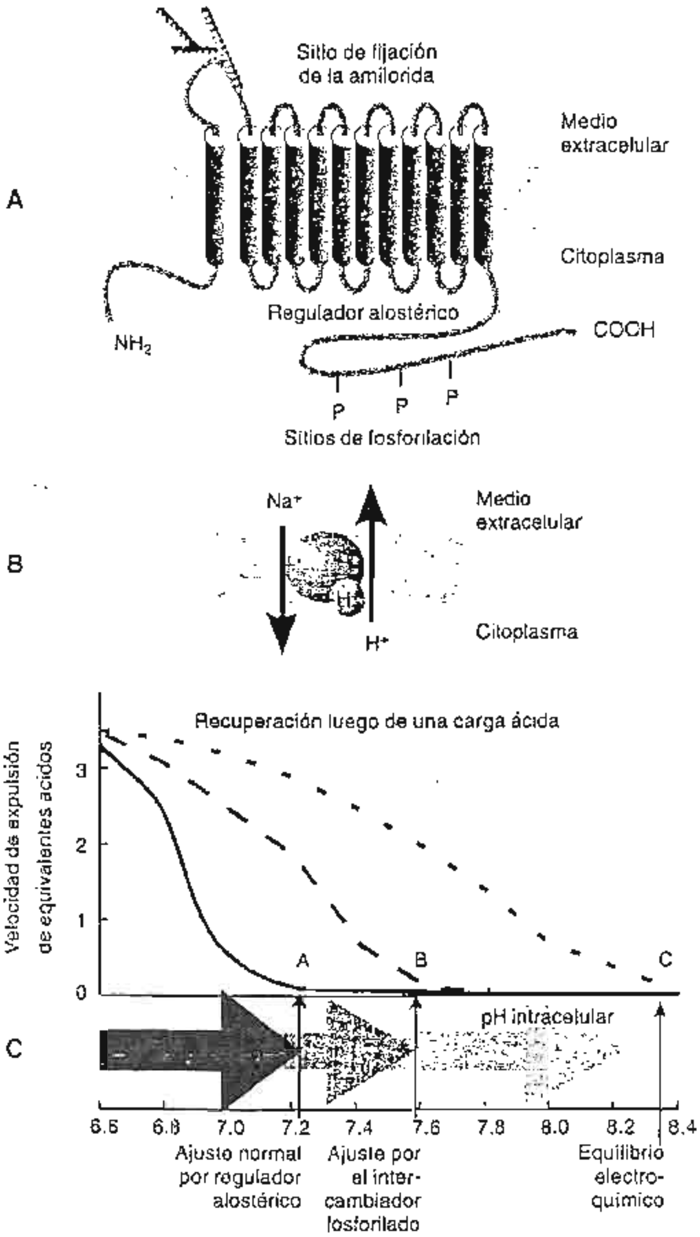

A
Sitio de fijación de la amilorida
Medio extracelular
Citoplasma
Regulador alostérico
NH₂
COOH
P P P
Sitios de fosforilación
B
Na⁺
H⁺
Medio extracelular
Citoplasma
C
Velocidad de expulsión de equivalentes ácidos
Recuperación luego de una carga ácida
3
2
1
0
A
B
C
pH intracelular
6.6 6.8 7.0 7.2 7.4 7.6 7.8 8.0 8.2 8.4
Ajuste normal por regulador alostérico
Ajuste por el intercambiador fosforilado
Equilibrio electroquímico

Fig. 2-5. *A*. Estructura molecular del intercambiador Na^+/H^+. *B*. Representación esquemática que muestra el sitio regulador alostérico intracelular. *C*. Curva de activación del intercambiador. Si una carga ácida lleva el pH_i a 6,6, el intercambiador expulsa H^+ a gran velocidad (extremo izquierdo). El transporte continúa, pero su velocidad se va reduciendo paulatinamente porque la alcalinización intracelular reduce la fuerza impulsora. Se detendría a $pH_i > 8$ (punto *C*) si pudiera alcanzar el equilibrio electroquímico. Pero un regulador alostérico hace que se detenga antes (punto *A*, punto de ajuste normal, aproximadamente $pH_i = 7,2$). La fosforilación del intercambiador modifica el punto de ajuste y hace que la expulsión de cargas ácidas sólo se detenga en el punto *B* ($pH_i > 7,2$).

dilucidados, el encogimiento osmótico activa el intercambiador sin alterar su grado de fosforilación.

2. **Otros intercambiadores catiónicos: intercambiador K^+/H^+.** En el eritrocito y en el epitelio pigmentado de la retina se han descrito intercambiadores que acidifican la célula y expulsan K^+ de su interior. Participarían en la regulación del volumen y protegerían a las células de sobrecargas alcalinas.

3. **El intercambiador aniónico (AE).** El CO_2 atraviesa fácilmente la membrana del eritrocito y forma en su interior bicarbonato. El mantenimiento de este proceso requiere de un sistema que permita sacar el bicarbonato formado.

Tabla 2-5. Isoformas del intercambiador aniónico (AE)

Isoforma	*Localización*
AE1 (banda 3 o capnoforina)	Membrana de los eritrocitos
AE2	Epitelios secretores de bicarbonato (hígado)
AE3	Tejidos excitables (corazón, cerebro)

Para ello, la membrana del eritrocito posee una proteína de 103 kDa llamada AE (*anion exchanger*) que intercambia en forma electroneutra Cl^- por HCO_3^- (fig. 2-6).

Como otras glicoproteínas integrales de membrana, deja residuos de carbohidrato del lado extracelular. Atraviesa 12 veces la membrana y queda anclada al citoesqueleto por su dominio hidrofílico N-terminal. Esta región no es indispensable para el contratransporte de aniones. Se han descrito distintas isoformas del AE cuyas localizaciones se resumen en la tabla 2-5.

El intercambiador aniónico (AE) interviene en la regulación del pH intracelular de numerosas células. Si el transporte obedeciera al potencial electroquímico, la expulsión del bicarbonato acidificaría la célula. Sin embargo, mecanismos no bien caracterizados hacen que el intercambio, activo en la alcalosis intracelular, se frene a valores de pH cercanos a 7,2.

4. **Intercambiador Na^+/Ca^{2+}.** El calcio que entra como señal para el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco y en otros tejidos excitables debe ser ex-

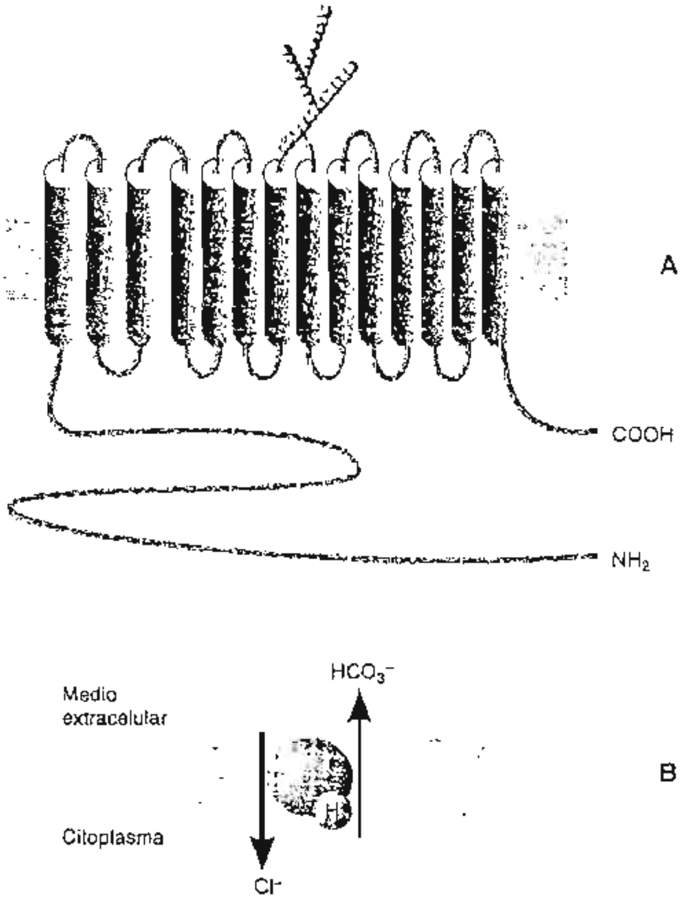

A
COOH
NH₂
Medio extracelular
Citoplasma
HCO₃⁻
Cl⁻
H
B

Fig. 2-6. *A*. Estructura del intercambiador aniónico. *B*. Se esquematiza el modo normal de operación intercambiando bicarbonato del interior celular por cloruro. Presuntamente, un sitio alostérico limita fisiológicamente su acción acidificante.

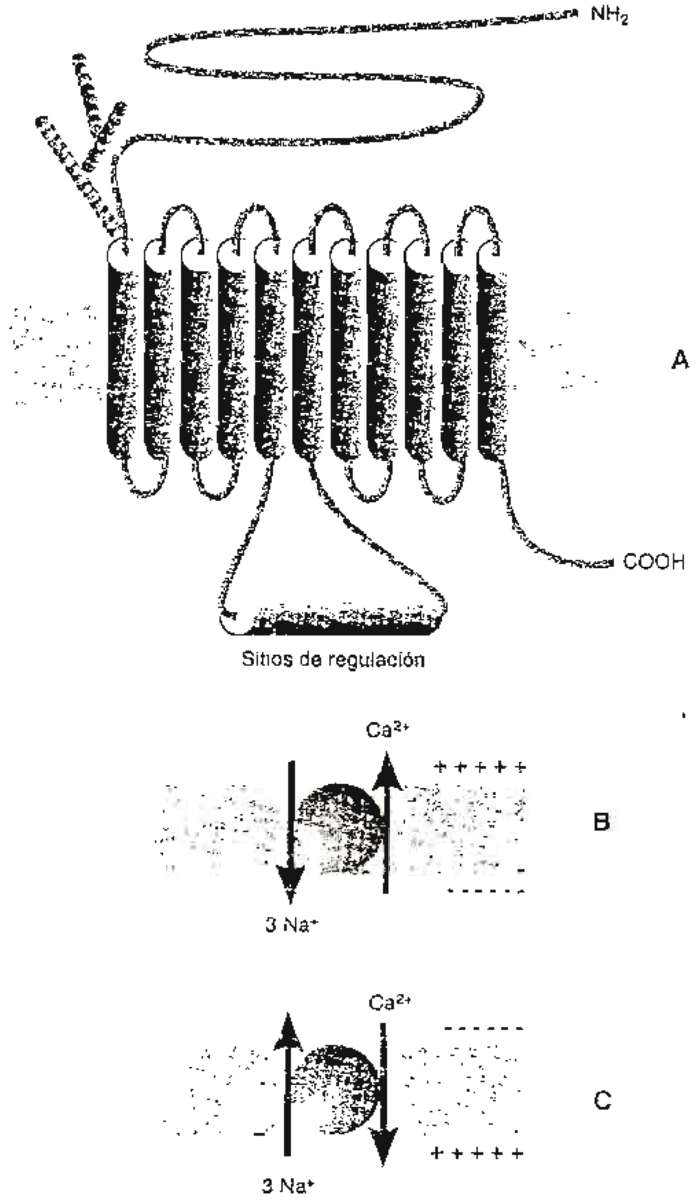


Fig. 2-7. *A*. Estructura del intercambiador Na$^+$/Ca^{2+}. El modo de operación habitual del intercambio en una célula polarizada (*B*) permite la expulsión de calcio intracelular. Si la célula se despolariza, el sentido puede invertirse e ingresa calcio en ella (*C*).

pulsado para mantener el balance celular a largo plazo. La bomba PMCA no alcanza para hacerlo. La capacidad de las células para expulsar el calcio se debe, principalmente, a que expresan en su membrana plasmática un intercambiador que acopla la expulsión de un ion Ca^{2+} a la entrada de 3 iones Na$^+$. Este intercambio Na$^+$/Ca^{2+} será, por lo tanto, electrogénico y su fuerza impulsora dependerá del potencial de membrana: la despolarización tiende a reducir la expulsión de Ca^{2+} y puede invertir el sentido del transporte (fig. 2-7).

El intercambiador Na$^+$/Ca^{2+} es una proteína transmembrana, con un peso molecular de 110 KDa, formada por 970 aminoácidos; los primeros 32 del extremo amino son una secuencia señal que es separada en el sarcolema. Tiene varios segmentos hidrofóbicos que forman dominios de transmembrana y un lazo grande en la cara citoplasmática que estaría destinado a la regulación del transportador.

Se han encontrado genes que codifican tres isoformas de este intercambiador: el NCX1, el NCX2 y el NCX3. El NCX1 es abundante en el corazón, en el músculo liso y en el riñón con formas variantes por corte y empalme. NCX2 y NCX3 se han encontrado en el cerebro y en el músculo esquelético.

COTRANSPORTADORES O SIMPORTADORES

Ciertos transportadores colaboran para mantener la homeostasis intracelular transportando dos o más iones en el mismo sentido. Mencionaremos algunos ejemplos.

1. **Cotransporte 2Cl$^-$/Na$^+$/K$^+$.** Un cotransportador electroneutro, con estequiometría 1 Na$^+$:1 K$^+$:2 Cl$^-$, se presenta en numerosas células (fig. 2-8, *A*). Existe una isoforma específica del riñón (NKCC2) que interviene en la reabsorción salina. Otra isoforma (NKCC1) es abundante en la cara basolateral de epitelios secretores del intestino, glándulas salivales y vías aéreas.

Es inhibido por la bumetanida, la furosemida y otras drogas conocidas como "diuréticos del asa" por inhibir la reabsorción de Na$^+$ y Cl$^-$ en la rama ascendente del asa de Henle.

En células no epiteliales (musculares, nerviosas, fibroblastos) colabora en el mantenimiento del volumen celular

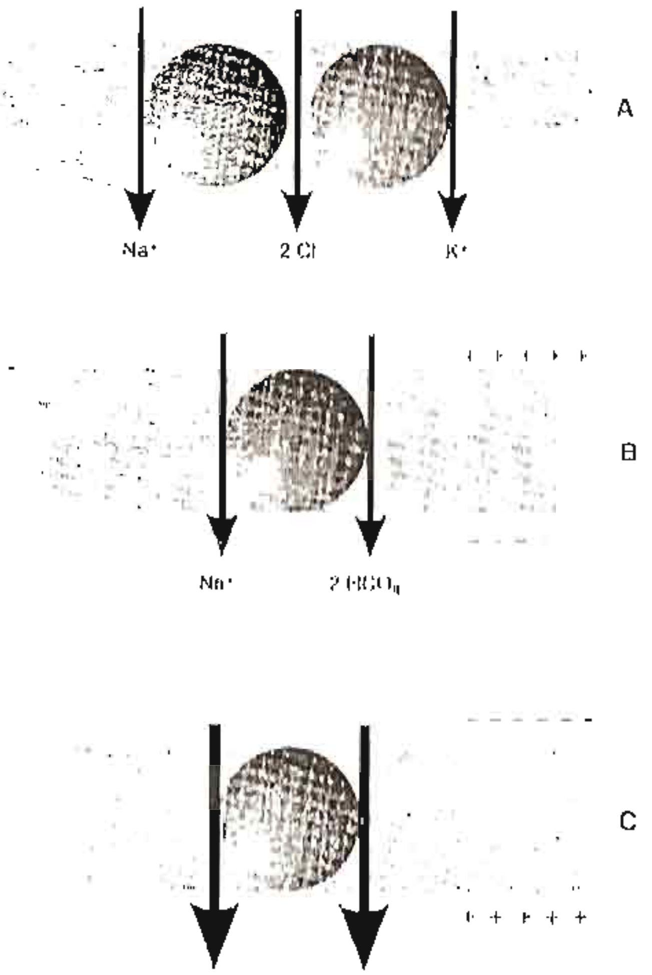


Fig. 2-8. Cotransportadores. *A*. El cotransporte Cl$^-$/Na$^+$/K$^+$ ingresa osmolitos en la célula para la regulación del volumen. En el eritrocito funciona en sentido inverso. *B* y *C*. El cotransporte Na$^+$/HCO$_3^-$ ingresa bicarbonato y alcaliniza la célula. Como también ingresa cargas negativas, su actividad es menor en las células polarizadas (*B*) que en las despolarizadas (*C*). Otra consecuencia de su funcionamiento es que la activación del intercambiador electrogénico contribuye a hiperpolarizar la célula.

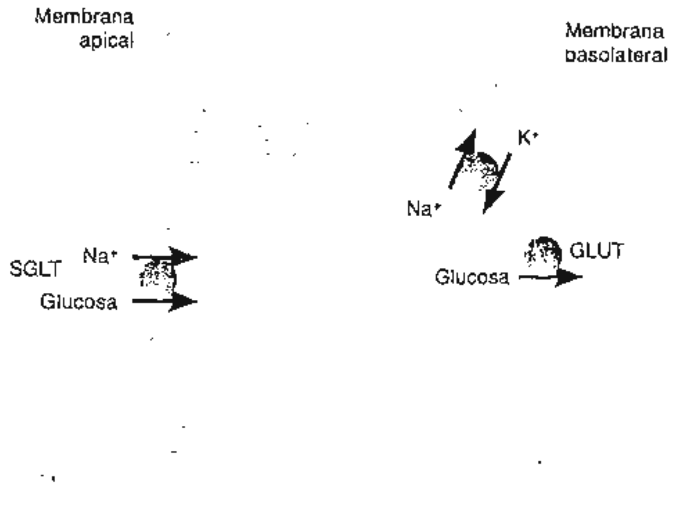


Fig. 2-9. El transporte transepitelial de glucosa se lleva a cabo por transporte activo secundario utilizando un cotransportador acoplado a sodio (*SGLT*) en la cara apical y por un transportador no acoplado (*GLUT*) para la difusión facilitada en la membrana basolateral.

incorporando iones dentro de la célula, es decir que este cotransporte tiende a favorecer el ingreso de agua. En el eritrocito, en cambio, facilita la salida de Na⁺ y Cl⁻. Canessa y colaboradores han descrito una reducción de este cotransporte en sujetos hipertensos.

2. **Cotransporte Na⁺/HCO$_3$⁻.** Otro control del pH intracelular es llevado a cabo por un transportador electrogénico que incorpora conjuntamente dos o tres iones HCO$_3$⁻ con un ion Na⁺. Esta característica lo hace sensible al potencial de membrana: la despolarización aumenta su fuerza impulsora (fig. 2-8, *B* y *C*).

3. **Cotransporte sodio/yoduro.** Recientemente se ha establecido en forma fehaciente que la acumulación activa de yodo que realiza el epitelio de la glándula tiroides, antes adjudicado a una "trampa" o "bomba" de yoduro, es un transporte activo secundario mediado por un cotransportador electrogénico de 2 Na⁺/I⁻.

4. **Cotransporte de aniones de ácidos monocarboxílicos y cationes monovalentes.** El ácido láctico y otros ácidos débiles están en parte disociados a pH fisiológico; el pasaje de esta forma aniónica es facilitado por cotransportadores. Se han descrito mecanismos de pasaje acoplado de H⁺/lactato y de Na⁺/lactato.

5. **Cotransporte Na⁺/glucosa: SGLT** (*sodium/glucose transporters*). Los SGLT cotransportan glucosa aprovechando el gradiente electroquímico del ion sodio. Los SGLT se expresan en la membrana luminal de epitelios que realizan transporte transcelular de glucosa promoviendo su ingreso dentro de la célula (fig. 2-9). En la región basolateral de estas células se expresa la Na⁺,K⁺-ATPasa que expulsa el Na⁺ para mantener su gradiente. Este acoplamiento indirecto al proceso metabólico caracteriza al transporte activo secundario.

Tabla 2-6. Isoformas de los principales transportadores de hexosas

Isoforma		*Localización*
SGLT1	2 Na⁺/glucosa K$_m$ 0,8 mmol/l	Intestino delgado
SGLT2	1 Na⁺/glucosa K$_m$ 1,6 mmol/l	Corteza renal
GLUT1	K$_m$ 2 mmol/l	Eritrocito, cerebro
GLUT2	K$_m$ 15-20 mmol/l	Hígado, células β, riñón, intestino delgado
GLUT3	K$_m$ 3 mmol/l	Cerebro, placenta
GLUT4	K$_m$ 6 mmol/l	Adipocito, músculo cardíaco y esquelético
GLUT5	Na⁺/fructosa K$_m$ bajo	

TRANSPORTE NO ACOPLADO

La distribución asimétrica de transportadores en las células epiteliales del tubo digestivo y de los túbulos renales explica el transporte transcelular de glucosa.

En general, estas células poseen un polo luminal donde los nutrientes son incorporados activamente a las células a través de SGLT, y una región basolateral que permite el pasaje pasivo de las sustancias incorporadas por medio de un transportador *no* acoplado a Na⁺, denominado GLUT (*glucose uncoupled transporter*) (fig. 2-9).

Muchas células no epiteliales expresan sólo el transportador no acoplado GLUT que facilita la difusión de glucosa. Una de las isoformas de este transportador, el GLUT4, es importante porque la insulina favorece su translocación de las vesículas intracelulares a la membrana plasmática y, por este mecanismo, aumenta hasta 30 veces la velocidad de captación de glucosa.

La tabla 2-6 resume las características de las principales isoformas de transportadores de hexosas.

BIBLIOGRAFIA

Alper, S. L.: The band 3-related AE anion exchanger gene family. Cell. Physiol. Biochem. 4:265-281, 1994.

Canessa, M.; Brugnara, C. and Escobales, N.: The Li⁺-Na+ exchange and Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransport systems in essential hypertension. Hypertension 10 [Suppl. I]:I-4–I-10, 1987.

Eskandari, S.; Loo, D. D. F.; Dai, G.; Levy, O.; Wright, E. M. and Carrasco, N.: Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry and specificity. J. Biol. Chem. 272:27230-27238, 1997.

Ewart, H. S. and Klip A.: Hormonal regulation of the Na-K-ATPase: mechanisms underlying rapid and sustained changes in pump activity. Am. J. Physiol. 269:C295-317, 1995.

Haas, M.: The Na-K-Cl cotransporters. Am. J. Physiol. 267:869-892, 1994.

Kaplan, M. R.; Mount, D. B.; Delpire, E.; Gamba, G. and Hebert, S. C.: Molecular mechanisms of NaCl cotransport. Annu. Rev. Physiol. 58:649-668, 1996.

Koepsell, H.; Busch, A., Gorboulev, V. and Arndt, P.: Structure and function of renal organic cation transporters. News in Physiological Sciences 13:11-16, 1998.

Linck, B.; Qiu, Z.; He, Z.; Tony, O.; Hilgemann D. W. and Philipson, K. D.: Functional composition of the three isoforms of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCX$_1$, NCX$_2$, NCX$_3$). Am. J. Physiol. 274:C415-C423, 1998.

McLennan, D. H.; Rice, W. J. and Green, M.: The mechanism of Ca²⁺ transport by sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPases. J. Biol. Chem. 272:28815-28818, 1997.

Noel, J. and Pouyssegur, J.: Hormonal regulation, pharmacology, and membrane sorting of vertebrate Na⁺/H⁺ exchanger isoforms. Am. J. Physiol. 268:C283-C296, 1995

3

Transporte iónico y excitabilidad

Roque A. Venosa

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

Los gradientes iónicos a través de la membrana celular, en particular, aunque no en forma exclusiva, los de Na^+ y K^+, son el prerrequisito indispensable para que ciertas células (típicamente nerviosas y musculares) presenten una característica que las distingue claramente del resto: son excitables. Es decir que tienen la capacidad de cambiar rápida y transitoriamente su potencial de membrana en respuesta a un estímulo (eléctrico, químico, mecánico) de intensidad adecuada, y de que dicho cambio se transmita en forma de una onda de amplitud constante (potencial de acción) a lo largo de axones o fibras musculares, con una velocidad que dependerá, entre otros factores, del diámetro del axón o de la fibra muscular de que se trate.

La excitabilidad confiere a estas células la capacidad de transmitir mensajes en forma veloz y eficiente a distancias relativamente grandes. Por ejemplo, un potencial de acción que se inicie en una célula nerviosa del asta anterior de la médula (motoneurona) y cuyo axón forma parte del nervio ciático, puede llegar a las fibras musculares del pie a las que inerva en unos 10 mseg o menos. Del mismo modo, una sensación dolorosa originada en la piel (pinchazo, quemadura, etc.) puede alcanzar la corteza cerebral también en pocos milisegundos. Una comunicación rápida entre distintas partes del organismo es fundamental en términos de defensa frente a agresiones del ambiente. Un sistema de comunicación de tipo hormonal sería totalmente inadecuado para canalizar un mensaje destinado a producir la contracción de un músculo o para transmitir información sobre lo que está ocurriendo en un momento dado en una víscera o en la periferia del organismo. Baste imaginar, por ejemplo, qué ocurriría si la información sobre la producción de una quemadura en un pie o una mano dependiese de la llegada al cerebro, a través de la circulación, de una sustancia liberada por las células lesionadas. En primer lugar, en el mejor de los casos, el mensaje tardaría varios segundos, y en segundo lugar, no brindaría ninguna información sobre la localización de la lesión.

En este capítulo pasaremos revista a los mecanismos básicos de la excitabilidad, los cuales, como veremos, son la expresión del pasaje de diversos iones por canales o túneles formados por proteínas integrales de la membrana celular.

POTENCIAL DE MEMBRANA

En toda célula existe una diferencia de potencial a través de su membrana plasmática.

La primera demostración experimental del potencial de membrana (E_m) se debe al fisiólogo italiano Matteucci (1838), quien, mediante el uso de un galvanómetro rudimentario, midió la corriente que circulaba entre una zona lesionada (superficie de sección) y la superficie intacta de un músculo de rana (fig. 3-1). La dirección de la corriente, llamada corriente de lesión, indicó que la superficie intacta era positiva respecto de la zona lesionada. Actualmente E_m se determina mediante la inserción en las células de microelectrodos de vidrio de punta muy fina (≈ 0,5 mm) que virtualmente no las lesionan. La figura 3-2 esquematiza la técnica habitualmente empleada.

A principios de este siglo, Bernstein (1902) postuló que la membrana celular era impermeable al Na^+ y selectivamente permeable al K^+ y, por lo tanto, que E_m debería corresponder al potencial de equilibrio de este último ion (E_K) de acuerdo con la ecuación de Nernst (véase la ecuación (21) del cap. 1):

$$\boxed{E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}} \qquad (1)$$

La mayoría de los aniones intracelulares (fosfatos, proteínas) son impermeantes. De modo que, en principio, en la hipótesis de Bernstein la desigualdad $[K^+]_i > [K^+]_e$ podría explicarse en términos de un equilibrio Donnan (véase cap. 1) en el cual los iones permeantes (K^+ y Cl^-) se encon-

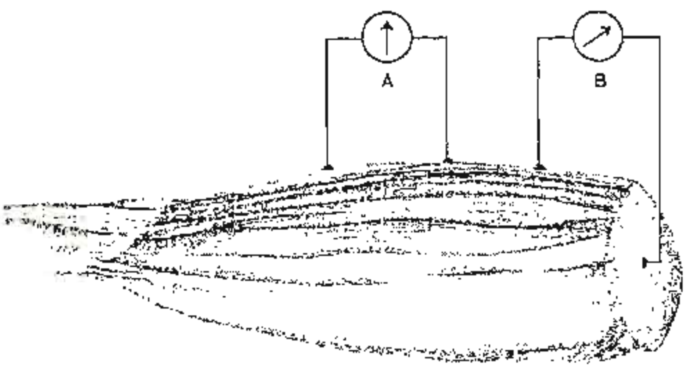


Fig. 3-1. Porción de músculo seccionado. En *A*, ambos electrodos están en contacto con la superficie intacta del músculo y el amperímetro no indica paso de corriente: no hay diferencia de potencial entre ellos. En *B*, un electrodo está en contacto con la superficie intacta del músculo y el otro con la superficie de sección. En este caso el amperímetro registra una corriente cuya dirección indica que la zona lesionada es negativa respecto de la superficie intacta.

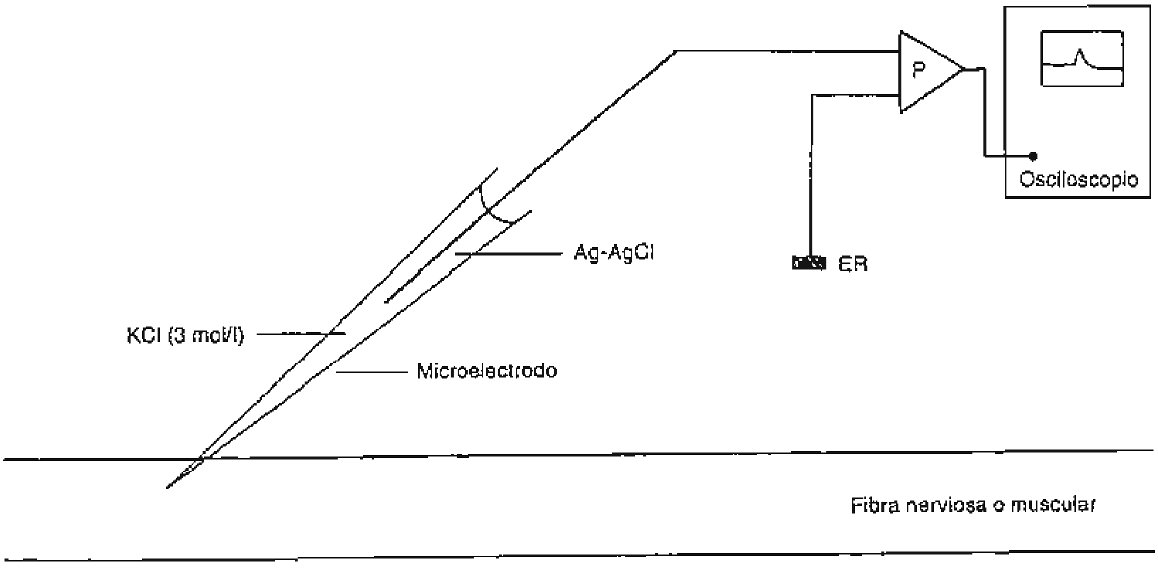


Fig. 3-2. Esquema del método de registro de potenciales intracelulares. El electrodo de vidrio cuya punta tiene un diámetro del orden de 0,5 µm, montado en un micromanipulador (no mostrado), atraviesa la membrana celular virtualmente sin alterar la integridad de la célula. El sistema de registro mide la diferencia de potencial entre el interior de la célula (electrodo de vidrio) y el electrodo de referencia (*ER*) que se encuentra en el espacio extracelular. Habitualmente el medio conductor del electrodo de vidrio es una solución de KCl 3 mol/l, la cual está en contacto con un alambre de plata clorurado (Ag-AgCl) conectado al sistema de registro que generalmente está formado por un preamplificador de alta impedancia y un osciloscopio.

trarían en equilibrio, es decir, sus flujos netos serían iguales a cero y sus concentraciones intracelulares y extracelulares se vincularían de acuerdo con la relación de Donnan (r):

$$\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} = r \qquad (2)$$

y, por lo tanto, de acuerdo con la ecuación (1):

$$E_m = E_K = E_{Cl}$$

Como se vio en el capítulo 1, en el equilibrio Donnan la presión osmótica del compartimiento donde se encuentra el ion impermeante es mayor que la del compartimiento que contiene sólo iones permeantes. Esto conduciría a una entrada de agua y al consiguiente aumento de volumen de las células, con distensión y finalmente rotura de la membrana plasmática (lisis celular). Esto se evitaría con la presencia de un soluto no permeante en el medio externo que mantuviese el equilibrio osmótico. Durante muchos años se adjudicó ese papel al Na^+, cuya permeabilidad en las células en reposo, aunque relativamente baja, no es cero. No obstante, este ion se comporta como efectivamente impermeante (véase más adelante). Es así como el anión intracelular y el catión extracelular no permeantes determinarían un doble equilibrio Donnan en el cual, además de estar en equilibrio los iones permeantes (Cl^- y K^+), habría equilibrio osmótico. Hace muchos años, Boyle y Conway (1941) mostraron que el conjunto formado por las fibras musculares esqueléticas de rana y el medio extracelular, cuando $[K^+]_e > 10$ mmol/l, se comporta muy aproximadamente como un sistema de este tipo. La ventaja de esto es que se establecen gradientes iónicos cuyo mantenimiento no demanda gastos de energía a la célula. Pero este sistema tropieza con dos inconvenientes: el primero es que a $[K^+]_e$ normal (2,5 mmol/l en el músculo de rana) la relación de la ecuación (2) no se cumple porque el K^+ no está en equilibrio ($E_K = -100$ mV; $E_m = -90$ mV), y el segundo es la ya mencionada permeabilidad al Na^+ que determina una entrada constante de este ion en la célula a favor de su gradiente de potencial electroquímico. La relación entre E_m, las concentraciones iónicas y las permeabilidades de los distintos iones en membranas excitables y no excitables es considerablemente más compleja que la descrita hasta aquí.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

cAMP	Adenosina-monofosfato cíclico
DAG	Diacilglicerol
DHP	Dihidropiridinas
DPP	Despolarización pospotencial
FD	Fase de despolarización
FR	Fase de repolarización
G_α, $G_{\beta\gamma}$	Subunidades de la proteína G
GABA	Acido γ-aminobutírico
GHK	(Ecuación de) Goldman-Hodgkin-Katz
HPP	Hiperpolarización pospotencial
IP_3	Inositol-1,4,5-trisfosfato
mRNA	Acido ribonucleico mensajero
PA	Potencial de acción
PIP_2	Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato
PKA	Proteína-cinasa dependiente de cAMP
PKC	Proteína-cinasa C
PRA	Período refractario absoluto
PRR	Período refractario relativo
TTX	Tetrodotoxina

Consideremos las concentraciones intracelulares de Na^+, K^+ y Cl^- a ambos lados de la membrana y los E_m medidos experimentalmente y veamos cómo se relacionan. En la figura 3-3 se esquematiza el gradiente de potencial y los de concentración de las principales especies iónicas permeantes en una fibra muscular esquelética de rana. En estas células, E_m promedio es de -92 mV (interior negativo respecto del exterior). Los potenciales de equilibrio de K^+, Na^+ y Cl^- a 20°C de acuerdo con los valores de la figura 3-3 serán:

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = 58 \log \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = 58 \log \frac{2.5}{140} = -101\,\text{mV}^*$$

$$E_{Na} = 58 \log \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} = 58 \log \frac{120}{15} = +52\,\text{mV}$$

$$E_{Cl} = -58 \log \frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} = -58 \log \frac{122{,}5}{3{,}2} = -92\,\text{mV}$$

E_K es de −101 mV, es decir que E_m debería poseer ese mismo valor para que el K^+ estuviese en equilibrio a través de la membrana. Sobre este catión actúa una fuerza impulsora hacia afuera relativamente pequeña dada por $E_m - E_K = -92 - (-101) = 9$ mV, lo que determinará un flujo neto pasivo de K^+ hacia afuera. En otras palabras, el interior de la célula no es suficientemente negativo respecto del exterior para anular la tendencia al escape del K^+ hacia el medio extracelular a favor de su gradiente de concentración.

El Na^+, por otra parte, se encuentra mucho más alejado del equilibrio que el K^+. La magnitud de la fuerza impulsora que actúa sobre este catión es $E_m - E_{Na} = -92 - (+52) = -144$ mV, y está dirigida de afuera hacia adentro de la célula, lo cual determina, como ya se dijo, una constante entrada pasiva de Na^+. Para que esta entrada pasiva fuese nula (fuerza impulsora igual a cero) debería ser $E_m = E_{Na} = +52$ mV.

En este ejemplo el Cl^- es el único ion en equilibrio a través de la membrana ($E_m - E_{Cl} = 0$) y por lo tanto su flujo neto es cero (véase Apéndice 2).

Como vimos, si una membrana fuese permeable a un solo ion, el potencial de membrana sería igual al potencial de equilibrio de ese ion y estaría expresado por la correspondiente ecuación de Nernst. Cuando, por otra parte, una membrana es permeable a más de una especie iónica, tal el caso de la membrana celular, el valor de E_m dependerá no sólo de los potenciales de equilibrio de cada una de ellas, sino también de las permeabilidades respectivas.

Basándose en un trabajo de Goldman (1943), Hodgkin y Katz (1949) derivaron una ecuación que relaciona E_m con las concentraciones de K^+, Na^+ y Cl^- a ambos lados de la membrana y sus correspondientes permeabilidades (P_K, P_{Na}, P_{Cl}), y que se conoce como ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK):

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e} \qquad (3)$$

Esta ecuación es válida sólo para movimientos iónicos pasivos, siempre y cuando la densidad de corriente iónica total, I_T (suma de las densidades de corriente llevadas por cada uno de los iones permeantes), a través de la membrana sea cero. Es decir que es aplicable sólo en condiciones de reposo (E_m constante), pero no cuando I_T es distinta de cero, como ocurre, por ejemplo, durante las fases de despolarización y repolarización del potencial de acción (véase más adelante).

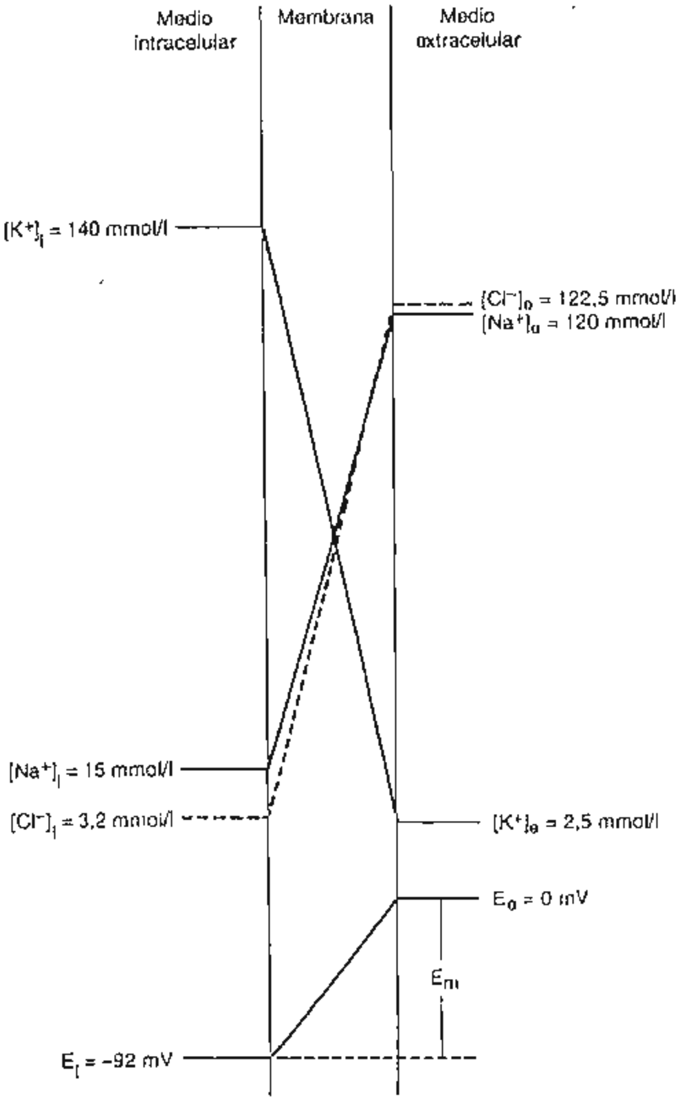


Fig. 3-3. Gradientes de concentración de los principales iones permeantes y de potencial eléctrico a través de la membrana celular (sarcolema) de una fibra muscular esquelética de rana.

Para fibras musculares de rana, un modelo experimental muy usado, la relación de permeabilidades es: $P_K : P_{Na} : P_{Cl} :: 1 : 0{,}01 : 2$. Introduciendo estos valores y los de las concentraciones iónicas de la figura 3-3 en la ecuación (3) se obtiene:

$$E_m = 58 \log \frac{2{,}5 + 0{,}01 \times 120 + 2 \times 3{,}1}{140 + 0{,}01 \times 15 + 2 \times 121} = -92{,}0\,\text{mV}$$

Este valor de E_m es similar al valor promedio obtenido experimentalmente. La ecuación GHK se ha aplicado satisfactoriamente a diversos tipos de células.

La derivación de la ecuación GHK a partir de la ecuación (18) del capítulo 1 se detalla en el Apéndice 1 de este capítulo.

Es claro que si por alguna razón la membrana se hiciera impermeable al Cl^- y al Na^+ ($P_{Na} = P_{Cl} = 0$), la ecuación (2) se transforma en la ecuación de Nernst (ecuación (1)) para el K^+. Por otra parte, si el Cl^- está en equilibrio o muy cerca de él ($E_m \approx E_{Cl}$), como ocurre en fibras musculares esqueléticas (y otras células), la ecuación GHK (véase Apéndice 1) se reduce a:

---

* Para z = 1 y 20°C (T = 293°K), $\frac{RT}{zF} \ln = \frac{RT}{zF} 2{,}3 \log = 58$ mV log.

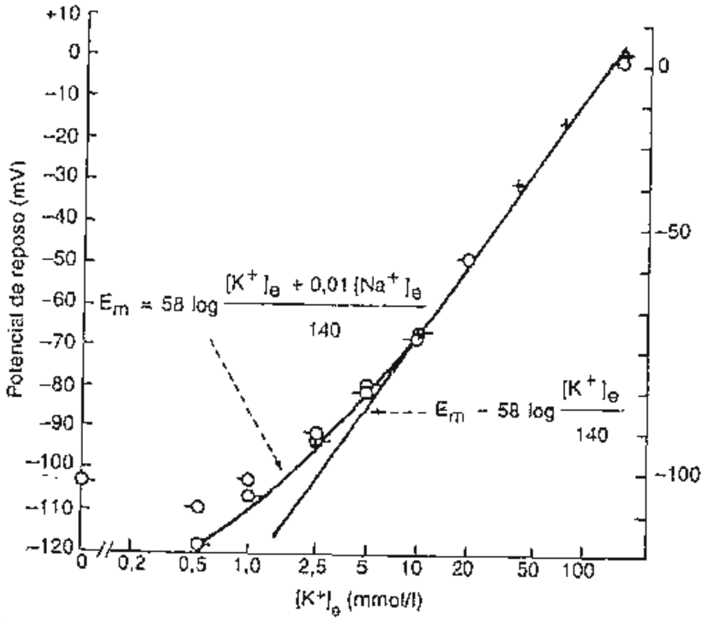


Fig. 3-4. Relación entre el potencial de reposo y la concentración externa de potasio ($[K^+]_e$) en fibras musculares esqueléticas de rana. Para una $[K^+]_e < 10$ mmol/l, la relación es descrita de manera muy satisfactoria por la ecuación (5) con $P_{Na}/P_K = 0{,}01$. Para una $[K^+]_e > 10$ mmol/l, la relación está dada por la ecuación de Nernst para K^+. Nótese que la escala de la abscisa es logarítmica. (Modificada de Hodgkin y Horowicz, 1959.)

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K\,[K^+]_e + P_{Na}\,[Na^+]_e}{P_K\,[K^+]_i + P_{Na}\,[Na^+]_i} \qquad (4)$$

Además, en el denominador de la ecuación (4) el término $P_{Na}\,[Na^+]_i$ ($0{,}01 \times 15$) es casi mil veces menor que $P_K\,[K^+]_i$ (1×140), por lo que se lo puede eliminar de la ecuación (4), y se obtiene:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K\,[K^+]_e + P_{Na}\,[Na^+]_e}{P_K\,[K^+]_i} \qquad (5)$$

Los datos experimentales de la figura 3-4 muestran cómo para $[K^+]_e > 10$ mmol/l la relación entre E_m y $[K^+]_e$ está dada por la ecuación de Nernst para K^+ (ecuación (1)) con $[K^+]_i = 140$ mmol/l. Esto se debe a que con el incremento de $[K^+]_e$ el término $P_{Na}\,[Na^+]_e$ tiende a hacerse despreciable frente a $P_K\,[K^+]_e$. Ello coincide con la igualdad $E_K = E_m$ postulada por Bernstein, aunque este autor lo hizo basándose en la suposición de que la membrana era exclusivamente permeable al K^+ y no a otros iones.

Si por las razones apuntadas, a $[K^+]_e$ altas E_m está determinado exclusivamente por $[K^+]_e$ y $[K^+]_i$ ($E_m = E_K$) de acuerdo con la ecuación de Nernst, debería esperarse que los cambios de $[K^+]_i$ a $[K^+]_e$ constante produzcan variaciones de E_m acordes con dicha ecuación. Este experimento se realizó en el axón gigante de calamar, cuyo diámetro (300 a 1.000 µm) permite cambiar la composición del axoplasma perfundiéndolo con distintas disoluciones artificiales (Baker y col., 1962), y se comprobó que también en esas condiciones $E_m = E_K$.

Es de notar que las permeabilidades y concentraciones iónicas varían considerablemente según el origen y el tipo de célula.[1]

Lo dicho hasta aquí implica que, como consecuencia de los flujos netos pasivos de Na^+ (hacia adentro) y K^+ (hacia afuera), $[Na^+]_i$ debería aumentar y $[K^+]_i$ disminuir constantemente. Sin embargo, se comprueba experimentalmente que $[Na^+]_i$ y $[K^+]_i$ se mantienen muy constantes durante la vida de las células.

Esa constancia de las concentraciones constituye un estado estacionario, no de equilibrio (véase cap. 1).

Con respecto al Na^+, a priori, no habría ninguna razón para que su distribución transmembrana no fuera similar a la de K^+ (concentración intracelular > concentración extracelular) y no, como vimos, a la inversa. Esto indujo a Dean (1941) a postular la existencia de un sistema de transporte activo que expulse Na^+ a la misma velocidad media con que el ion entra a favor de su gradiente de potencial electroquímico, de manera que $[Na^+]_i$ se mantenga constante y unas diez veces menor que $[Na^+]_e$. El mismo Dean acuñó el nombre con el que habitualmente se designa a este proceso: bomba de Na^+. Por las mismas razones, el K^+ debe ser transportado activamente hacia el interior de la célula de modo que $[K^+]_i$ se mantenga en un valor constante y mayor que el que debería tener si este ion estuviese en equilibrio ($E_m = E_K$).

Como se vio en detalle en el capítulo 2, los transportes activos de Na^+ y K^+ están acoplados (bomba de Na^+-K^+) y se realizan con gasto de energía aportada por la hidrólisis de ATP (adenosina-trifosfato) catalizada por la actividad ATPásica de la bomba. El mantenimiento de una $[Na^+]_i$ baja (10-15 mmol/l) frente a $[Na^+]_e = 120$ mmol/l mediante el bombeo de Na^+ hacia afuera de la célula es equivalente, desde el punto de vista osmótico, a la presencia en el medio externo de un catión no permeante (la baja P_{Na} es un factor coadyuvante) que cancele la desigualdad osmótica generada por la presencia de los aniones no permeantes en el citoplasma. De allí que anteriormente dijéramos que en reposo el Na^+ se comporta como un ion *efectivamente* impermeante.

La ausencia de moléculas o iones efectivamente impermeantes (normalmente Na^+) en el medio extracelular conduce inevitablemente a la entrada de agua en la célula, con la consiguiente despolarización (por reducción de $[K^+]_i$), estiramiento y eventual rotura de la membrana plasmática.[2]

---

[1] La ecuación GHK del potencial de reposo supone permeabilidades constantes, lo cual es cierto en general para P_{Na} y P_{Cl}, pero no siempre para P_K. En algunas células, tales como las musculares esqueléticas (Katz, 1949) y cardíacas (Hutter y Noble, 1960), cuando la fuerza impulsora sobre el K^+ es hacia afuera ($E_m - E_K > 0$), P_K disminuye tanto más cuanto mayor sea aquella. Por el contrario, cuando la fuerza impulsora está dirigida hacia el interior de la célula ($E_m - E_K < 0$), P_K aumenta con ella. Es decir que el canal principalmente responsable de la permeabilidad al K^+ en reposo se comporta como una válvula, la cual se abre cuando la fuerza impulsora sobre el ion es hacia adentro y se cierra cuando está dirigida hacia afuera. Esto se denomina rectificación hacia adentro o de entrada.

En electricidad, un rectificador es un elemento de un circuito cuya resistencia (R) al pasaje de corriente (I) es mayor en un sentido que en el opuesto. Es decir que no cumple la ley de Ohm (V [potencial] = I × R). La rectificación entrante originalmente fue llamada *anómala* (Katz, 1949), por cuanto su dirección es opuesta a la de la rectificación que se obtiene cuando se calcula I_K en función de E_m mediante la ecuación (14) del Apéndice 1. (Véase mas adelante Estructura básica de los canales.)

[2] En el músculo esquelético, el reemplazo mol a mol de Na^+ por K^+ no previene la entrada de agua en las fibras puesto que la despolarización de la membrana producida por el aumento de $[K^+]_e$ generará una fuerza impulsora sobre el Cl^- dirigida hacia adentro (que antes del cambio estaba en equilibrio). La entrada

La ouabaína, inhibidor específico de la ATPasa de la membrana plasmática activada por Na^+ y K^+ (véase cap. 2), bloquea un 70-80% del flujo unidireccional de salida de Na^+ en el axón gigante del calamar (Baker y col.,1969; De Weer, 1970) y un 50% en fibras musculares esqueléticas de rana (Horowicz y col., 1970). En estas últimas células la porción no inhibible por la ouabaína representa un mecanismo de intercambio de Na^+ extracelular por Na^+ intracelular; el origen del resto (10%), llamado flujo residual, no está claro.

Mediante el uso de ouabaína tritiada (^3H-ouabaína) se ha estimado la densidad de sitios de bombeo de Na^+ en la membrana de diversos tipos de células, entre ellas musculares y nerviosas. El número de bombas por μm^2 en la mayoría de las fibras nerviosas y musculares estudiadas es del orden de 1.000 a 3.500.

El acoplamiento entre los flujos activos de Na^+ hacia afuera y de K^+ hacia adentro a través de la bomba de Na^+-K^+ en la mayoría de las células, entre ellas las excitables, es *electrogénico* (véase cap. 2), es decir que por cada molécula de ATP hidrolizada por la bomba, ésta transporta un número mayor de iones Na^+ hacia afuera que de iones K^+ hacia adentro. La relación de acoplamiento es 3 Na^+/2 K^+. Esto implica que la bomba transporta cargas positivas desde el interior hacia el exterior de las células. Este movimiento de cargas expresado por unidad de área de membrana constituye una densidad de corriente que llamaremos I_b (expresada en ampere.cm^{-2}). Por lo tanto, si se considera la conductancia de la membrana g_m (1/resistencia), expresada en $S.cm^{-2}$,[3] de acuerdo con la ley de Ohm habrá de generarse una diferencia de potencial $E_b = I_b/g_m$ que tenderá a hacer el interior de la célula más negativo. E_b se sumará al potencial determinado por la distribución transmembrana de Na^+, K^+ y Cl^- y sus respectivas permeabilidades de conformidad con la ecuación GHK (ecuación (3)).

Naturalmente, E_b será tanto mayor cuanto más alta sea la velocidad de bombeo (es decir, I_b) y menor g_m.

La figura 3-5 esquematiza el mecanismo de una bomba electrogénica.

En condiciones normales, la contribución directa de la bomba (E_b) al potencial de reposo (E_m) es pequeña (1 a 2 mV) y por lo tanto difícilmente detectable. Pero en condiciones experimentales en que se estimula el bombeo, por ejemplo, por aumento de $[Na^+]_i$, tanto en fibras musculares como en neuronas, es posible observar hiperpolarizaciones del orden de 10 a 40 mV, inhibibles por la ouabaína (Frumento, 1965; Adrian y Slayman, 1966; Thomas 1969). En condiciones fisiológicas normales, cabe reiterarlo, la contribución de la bomba de Na^+-K^+ al potencial de reposo se debe fundamentalmente al mantenimiento de los gradientes de concentración de estos iones.

---

de Cl^-, por razones de electroneutralidad, irá acompañada por la de K^+. Es decir que entrará KCl, que aumentará la presión osmótica intracelular y provocará la entrada de agua y el consiguiente aumento de volumen de las fibras. En el músculo, el volumen de las fibras depende exclusivamente de $[Na^+]_e$ y es inversamente proporcional a ésta (Boyle y Conway, 1941).

[3] La unidad de conductacia es el siemens: 1 siemens (S) = 1/ohm (1/Ω).

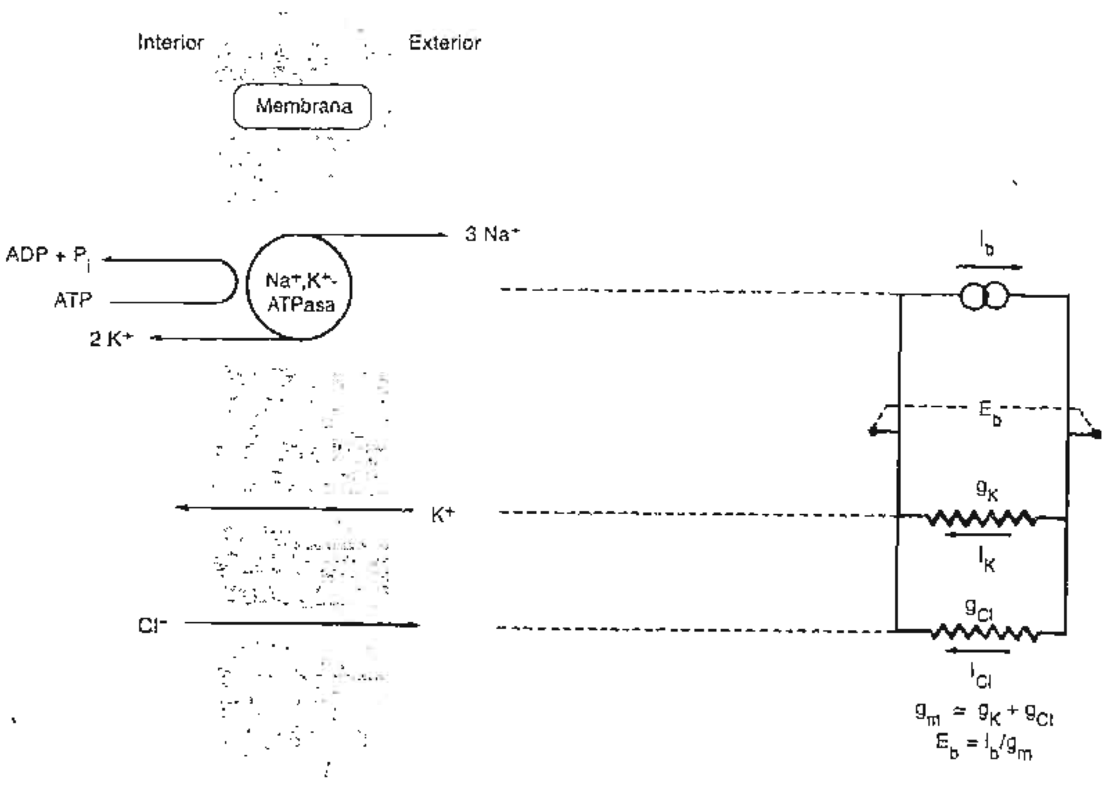


Fig. 3-5. Esquema de una bomba electrogénica de Na^+-K^+, donde por cada molécula de ATP hidrolizada se transportan 3 iones sodio hacia el medio extracelular y 2 iones potasio hacia el medio intracelular. Esta transferencia neta de una carga positiva hacia el medio exterior (corriente eléctrica) en cada ciclo de la bomba puede representarse por una fuente de corriente constante (∞). La corriente generada por la bomba (I_b) para circular lo debe hacer a través de un circuito cerrado, el cual se completa con las conductancias al K^+ (g_K) y al Cl^- (g_{Cl}), las cuales representan prácticamente la totalidad de la conductancia de la membrana g_m ($g_m = g_K + g_{Cl}$) en reposo. De acuerdo con la ley de Ohm, se tiene que $E_b = I_b/g_m$. En consecuencia V_b aumentará con la velocidad de bombeo (aumento de I_b) y con la disminución de g_m (por disminución de g_K y/o de g_{Cl}). En condiciones normales, en la mayoría de las células E_b = 1 a 2 mV.

PROPIEDADES ELECTRICAS DE LA MEMBRANA CELULAR

La membrana de un axón o de una fibra muscular puede describirse en términos de sus propiedades eléctricas macroscópicas tales como resistencia, capacidad, constantes de tiempo y longitud, etcétera.

¿Cómo se llegó al desarrollo de modelos eléctricos de la membrana? A fines del siglo pasado se hicieron las primeras mediciones de las propiedades eléctricas de diversos tejidos. Se vio, por ejemplo, que: a) la resistencia de los tejidos vivos al pasaje de una corriente continua era considerablemente más alta que la de los tejidos muertos o la de los líquidos corporales; b) la resistencia de la sangre aumentaba con la concentración de glóbulos rojos, y, cuando se hemolizaba, la resistencia caía a niveles similares a los del plasma. Estas, entre otras observaciones, indicaron claramente que la resistencia de las células al pasaje de corriente reside principalmente en la membrana.

Los valores de la resistencia de la membrana en distintos tipos de fibras nerviosas y musculares varían entre 500 y 5.000 Ω.cm².

La conductancia (1/resistencia) de la membrana plasmática es unas 10^7 veces menor que la de una capa del mismo espesor de cualquiera de las disoluciones con las que está en contacto.

Una ventaja inmediata de la baja conductancia (baja permeablidad iónica) de la membrana celular es el ahorro de energía metabólica destinada a mantener, entre otros, los gradientes transmembrana de [Na^+] y [K^+] mediante la acción de la bomba de Na^+-K^+.

La imagen que se tiene actualmente de la estructura de la membrana plasmática está basada en el modelo de Singer y Nicolson (1972). En dicho modelo, los lípidos están ordenados en una bicapa fluida con sus grupos polares hidrófilos orientados hacia las caras de la membrana y sus cadenas hidrocarbonadas (hidrófobas) hacia el interior de ésta.

Las proteínas constituyen un 60% de la membrana. Algunas de ellas, denominadas intrínsecas, se encuentran inmersas en la matriz lipídica y son suficientemente grandes como para ponerse en contacto con las disoluciones que bañan ambas caras de la membrana. Una fracción de este tipo de proteínas forma canales acuosos por donde los iones difunden a través de la membrana. Las mediciones de resistencia indican la facilidad con que ese pasaje tiene lugar cuando se aplica una diferencia de potencial a través de la membrana.

Cuando en lugar de corriente continua se emplea una corriente alterna para determinar la resistencia, en este caso la *impedancia*, de una porción de un tejido, se comprueba que al aumentar la frecuencia de la corriente el valor de la impedancia disminuye y se aproxima a la de los medios intracelulares y extracelulares. Este comportamiento de la impedancia es característico de los circuitos que tienen condensadores y resistencias en paralelo.

La figura 3-6 muestra un modelo eléctrico elemental de la membrana celular basado en sus propiedades eléctricas pasivas. Los lípidos son excelentes dieléctricos, de modo que el sistema formado por la bicapa lipídica y las disoluciones intracelulares y extracelulares (las cuales, como vimos, son comparativamente buenos conductores) constituye un condensador.[4]

La capacidad de un condensador es inversamente proporcional a la distancia entre sus placas, es decir, al espesor del dieléctrico. En el caso de las membranas biológicas ese espesor es de unos 75 Å. Esta pequeña distancia hace

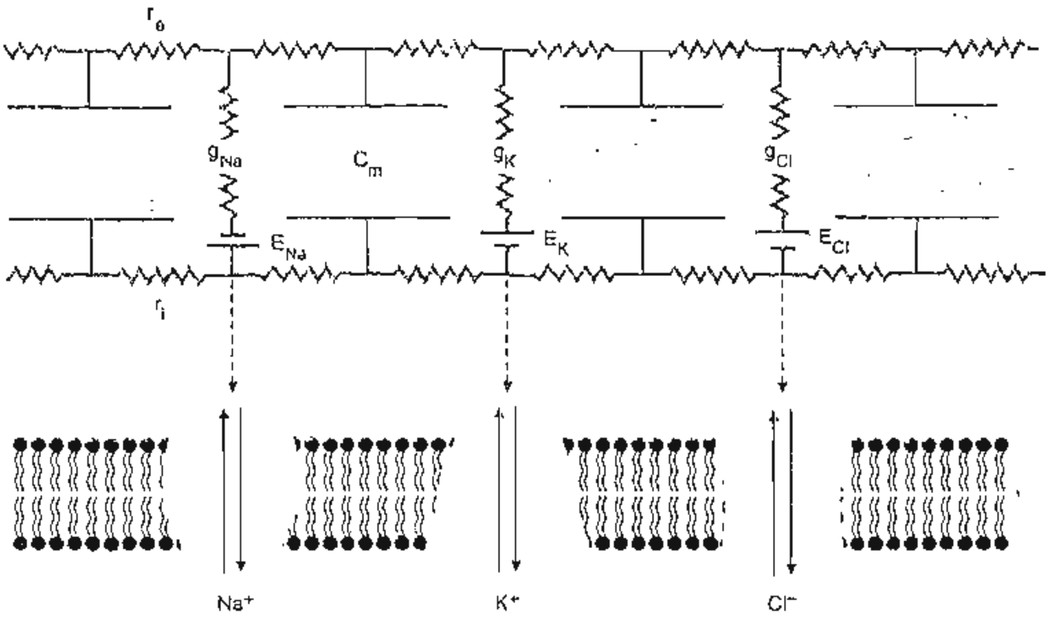


Fig. 3-6. Circuito equivalente de la membrana celular: su relación con los principales canales iónicos y la matriz lipídica. r_e y r_i representan la resistencia del medio extracelular e intracelular, respectivamente. g_{Na}, g_K y g_{Cl} representan las conductancias iónicas en reposo de los canales correspondientes y las baterías en serie con ellas representan los potenciales de equilibrio E_{Na}, E_K y E_{Cl}. Los condensadores C_m representan la capacidad de la membrana formada por las soluciones intracelular y extracelular (placas) y la matriz lipídica (dieléctrico).

---

[4] Los condensadores son elementos pasivos de los circuitos eléctricos. Un condensador está conformado por dos placas metálicas separadas por un aislante, el dieléctrico (aire, plástico, aceite, etc.). Si se aplica una diferencia de potencial entre ambas placas, éstas se cargan sin que circule corriente entre ellas. La capacidad (C) de un condensador se define como el cociente entre la carga (q) de una de sus placas y la diferencia de potencial (V) entre ellas. Un condensador tiene una capacidad de 1 farad si una carga de 1 coulomb genera una diferencia de potencial de un 1 volt entre sus placas: C (1 farad) = q (1 coulomb)/V (1 volt).

que la capacidad de las membranas celulares de muy distinto origen, entre ellas las de las células excitables, sea del orden de 1 μF.cm^{-2}, un valor considerablemente alto si se lo compara con los de los condensadores manufacturados por el hombre.

Es de hacer notar que una diferencia de potencial de 70 a 90 mV entre las caras de una membrana de alrededor de 75 Å representa un gradiente de potencial o campo eléctrico del orden de 10^5 V.cm^{-1}.

La figura 3-6 representa el circuito equivalente de la membrana con las conductancias de los canales correspondientes al Na$^+$, K$^+$ y Cl$^-$ y los respectivos potenciales de equilibrio. Aunque permeabilidad y conductancia (1/resistencia) no son estrictamente sinónimos, ambas propiedades son una medida de la *permisividad* de la membrana para el pasaje a través e ella de una especie iónica. Así, la densidad de corriente llevada por el ion j (I_j) es directamente proporcional a la fuerza impulsora que actúa sobre él, la cual, como vimos anteriormente, está dada por $E_m - E_j$, y a la conductancia g_j de modo tal que:

$$I_j = g_j\,(E_m - E_j) \qquad (6)$$

donde g_j representa la conductancia de j por cm^2 de membrana y E_j su potencial de equilibrio. Cuando $E_m = E_j$, $I_j = 0$; esto es coherente con lo ya visto respecto del flujo neto de un ion ($\bar{J}_j$): j está en equilibrio a través de la membrana cuando la fuerza impulsora es cero ($E_m - E_j = 0$) y por lo tanto, $\bar{J}_j$ es cero. La coincidencia no es casual ya que $I_j = zFJ_j$.

Las densidades de las corrientes de K$^+$, Na$^+$ y Cl$^-$ serán, de acuerdo con la ecuación (6):

$$I_K = g_K\,(E_m - E_K) \qquad (7)$$

$$I_{Na} = g_{Na}\,(E_m - E_{Na}) \qquad (8)$$

$$I_{Cl} = g_{Cl}\,(E_m - E_{Cl}) \qquad (9)$$

En condiciones de reposo E_m es constante y por lo tanto la densidad de corriente total I_T debe ser cero, es decir:

$$I_T = I_K + I_{Na} + I_{Cl} = 0 \qquad (10)$$

de modo que, reemplazando en la ecuación (10) cada densidad de corriente iónica por su valor respectivo en las ecuaciones (7), (8) y (9), y despejando E_m, se obtiene:

$$E_m = \frac{g_K\,E_K + g_{Na}\,E_{Na} + g_{Cl}\,E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}} \qquad (11)$$

La ecuación (11) expresa E_m en función de las conductancias y los potenciales de equilibrio de los tres iones más permeantes. Anteriormente vimos (ecuación (3)) cómo E_m puede expresarse en términos de las permeabilidades y concentraciones intracelulares y extracelulares de esos mismos iones. Una forma sencilla de demostrar la congruencia entre las ecuaciones (3) y (11) es considerar dos situaciones: a) supóngase el caso de una membrana exclusivamente permeable a una especie iónica, K$^+$ por ejemplo. Es claro que ambas ecuaciones conducen al mismo resultado: $E_m = E_K = (RT/F)\ \ln\ ([K^+]_e/[K^+]_i)$; b) si uno de los iones está en equilibrio, los términos correspondientes a él pueden eliminarse en la ecuación (11) sin alterar el E_m calculado con los términos correspondiente a los tres iones. Por ejemplo, si Cl estuviese en equilibrio ($E_m = E_{Cl}$), la ecuación (11), como se demuestra en el Apéndice 3, se reduce a:

$$E_m = \frac{g_K\,E_K + g_{Na}\,E_{Na}}{g_K + g_{Na}} \qquad (12)$$

Anteriormente vimos también que en el caso del Cl$^-$ en equilibrio, la eliminación de los términos correspondientes a él en la ecuación GHK no altera E_m (véanse ecuaciones (3) y (4)).

PROPIEDADES DE CABLE

Consideremos una fibra nerviosa o muscular que es penetrada por dos microelectrodos separados por una distancia tan pequeña como sea posible. Si por uno de los microelectrodos se inyecta un pequeño pulso rectangular de corriente despolarizante, es decir, que haga el interior de la célula menos negativo de lo que es en reposo, y con el segundo electrodo se registra el cambio de E_m, se observará que el curso temporal de éste es considerablemente más lento que el del pulso de corriente. Esto se esquematiza en la figura 3-7.

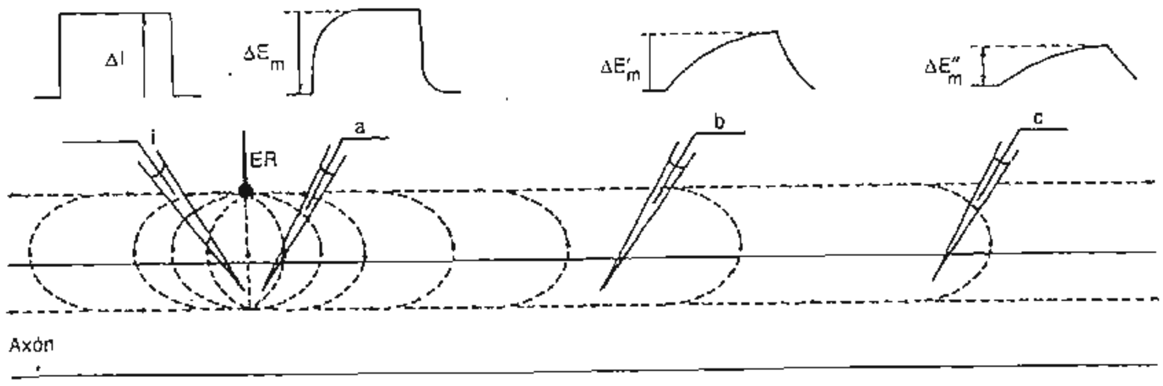


Fig. 3-7. La inyección de una corriente despolarizante (*ΔI*) en un axón mediante un microelectrodo (*i*) produce una despolarización *ΔE*$_m$ en el sitio de inyección que es registrada por otro microelectrodo en la posición *a*. La corriente inyectada circula entre la punta del microelectrodo *i* y el electrodo extracelular de referencia *ER* a través de la membrana, y su densidad (representada por el número de líneas de trazos que atraviesan la membrana por unidad de longitud) disminuye con la distancia al sitio de inyección, dado que a medida que circula por el axoplasma, parte de ella *escapa* a través de la membrana hacia ER. La resistencia por unidad de área es la misma en cualquier lugar del axón; luego, por la ley de Ohm (potencial = corriente × resistencia), ΔE$_m$ será directamente proporcional a la densidad de corriente y por lo tanto disminuirá con la distancia al sitio de inyección (ΔE'$_m$ en *b*; ΔE''$_m$ en *c*).

La respuesta de E_m es similar a la que se observa en un circuito con un condensador y una resistencia en paralelo y corrobora las conclusiones antes mencionadas obtenidas a partir de mediciones de impedancia utilizando corriente alterna.

Otra característica del cambio de potencial, ΔE_m, producido por inyección de corriente en una fibra muscular o nerviosa (fig. 3-7) es que su magnitud disminuye con la distancia al sitio de aplicación de la corriente (potencial electrotónico). Como lo indican las líneas de trazos en la figura 3-7, la corriente tiende a fluir por el citoplasma cuya resistencia (r_i) es baja, pero a medida que avanza parte de ella se pierde hacia el exterior a través de la membrana, la cual tiene una resistencia (r_m) que, como se vio antes, es relativamente alta, pero, por supuesto, no infinita. Es claro que la densidad de corriente transmembrana (I_m) decae con la distancia al sitio de inyección, y como r_m es constante a lo largo de la fibra, de acuerdo con la ley de Ohm ($\Delta E_m = I_m r_m$) ΔE_m decaerá de la misma forma. Esta reducción de ΔE_m con la distancia es una función exponencial y está dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta E_m = \Delta E_{mo}\, e^{-x/\lambda} \tag{13}$$

donde ΔE_m es el cambio de E_m a la distancia x del sitio de inyección de corriente y ΔE_{mo} es el cambio de E_m a $x = 0$ (en el sitio de inyección de corriente), mientras que λ es la *constante de longitud* cuyo valor depende del tipo de célula, razón por la cual también se la denomina *longitud característica*.

Cuando $x = \lambda$, resulta:

$$\Delta E_m = \Delta E_{mo}\, e^{-1} = \Delta E_{mo} \times 0{,}37$$

Por lo tanto, λ es la distancia a la cual el valor de ΔE_m cae a un 37% del que tiene a $x = 0$ (fig. 3-8).

De lo visto se desprende que λ será tanto mayor cuanto más alta sea la resistencia de la membrana y menor la del citoplasma, es decir, cuanto menor sea la corriente que escapa a través de la membrana. La siguiente ecuación expresa esta relación:

$$\lambda = \sqrt{R_m/R_i} = \sqrt{r_m.a/2r_i} \tag{14}$$

donde R_m (en Ω.cm) y R_i (en $\Omega.\text{cm}^{-1}$) representan la resistencia de la membrana y del citoplasma, respectivamente, por unidad de longitud, mientras que r_m es la resistencia por unidad de área de membrana (en $\Omega.\text{cm}^2$) y r_i es la resistencia específica del citoplasma (en Ω.cm), y "a" el radio del axón.[5]

Para ver cómo la resistencia de membrana afecta el valor de ΔE_m en función de la distancia, x, al sitio de inyección de corriente, consideremos el caso de dos axones, A y B, idénticos en todo respecto, excepto que la resistencia de la membrana por unidad de área de B es el doble ($2r_m$) de la de A (r_m). Esto implica que λ_B será 1,41 vez mayor que λ_A ($\lambda_B/\lambda_A = \sqrt{(2r_m/r_m)} = \sqrt{2} = 1{,}41$ (véase fig. 3-8).

Por otra parte, si consideramos un axón C, cuyo radio es el doble del de A pero idéntico a este en todo otro respecto, también será $\lambda_C/\lambda_A = 1{,}41$ ($\lambda_C/\lambda_A = \sqrt{(2a/a)} = \sqrt{2} = 1{,}41$). La relación entre ΔE_m y x en el caso del axón C se ilustra en la figura 3-8 y coincide con la del axón B. Es decir, tanto la duplicación del radio como la de r_m (sin cambio de radio) producen un incremento de λ del 41%. Esto muestra por qué, a igualdad de otros factores, la λ de una fibra mielínica (alta r_m) es mayor que la de una amielínica (r_m menor que en la mielínica).

La constante de longitud de diversos axones y fibras musculares es de unos pocos milímetros. Así, por ejemplo, en fibras musculares esqueléticas de rana λ es del orden de 2 mm, mientras que en el axón gigante de calamar es de unos 5 mm.

De lo dicho hasta aquí queda claro que el potencial electrotónico es un medio totalmente ineficaz para transmitir mensajes en forma de una alteración del potencial de membrana, aun a distancias que representen una fracción muy pequeña de la longitud total de una fibra muscular o nerviosa.

El problema de la transmisión de mensajes por un axón a distancias relativamente grandes (nervio ciático, por ejemplo) es similar al que se presenta en el caso de la transmi-

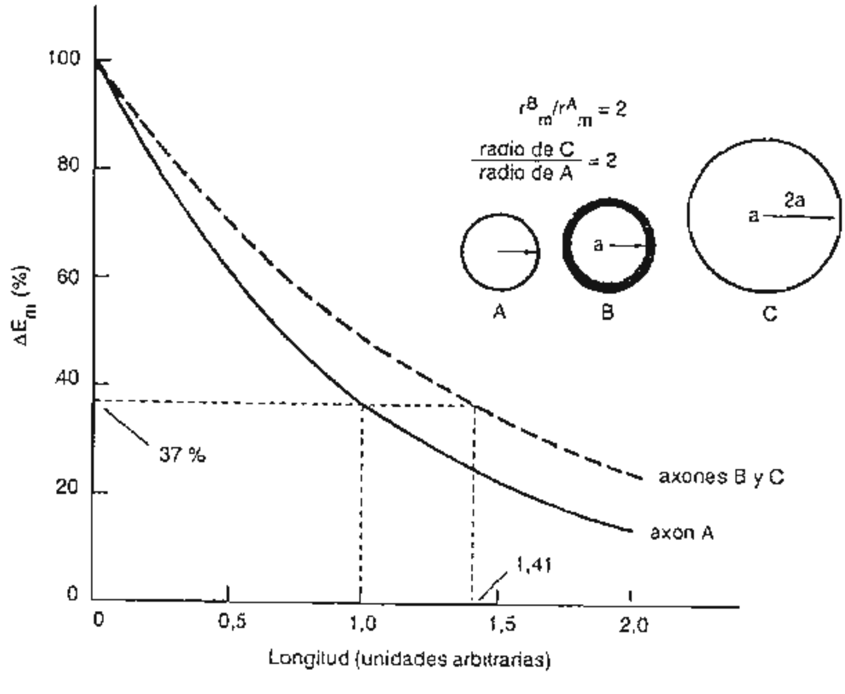


Fig. 3-8. Si en un experimento como el de la figura 3-7 se grafica ΔE_m en función de la distancia al sitio de inyección de corriente, se obtiene una curva exponencial tal que $\Delta E_m = \Delta E_{mo}\, e^{-x/\lambda}$ (ecuación (13)). El axón B, cuya resistencia por unidad de área de membrana (r_m) es doble que la del axón A y su radio igual al de A, tendría una constante de longitud (λ) (a igualdad de r_i) 1,41 vez mayor que la de A ($\lambda B/\lambda A = \sqrt{2} = 1{,}41$). El axón C, cuyas r_m y r_i son idénticas a las de A, pero cuyo diámetro es doble del de A, tendrá también una λ 1,41 vez mayor que la de A.

---

[5] $R_m = r_m/2\pi a$ y $R_i = r_i/\pi a^2$; por lo tanto, $R_m/R_i = r_m a/2r_i$.

lo llama *acomodación*. Por otra parte, si dos estímulos subumbrales se aplican en rápida sucesión, pueden generar un PA. Es lo que se denomina *sumación temporal*.

La amplitud del PA y el potencial de reposo (E_m) registrados por ambos electrodos en la figura 3-10 son idénticos, lo cual indica que: 1) en reposo la célula es isopotencial y 2) que el PA se propaga sin atenuación a lo largo de la fibra. La porción del PA por encima de 0 mV (pico alrededor de 40 mV, según el tipo de célula) se denomina potencial invertido (PI), en tanto que la hiperpolarización transitoria que sigue a la fase de repolarización (FR) es el *pospotencial positivo*[6] o, poniéndolo en términos más descriptivos, *hiperpolarización pospotencial* (HPP). Si se aplica un estímulo a una porción de membrana donde se está generando un PA, no se producirá una nueva respuesta, cualquiera que sea la intensidad del estímulo. A este período se lo denomina *período refractario absoluto* (PRA) y se prolonga aproximadamente hasta el final de la FR. De allí en adelante continúa el *período refractario relativo* (PRR), llamado así porque estímulos de mayor intensidad que la umbral, aplicados durante ese período, pueden generar un nuevo PA.

El PRA pone un límite a la frecuencia con que una célula excitable puede ser estimulada. El mecanismo del período refractario (PRA + PRR) se describe más adelante en relación con la activación e inactivación de las corrientes iónicas que tienen lugar durante el PA.

Un estímulo (corriente despolarizante) capaz de producir un PA debe tener cierta intensidad y duración. Por ejemplo, un estímulo muy intenso puede ser ineficaz si el tiempo de aplicación es demasiado breve, mientras que otro de menor intensidad pero de mayor duración podrá generar un PA. En general, cuanto más débil sea un estímulo, mayor deberá ser su duración para producir un PA. La figura 3-11 muestra la relación entre la intensidad umbral del estímulo y el tiempo de aplicación de éste.

A la mínima intensidad de corriente capaz de generar un PA se la denomina *reobase*, y al tiempo necesario para obtener esa respuesta, *tiempo de utilización*. Por otra parte, el tiempo de aplicación necesario para que un estímulo de intensidad doble de la reobásica produzca un PA es la *cronaxia*. La cronaxia es una característica propia de cada célula o tejido excitable y es una medida de excitabilidad: cuanto más breve la cronaxia, mayor la excitabilidad.

Bases iónicas del potencial de acción

A principios de este siglo, Overton observó que el músculo esquelético de rana perdía su excitabilidad en presencia de disoluciones isotónicas con menos del 10% de su contenido normal de NaCl. El hecho de que el reemplazo del Cl^- por otros aniones no aboliera la excitabilidad fue una clara indicación de que, de los dos iones, el Na^+ era el que desempeñaba un papel relevante en la expresión de la excitabilidad.

En la figura 3-10 se ve que durante el PA, E_m se aleja de E_K (≈ -100 mV) y se acerca a E_{Na} ($\approx +50$ mV) en forma rápida y transitoria. La simple inspección de la ecuación (4) sugiere que el desplazamiento de E_m hacia E_{Na} podría deberse a: 1) un aumento de P_{Na}, 2) una disminución de P_K o 3) ambas cosas. Del mismo modo, si se considera la ecuación (12) es también evidente que tanto un aumento de g_{Na}

---

[6] Llamado así porque en la nomenclatura (ahora obsoleta) que introdujo la denominación, una hiperpolarización se tomaba como positiva.

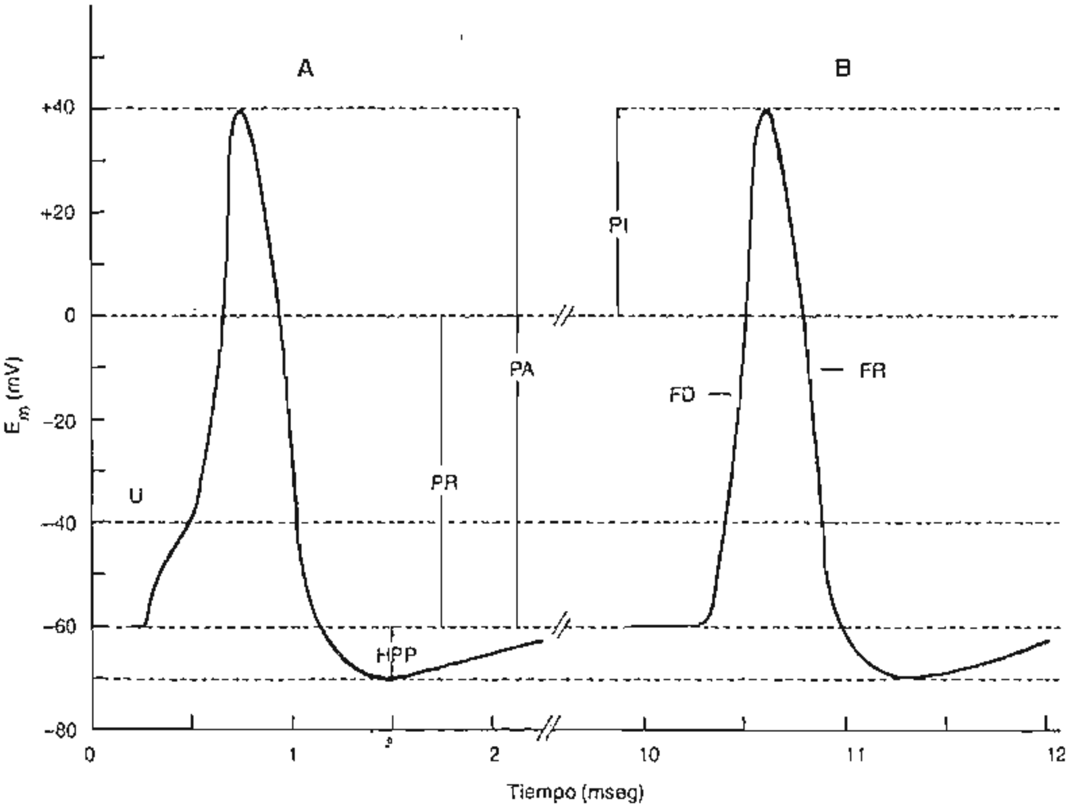


Fig. 3-10. Características del potencial de acción (*PA*) en un axón. El PA *A* fue registrado cerca del sitio de estimulación. La despolarización lenta inicial es producida por el estímulo que, al alcanzar el umbral (*U*), da lugar a la fase de despolarización *FD* del PA. En *B* se representa el PA en un sitio alejado del de estimulación. *PR*, potencial de reposo; *PI*, potencial invertido (interior de la célula positivo respecto del exterior); *FR*, fase de repolarización; *HPP*, hiperpolarización pospotencial.

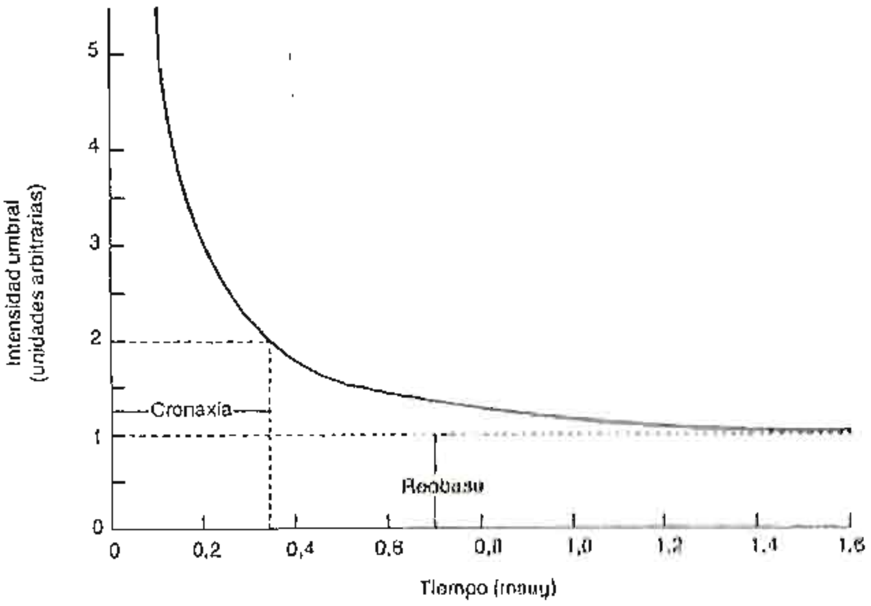


Fig. 3-11. Curva que relaciona la intensidad umbral del estímulo con la duración del estímulo en un axón. Nótese que la aplicación de un estímulo de intensidad menor que la reobásica, por prolongado que fuere, no podrá generar una respuesta. Por otra parte, un estímulo, para generar una respuesta, deberá durar un tiempo mínimo, por debajo del cual no se obtendrá respuesta, cualquiera que fuere su intensidad (véase el texto).

como una reducción de g_K, en forma aislada o simultánea, conducirá a un desplazamiento de E_m hacia E_{Na}.

Mediante análisis químicos en las investigaciones iniciales, y más tarde con el uso de isótopos radiactivos de Na^+ y K^+ ($^{22}Na^+$, $^{24}Na^+$, $^{42}K^+$), se demostró que durante el PA en la mayoría de las células excitables se produce una entrada neta de Na^+ y una salida neta de K^+ (en reposo los flujos netos de ambos iones son cero). Esto último descarta la posibilidad de que la fase de despolarización se deba a una reducción de P_K (o g_K). Más aún, tanto la entrada de Na^+ como la salida de K^+ implican un aumento de P_{Na} y P_K, por cuanto ambos flujos son pasivos: ocurren a favor de sus respectivos gradientes de potencial electroquímico y no son afectados por inhibidores del metabolismo celular ni por inhibidores de la Na^+, K^+-ATPasa (ouabaína, por ejemplo).

En el axón de calamar, en cada PA ingresan unos 3,5 × 10^{-12} moles de Na^+ por centímetro cuadrado de membrana y sale una cantidad similar de K^+. Los cambios de $[Na^+]_i$ y $[K^+]_i$ producidos por estos pequeños flujos son insignificantes. El PA se produce porque los flujos de Na^+ y K^+ cambian la carga de la membrana y no porque alteren sus concentraciones citoplasmáticas.[7]

¿Cuánto aumenta $[Na^+]_i$ por la entrada de Na^+ en cada PA? Para un axón de 200 μm de radio con $[Na^+]_i = 50$ mmol/l, el volumen correspondiente a 1 cm^2 de membrana contendrá 5×10^{-7} moles de Na^+. Si la entrada de Na^+ por PA es de $3{,}5 \times 10^{-12}$ $mol.cm^{-2}$, esto representa un aumento de $[Na^+]_i$ de $(3{,}5 \times 10^{-12})/(5 \times 10^{-7})^{-1} \times 100 = 7 \times 10^{-4}$ % por PA. Por lo tanto, en este axón, con la bomba de Na^+-K^+ inhibida, se necesitarían más de 140.000 PA para que se duplique la $[Na^+]_i$. Este número será menor en células más pequeñas cuya relación superficie/volumen es mayor.

Una ventaja inmediata de la pequeñez de los flujos de Na^+ y K^+ durante el PA es el ahorro en el consumo de ATP destinado al mantenimiento de la constancia de $[Na^+]_i$ y $[K^+]_i$ por la bomba de Na^+-K^+.

El desplazamiento de E_m desde su valor de reposo hasta un valor cercano a E_{Na} en el pico del PA no ocurriría si los aumentos de P_{Na} y P_K fueran simultáneos, puesto que cada uno tiende a desplazar E_m en sentidos opuestos: el aumento de P_{Na} hacia E_{Na} (despolarización) y el de P_K hacia E_K (hiperpolarización).

En realidad ambas permeabilidades aumentan transitoriamente en forma secuencial, primero P_{Na} y luego P_K.

Naturalmente, si en el pico del PA $E_m \rightarrow E_{Na} = (RT/F) \ln ([Na^+]_e/[Na^+]_i)$, cabe suponer que una disminución de $[Na^+]_e$ reducirá la amplitud del PA. Esto en efecto es así, como se muestra en la figura 3-12.

Igualmente, si se altera $[Na^+]_i$ manteniendo $[Na^+]_e$ constante, los cambios en la amplitud del PA que ello produce también son coherentes con los cambios en E_{Na} (Baker y

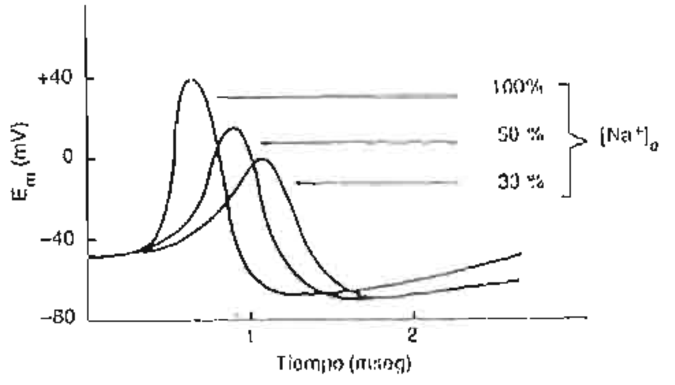


Fig. 3-12. Potencial de acción en un axón de calamar en presencia de concentraciones extracelulares de sodio ($[Na^+]_e$) del 100%, 50% y 33% (véase el texto). (Modificada de Hodgkin y Katz, 1949.)

---

[7] Es interesante calcular la cantidad mínima de carga (ΔQ) positiva que debería ser transferida desde el exterior al interior de la membrana para llevar E_m desde aproximadamente −60 mV (axón de calamar *in vitro*) a alrededor de +40 mV (pico del PA). Teniendo en cuenta la ecuación del condensador (carga = capacidad × potencial), para cambiar el potencial (ΔE_m) de la capacidad de la membrana (C_m) en 100 mV (40 − (−60)) la ΔQ necesaria será:

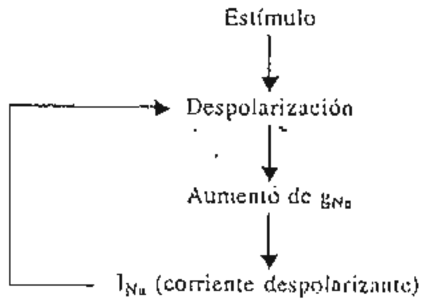
$$\Delta Q = C_m \times \Delta E_m = 10^{-6} \text{ farad.cm}^{-2} \times 0{,}1 \text{ V} = 10^{-7} \text{ coulomb.cm}^{-2}$$

y teniendo en cuenta que la carga de 1 mol de Na^+ es de 96.500 coulomb (constante de Faraday), el número mínimo de moles de Na^+ que hay que transferir para producir el cambio de E_m deseado será: (10^{-7} $coulomb.cm^{-2}$) (96.500 $coulomb.mol^{-1})^{-1}$ ≈ 10^{-12} $moles.cm^{-2}$. Es decir que la entrada de Na^+ en cada PA excede holgadamente el requerimiento mínimo.

col., 1962). Es decir que, por ejemplo, duplicar $[Na^+]_i$ es equivalente a reducir $[Na^+]_e$ a la mitad: ambos cambios producen una reducción similar del PA.

El aumento de P_K (luego del de P_{Na}) cuando E_m está cerca de E_{Na}, y la fuerza impulsora sobre el K^+ $(E_m - E_K)$, que es grande y hacia afuera, determinan la salida de K^+. La entrada de Na^+ y la salida de K^+ constituyen dos corrientes: despolarizante la de Na^+ (cargas positivas que se mueven hacia adentro) y repolarizante la de K^+ (cargas positivas que se mueven hacia afuera).

El aumento de g_{Na} producido por un estímulo capaz de de generar un PA puede esquematizarse así:



Este es un proceso de tipo regenerativo en el cual la despolarización producida por el estímulo aumenta g_{Na} y la subsecuente corriente de Na^+ (I_{Na}) despolariza aún más la membrana, lo cual a su vez incrementa g_{Na}. En principio este proceso debería detenerse cuando $E_m = E_{Na}$ y por lo tanto $I_{Na} = g_{Na}(E_M - E_{Na}) = 0$. En general esto no se observa porque antes de que ello ocurra gNa comienza a disminuir y g_K a aumentar.

¿Podría un cambio en g_{Cl} producir un PA? No hay ninguna posibilidad de que ello suceda porque el Cl^-, como dijimos, en la mayoría de las células está virtualmente en equilibrio $(E_{Cl} = E_m)$, de modo que un aumento de g_{Cl} no podría generar ninguna corriente (I_{Cl}) y por lo tanto ningún cambio de E_m. Por el contrario, tendería a estabilizar E_m en su valor de reposo, como ocurre en la membrana postsináptica de las sinapsis inhibitorias del sistema nervioso central cuando g_{Cl} aumenta por la acción de transmisores como el GABA (ácido gamma-aminobutírico) o la glicina.

En 1952, Hodgkin y Huxley publicaron una brillante serie de experimentos, realizados con la técnica del potencial controlado (diseñada por ellos), que les permitió develar los cambios de g_{Na} y g_K en función del potencial y del tiempo. Así pudieron explicar, además del mecanismo del PA, otras propiedades de las células excitables, tales como el potencial umbral, el período refractario y la propagación del PA; por ello obtuvieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1963.

Corrientes de Na^+ y K^+

De acuerdo con lo visto anteriormente (ecuación (6)), la densidad de la corriente del ion j a través de la membrana es $I_j = g_j(E_m - E_j)$. Durante el PA hay cambios transitorios de g_{Na} y g_K y por lo tanto de I_{Na} e I_K.

Hodgkin, Huxley y Katz (1952) y Hodgkin y Huxley (1952a, b, c, d) determinaron cómo evolucionan las conductancias y las corrientes iónicas durante el PA. Para ello utilizaron: a) una célula suficientemente grande como para poder introducir en ella electrodos metálicos axiales: el axón gigante del calamar con un diámetro del orden de 300-1.000 μm, y b) un sistema electrónico de retroalimentación negativa capaz de mantener E_m en un valor determinado constante, corrigiendo cualquier desviación mediante la inyección de corrientes del sentido adecuado que se opongan rápidamente (≈ 1 μseg) a las corrientes iónicas que tienen lugar cuando se despolariza la membrana de una porción del axón más allá del potencial umbral. En esto consiste, sintéticamente, la técnica del potencial controlado. El registro de las corrientes representa el curso temporal de los flujos netos de Na^+ y K^+ (es decir, densidades de corriente) y por ende, al estar E_m fijo, de las conductancias respectivas, durante un pulso de potencial despolarizante y constante.

En la figura 3-13 se muestra el comportamiento de la densidad de corriente iónica (I_i) cuando a la membrana se le impone una despolarización de 56 mV llevando a E_m desde −65 a −9 mV. I_i es bifásica: inicialmente se dirige en forma transitoria de afuera hacia adentro del axón (corriente inicial) y luego en dirección opuesta, hasta llegar a un valor que se mantiene constante mientras dura el desplazamiento de E_m (corriente tardía). De lo visto hasta aquí cabe suponer que I_i es el resultado de movimientos de Na^+ y K^+ a través del axolema. Una manera de separar el componente de I_i correspondiente al Na^+ (I_{Na}) del correspondiente al K^+ (I_K) consiste en anular la fuerza impulsora que actúa sobre el Na^+ $(E_m - E_{Na})$ durante la fijación de E_m en −9 mV. Así, una reducción del 90% de $[Na^+]_e$ (reemplazado por un catión no permeante) hará que E_{Na} disminuya de 55 a −9 mV y, por lo tanto, en esas condiciones, si E_m se cambia abruptamente de −65 a −9 mV (constante), la corriente que resulte no podrá ser llevada por Na^+ porque $I_{Na} = g_{Na}(E_m - E_{Na}) = 0$ y, por lo tanto, corresponderá al K^+. Esto es precisamente lo que se hizo para obtener la curva I_K en la figura 3-13. De la diferencia entre I_i e I_K se obtiene I_{Na}, la cual aumenta rápidamente, tiene un máximo y luego declina más lentamente hasta llegar a anularse aunque el pulso de despolarización se prolongue; es decir que en presencia de una despolarización g_{Na}, la conductancia al Na^+ primero se *activa* y luego se *inactiva*. La inactivación de g_{Na} aumenta con la magnitud y la duración de la despolarización.

Que la corriente de (I_K) es llevada por K^+ se demostró comparando la transferencia de carga eléctrica desde el interior del axón, en condiciones experimentales en que $I_{Na} = 0$, con la salida K^+ (axoplasma marcado con $^{42}K^+$) durante un pulso despolarizante de potencial controlado (Hodgkin y Huxley, 1953). La relación entre ambas magnitudes medidas en el mismo segmento de axón fue prácticamente igual a 96.500 coulomb/mol de K^+ (recuérdese que 96.500 coulomb es la carga de un mol de un ion monovalente).

Como lo indica el curso temporal de I_K (fig. 3-13), g_K se activa mucho más lentamente que g_{Na} y no se inactiva mientras dure el pulso de potencial controlado.

Las corrientes de Na^+ y K^+ fluyen por distintos canales potencial-dependientes. Una de las demostraciones más convincentes en tal sentido es la farmacológica. Con respecto a los canales de Na^+, existe una toxina que los bloquea específicamente: la tetrodotoxina (TTX). La TTX, una de las toxinas más potentes que se conocen, es de origen animal. Se genera en el hígado y los testículos del pez globo (*puffer fish*), cuya ingestión puede producir la muerte. Una concentración de 10^{-8} mol/l de TTX bloquea completamente I_{Na} sin afectar I_K. De modo que en presencia de la toxina, un registro de la corriente iónica (I_i) en condiciones experimentales como las de la figura 3-13 es idéntico al de I_K en dicha figura (ausencia de I_{Na}).

Corrientes de compuerta

Como lo sugirieran Hodgkin y Huxley, dada su dependencia del potencial, los canales deberían contener moléculas o partículas con carga eléctrica las cuales se moverían bajo la influencia del campo eléctrico. El desplazamiento de esas partículas cargadas determinaría que ciertas porciones del canal que actúan como compuertas se muevan y, así, lo abran o lo cierren. Los desplazamientos de esas cargas constituyen las denominadas *corrientes de compuerta*, las cuales, por ser mucho más pequeñas que I_{Na} o I_K, no son detectables en los registros de potencial controlado. Más de veinte años después de haber sido postuladas por Hodgkin y Huxley, la existencia de las corrientes de compuerta fue demostrada experimentalmente (Armstrong y Bezanilla, 1974; Keynes y Rojas, 1974). La magnitud de estas corrientes en los canales de Na^+ es unas cien veces menor que I_{Na} (fig. 3-15).

La TTX, que en concentraciones adecuadas, como ya vimos, bloquea completamente I_{Na}, no altera las corrientes de compuerta, lo cual indica que esta toxina impide el acceso de los iones Na^+ al canal sin alterar el desplazamiento de cargas que determina el movimiento de las compuertas.

El canal de Na^+ tiene dos compuertas. Una de ellas tiende a estar cerrada durante el reposo y a abrirse cuando se despolariza la membrana: es la compuerta m^3 o de activación. En cuanto a la otra compuerta, llamada h o de inactivación, su tendencia es a estar abierta durante el reposo y a cerrarse cuando la membrana está despolarizada, como por ejemplo cerca del pico del PA.

La pronasa, una enzima proteolítica, reduce o anula la inactivación de I_{Na} cuando se la aplica intracelularmente a axones, lo cual sugiere, además de la naturaleza proteica de las compuertas, que la de inactivación (h) estaría localizada hacia el extremo interno del canal de Na^+ (Armstrong y col., 1973).

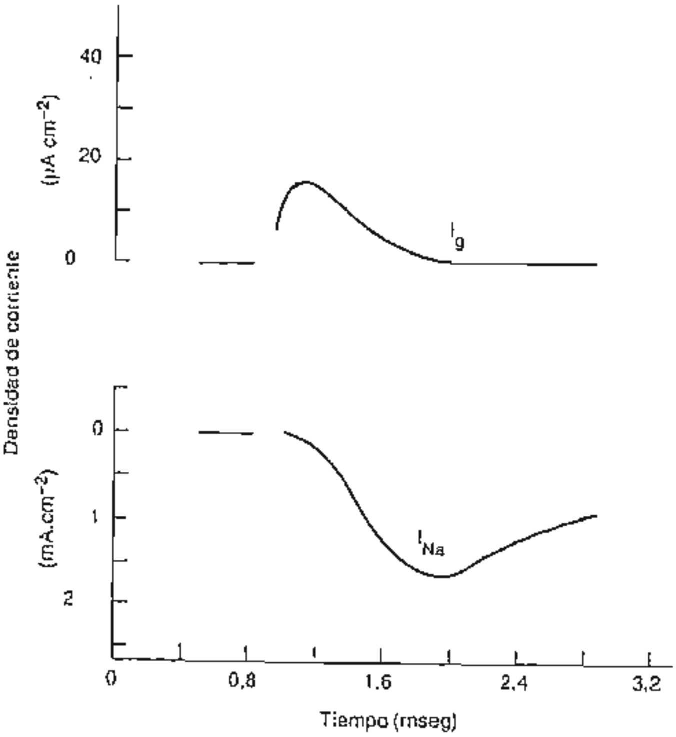


Fig. 3-15. Curso temporal de la corriente de compuerta (I_g) del canal de Na^+ y de la corriente de Na^+ (I_{Na}). Nótese: a) que I_g se produce antes que I_{Na} y su cinética es más rápida que la de ésta; b) la gran diferencia de magnitud entre ambas: $I_{Na} = 100\ I_g$. (Modificada de Armstrong y Bezanilla, 1974.)

El canal potencial-dependiente de K^+ tiene una sola compuerta, llamada n^4, cuya tendencia es a estar cerrada en reposo y a abrirse por despolarización.

Secuencia de cambios durante el potencial de acción

De acuerdo con lo visto hasta aquí, la secuencia de los cambios que se producen durante un PA puede esquematizarse como sigue (fig. 3-16):

1) Ante un estímulo (despolarización) de magnitud suficiente (supraumbral), la mayoría de las compuertas m^3 de los canales de Na^+ se abren (activación) rápidamente, lo cual produce un brusco aumento de g_{Na} (la mayoría de las compuertas h de inactivación ya estaban abiertas).

2) Estando m^3 y h mayoritariamente abiertas se produce la entrada de Na^+ (I_{Na}) a favor de su gradiente de potencial electroquímico. ¿Por qué Na^+ y no otros iones? Aparentemente porque, como dijimos, la boca externa del canal de Na^+ tiene un filtro de selectividad, el cual "reconoce" al Na^+ posiblemente debido a su valencia, tamaño, energía necesaria para despojarlo de su capa de hidratación, etc.[9] La despolarización que produce I_{Na} contribuye a activar más canales, lo cual a su vez aumenta I_{Na} (retroalimentación positiva) y E_m se acerca a E_{Na}.

3) Durante la fase de despolarización el número de compuertas de inactivación de los canales de Na^+ (h) cerradas aumenta y también crece el número de compuertas n^4 de los canales de K^+ abiertas. Estos dos procesos son considerablemente más lentos que la apertura de las compuertas de activación del canal de Na^+ y ambos contribuyen a impedir que el valor de E_m alcance al de E_{Na} porque disminuyen g_{Na} y aumentan g_K.

4) La mayoría de las compuertas de inactivación de Na^+ se cierran, con la consiguiente disminución de g_{Na}. En tanto, el número de compuertas n^4 abiertas continúa creciendo, por lo cual g_K aumenta y el consecuente incremento de I_K (hiperpolarizante) hace que E_m se desplace hacia E_K. Esta es la fase de repolarización del PA.

5) Durante la repolarización, tanto las compuertas de inactivación de Na^+ (h) como las de activación de K^+ (n^4) van retornando a las condiciones iniciales de reposo.

6) Una relación g_K/g_{Na} (o P_K/P_{Na}) transitoriamente mayor que la de reposo después del PA produce la hiperpolarización pospotencial.

El período refractario absoluto se explica a partir de la posición de las compuertas en los canales de Na^+ y K^+. Es así como durante la parte ascendente del PA, un nuevo estímulo es inefectivo porque la mayoría de ambas compuertas de los canales de Na^+ ya están abiertas. En la fase repolarizante, por otra parte, la refractariedad seguirá siendo absoluta por las siguientes razones: a) casi todas las compuertas h de los canales de Na^+ están cerradas debido a la despolarización, y b) una gran proporción de compuertas n^4 ya se han abierto con el consiguiente aumento de g_K e I_K. Estos dos factores hacen que cualquier estímulo (pulso de corriente despolarizante), para ser efectivo, además de contrarres-

---

[9] El nivel de selectividad de este canal, aunque muy bueno para discriminar con respecto al K^+, no es absoluto: su permeabilidad para el Li^+ y para la hidroxilamina, por ejemplo, es igual que para el Na^+ (Hille, 1971).

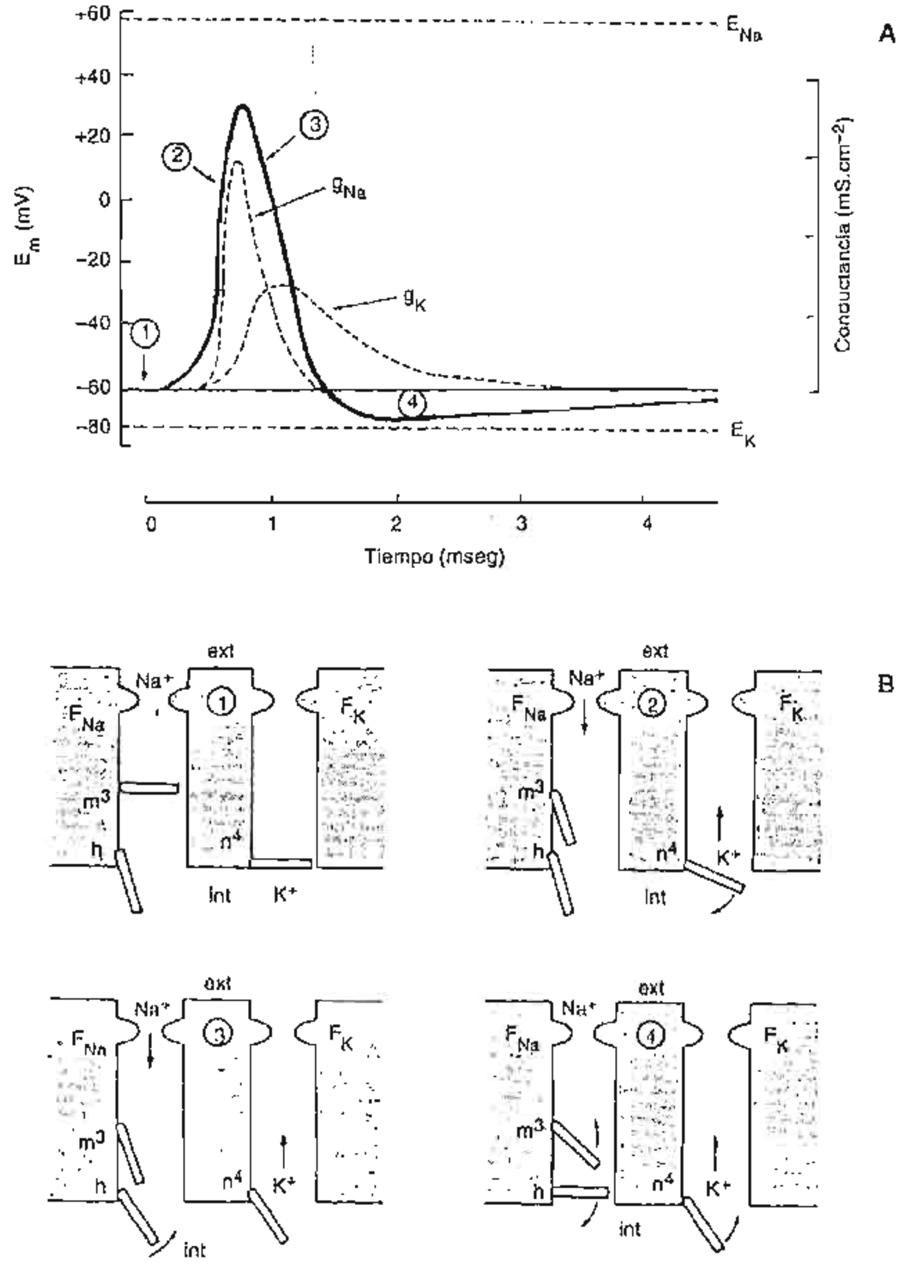


Fig. 3-16. *A.* Potencial de acción (curva de trazo continuo) y los cambios de conductancia del Na^+ (g_{Na}) y del K^+ (g_K) que lo generan. (Modificada de Hodgkin y Huxley, 1952d.) *B.* Representación esquemática de los canales de Na^+ y K^+ con sus filtros de selectividad (F_{Na}, F_K) y compuertas a distintos tiempos antes y durante el potencial de acción (*1*, *2*, *3* y *4*). El canal de Na^+ posee una compuerta de activación (m^3) y una de inactivación (*h*), mientras que el de K^+ sólo posee compuerta de activación (n^4). Este esquema es sólo operacional y de ninguna manera pretende representar la realidad física a nivel molecular (véase el texto).

tar el efecto hiperpolarizante de I_K debería ser capaz de producir la apertura de las compuertas *h*, lo cual es imposible porque, como se dijo antes, la despolarización promueve el cierre de estas compuertas.

Pasada la fase de repolarización del PA la refractariedad deja de ser absoluta (período refractario relativo). Esto se debe a que, durante esta fase, las compuertas *h* de inactivación de los canales de Na^+ se están abriendo, de modo que un pulso de corriente despolarizante (estímulo), si es suficientemente intenso (mayor que el umbral), abrirá la cantidad de compuertas de activación necesarias para generar una I_{Na} (despolarizante) que supere a I_K (hiperpolarizante), que está ocurriendo simultáneamente, y producir así un PA. La intensidad del estímulo necesaria para generar un nuevo PA durante el período refractario relativo irá disminuyendo hacia el valor umbral en función del tiempo transcurrido desde la terminación del PA a medida que las compuertas *h* y n^4 van regresando a su posición más probable en reposo.

El fenómeno de la *acomodación* (pág. 38) también se explica en términos de la cinética de las compuertas del canal de Na^+. Si la membrana de un axón o una fibra muscular es despolarizada lentamente, el número de compuertas m^3 abiertas aumentará lentamente. A medida que la despolarización progresa, las compuertas *h*, cuya cinética es mucho más lenta que la de las compuertas m^3, "tendrán tiempo", entonces, de ir cerrándose. El resultado será que g_{Na} no aumentará lo necesario como para generar un PA, aunque la intensidad del estímulo llegue a superar mucho el valor umbral.

Cabe subrayar que los movimientos de Na^+ y K^+ que ocurren durante el PA son *pasivos*, es decir que, como hemos dicho, la fuerza impulsora que produce cada uno de ellos proviene exclusivamente, y en cada instante, de la diferencia $E_m - E_{Na}$ y $E_m - E_K$.

La bomba de Na^+-K^+ no desempeña *ningún papel* en el mecanismo del PA. Su bloqueo (mediante la aplicación de ouabaína, por ejemplo) no afecta la generación ni la forma del PA.

Comportamiento individual de los canales potencial-dependientes

Las corrientes de Na^+ y K^+ y su cinética durante un PA representan la sumatoria del estado conductivo de millones

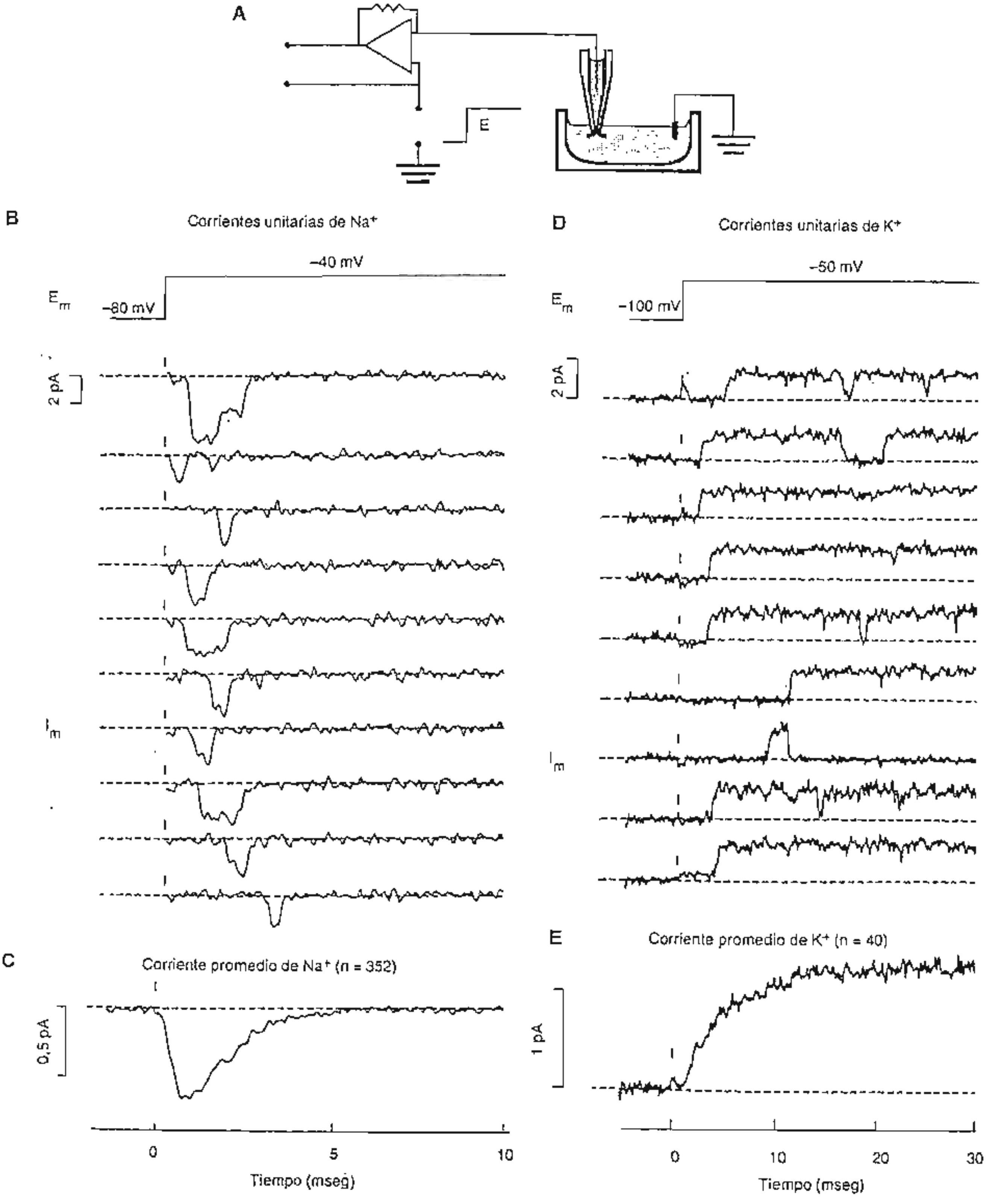


Fig. 3-17. Corrientes unitarias por canales potencial-dependientes. *A.* Diagrama esquemático del dispositivo experimental del *patch clamp.* La punta del microelectrodo está sumergida en un baño y tiene adosada a manera de parche una pequeña porción de membrana celular que puede estar separada de la célula, como se muestra en el esquema, o unida a ella. El microelectrodo está conectado a un sistema electrónico que permite fijar E_m en un valor deseado y, simultáneamente, medir las corrientes unitarias que tienen lugar a través del canal o de un pequeño número de canales presentes en la porción de membrana (*patch*, 1-10 μm^2) y que ocurren aleatoriamente. *B.* Corrientes unitarias de Na^+ generadas por una despolarización sostenida de 40 mV en un *patch* no separado de la célula (fibra muscular esquelética de ratón). Cada registro de corriente corresponde a un pulso despolarizante (siempre de 40 mV). Se ve que la probabilidad de apertura y la consiguiente aparición de la corriente unitaria es mayor al comienzo del pulso y virtualmente cero al final de él. El primer registro sugiere la apertura simultánea de dos canales, uno de los cuales se cierra antes que el otro. *C.* Corriente promedio de más de trescientos registros que muestra una transitoriedad similar a la de la macrocorriente de Na^+ en la figura 3-13. *D.* Similar a *B*, pero para canales de K^+ potencial-dependientes (rectificador tardío) en axolema de axón gigante de calamar. Pulso de despolarización: 150 mV. Aquí la probabilidad de apertura aumenta con el tiempo, y hacia el final de los registros, salvo en uno, todos los canales están abiertos. *E.* El promedio de cuarenta registros muestra la característica falta de inactivación de la macrocorriente de K^+ (véase fig. 3-13). (Modificada de Hille, 1992, con datos provistos por J. B. Patlak (*B, C*) y F. Bezanilla y C. K. Augustine (*D, E*).)

de canales por cm^2 de membrana. Por eso se las denomina corrientes macroscópicas. Esto no quiere decir que la corriente por cada canal (corriente microscópica) de Na$^+$ (o de K$^+$) siga el curso temporal de la corriente macroscópica respectiva. Conviene enfatizar que a un potencial de membrana dado las compuertas de un determinado tipo no están todas *idénticamente* abiertas o cerradas. Por eso, en lo que antecede, hablamos de *tendencia* al cierre o a la apertura. Esa tendencia se expresa en términos de *probabilidad*. Por ejemplo, un pulso de potencial controlado despolarizante aumenta la probabilidad de apertura de las compuertas m^3 y la de cierre de las compuertas h de los canales de Na$^+$. Como la cinética de las m^3 es más rápida que la de las h, un pulso despolarizante suficientemente largo producirá inicialmente un aumento de la probabilidad de apertura de las compuertas m^3 acompañado de un aumento (de curso temporal más lento) de la probabilidad de cierre de las compuertas h. Del mismo modo, la despolarización aumenta la probabilidad de apertura de las compuertas n^4 de los canales de K$^+$ con una cinética aún más lenta que la del cierre de las compuertas h del canal de Na$^+$. Esto quiere decir que las probabilidades de apertura y cierre de compuertas, además de potencial-dependientes, son tiempo-dependientes.

La posibilidad de estudiar las corrientes microscópicas, como las que se muestran en la figura 3-17, se concretó con el advenimiento de la técnica de *patch-clamp*, que consiste en el control del potencial de unos pocos μm^2 de membrana que contienen uno o muy pocos canales. Esta técnica, desarrollada fundamentalmente por Neher y Sakmann y por lo cual obtuvieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1991, constituye el segundo gran hito de la electrofisiología de este siglo que vino a enriquecer el trabajo fundacional de Hodgkin y Huxley.

Muy esquemáticamente, la técnica de *patch-clamp* consiste en poner en contacto con la membrana celular un electrodo de vidrio que contiene una disolución conductora adecuada. Mediante la aplicación de una presión negativa en el interior del microelectrodo (succión), la célula se adhiere al electrodo y forma así un *gigasello*,[10] de modo que el pequeño parche de membrana (*patch* en inglés) delimitado por las paredes del electrodo queda virtualmente aislado del resto y su potencial puede, así, ser controlado o fijado (*clamp*) mediante un sistema electrónico de retroalimentación negativa (fig. 3-17, *A*). En estas condiciones se registra la actividad individual (corrientes) de los pocos canales iónicos presentes en el parche. Estas corrientes, en reposo, se manifiestan de manera aleatoria. Por ejemplo, si en un momento dado los canales del parche selectivos para el ion j están cerrados, la corriente llevada por j través de esa porción de membrana es cero. La apertura de un canal (suceso que es impredecible) producirá un pequeño pulso de corriente (fig. 3-17) llevada por el ion j, cuya dirección y magnitud dependerá de la fuerza impulsora sobre j ($E_m - E_j$) y de la conductancia del canal para ese ion, de acuerdo con la ecuación (6). Estas corrientes unitarias breves en general son del orden de unos pocos picoamperes. Cada tipo de canal posee una conductancia característica (entre unos pocos y alrededor de 250 pS).

La figura 3-18 muestra cómo, mediante maniobras adecuadas, se pueden obtener distintos tipos de sellos. Por ejemplo, el parche adherido a la punta del microelectrodo puede separarse de la célula ya sea con la cara externa o la citoplasmática hacia el medio externo. Esto permite el cambio prácticamente instantáneo de la disolución en contacto con la cara expuesta del parche aislado. También es posible cambiar la disolución del microelectrodo, aunque más lentamente. Otra opción que brinda esta técnica es el control del E_m de toda la célula.

Si a un parche de membrana que contiene sólo canales activables de Na$^+$ se le aplica el mismo pulso despolarizante repetidamente, las corrientes microscópicas de Na$^+$ que así se promueven no se producirán a un tiempo fijo sino en forma aleatoria. Además, su probabilidad de presentación, que es alta al comienzo, decae luego aunque el pulso se mantenga constante (fig. 3-17, *B*). Supongamos que se aplica una serie de cien o más pulsos iguales y las corrientes microscópicas que se registran en la serie de pulsos se promedian. La corriente resultante será de carácter transitorio y semejante (tanto más cuanto más pulsos se apliquen) a la corriente macroscópica obtenida con la técnica del potencial controlado clásico (fig. 3-17, *C*).

Si se hace lo mismo con canales de K$^+$ se observa que al comienzo del pulso despolarizante la probabilidad de apertura es baja y que aumenta con el tiempo hasta un valor constante (fig 3-17, *D* y *E*).

En condiciones de reposo, tanto los canales de Na$^+$ como los de K$^+$ responsables del PA en fibras nerviosas y musculares esqueléticas no están todos permanentemente cerrados, sino que su probabilidad de apertura es sumamente baja y, por lo tanto, en un instante dado en su *mayoría* se encontrarán cerrados.

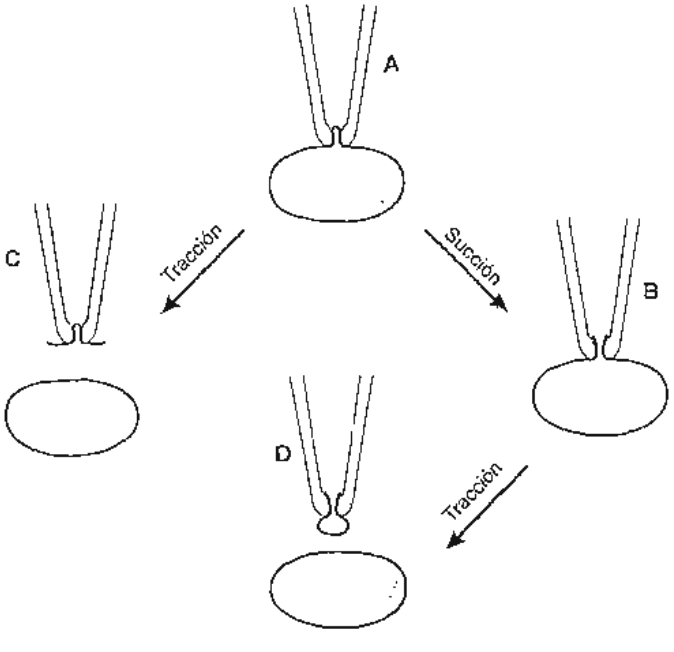


Fig. 3-18. Esquema de cuatro configuraciones para el registro de corrientes iónicas mediante la técnica de *patch clamp*. En *A* se muestra una célula adosada a un microelectrodo de vidrio mediante una pequeña succión. La resistencia de la porción de membrana circunscrita por el microelectrodo es del orden de 1-10 gigaohms (gigasello). A partir de esta configuración, y mediante las maniobras de tracción y succión indicadas, se puede controlar el potencial de la célula entera (*B*) o el de porciones de membrana separadas de la célula, ya sea con la cara citoplasmática hacia el exterior (*C*) o hacia el interior del microelectrodo (*D*).

---

[10] Se llama gigasello porque el parche tiene una resistencia del orden de varios gigaohms (giga = 10^9).

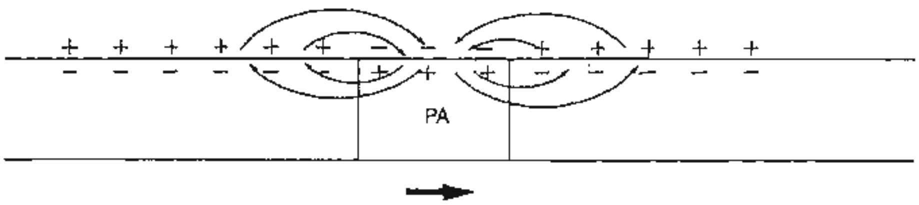


Fig. 3-20. Circuitos locales entre la porción de axón ocupada por un potencial de acción (*PA*) y las zonas adyacentes en reposo. Las corrientes por delante del PA son despolarizantes y actúan como estímulo de la zona en reposo; provocan así la apertura (activación) de los canales de Na^+ potencial-dependientes y determinan la propagación del PA. Las corrientes que se establecen entre la zona del PA y la región en reposo por detrás de él también son despolarizantes, pero debido al período refractario (canales de Na^+ inactivados) dejado por el PA, son inefectivas. De allí que en la propagación del PA no hay posibilidad de retorno (véase el texto).

en las fibras amielínicas. El PA se evidencia sólo en los nódulos, de allí que a su conducción en los axones mielínicos se la denomine *saltatoria*. Los canales de Na^+ se concentran en los nódulos y son muy escasos en la membrana internodal, mientras que los de K^+ se concentran en la región paranodal.

La mielina y la particular localización de los canales, además de incrementar la velocidad de propagación, confieren otra ventaja a los axones mielínicos: se minimizan la entrada de Na^+ y la salida de K^+ por PA, lo cual genera menor gasto de energía por parte de la bomba de Na^+-K^+ para el mantenimiento de $[Na^+]_i$ y $[K^+]_i$ constantes. En un axón mielínico la entrada de Na^+ por PA y por cm^2 de membrana es unas 5.000 veces menor que en un axón de calamar, mientras que su volumen por unidad de longitud es unas 1.000 veces menor que el de éste.

$[Ca^{2+}]_e$ y excitabilidad

La concentración de Ca^{2+} en el medio extracelular modula la excitabilidad en el nervio y en el músculo. En un medio con $[Ca^{2+}]_e$ baja o sin Ca^{2+}, tanto axones como fibras musculares esqueléticas tienden a despolarizarse, lo cual genera PA espontáneos (desestabilización). Por el contrario, un aumento de $[Ca^{2+}]_e$ tiende a *estabilizar* la membrana. Se cree que normalmente el Ca^{2+} neutraliza cargas negativas localizadas en la cara externa de la membrana. En ausencia de Ca^{2+} exterior dichas cargas quedarían sin neutralizar, lo cual es equivalente a despolarizar la membrana.

En el axón de calamar se produce una entrada de Ca^{2+} durante el PA. Esta entrada tiene dos fases: a) una fase inicial rápida que es bloqueada por TTX, lo cual indica que se cumple por canales de Na^+, aunque la permeabilidad de éstos para el Ca^{2+} es mucho menor que para el Na^+ ($P_{Ca}/P_{Na} \approx 0{,}01$), y b) una fase tardía más lenta que, además de ser dependiente de $[Ca^{2+}]_e$, no es bloqueada por TTX, lo cual sugiere que tiene lugar por canales específicos para el Ca^{2+} (Baker y col., 1971). Tanto en axones como en el músculo esquelético, la entrada de Ca^{2+} durante el PA es pequeña comparada con los movimientos de Na^+ y K^+. Pero esto no es una regla absoluta. Como se mencionó anteriormente, la entrada de Ca^+ a través de canales potencial-dependientes específicos en células miocárdicas y terminaciones nerviosas es de la mayor relevancia fisiológica.

ESTRUCTURA BASICA DE LOS CANALES

Estudios de biología molecular y de bioquímica han permitido descifrar la estructura de numerosos canales iónicos. Los canales pueden expresarse experimentalmente en células no excitables, tales como oocitos aislados de anfibio (*Xenopus laevis*), mediante la inyección del RNA mensajero que codifica la proteína del canal. Es así como, uno o dos días después de inyectado el mRNA del canal de Na^+, aparecen en la membrana de los oocitos canales de Na^+ que presentan todas las características de los que se expresan normalmente en células excitables. Los oocitos poseen muy pocos canales propios, de modo que un determinado tipo de canal excitable expresado mediante la inyección de su mRNA puede ser fácilmente individualizado y estudiado con la técnica de *patch-clamp*, sin la interferencia debida a una variada gama de canales presentes en las células excitables de donde provienen.

Canales de Na^+

Los canales de Na^+ potencial-dependientes (fig. 3-21, *A*) tienen un peso molecular de 250 a 270 kDa (1.800-2.000 aminoácidos) con 4 subunidades o seudosubunidades estructurales (I a IV). Cada una de ellas está formada por 6 segmentos hidrófobos transmembrana (S1 a S6), conectados por segmentos intracelulares y extracelulares. S4, debido a la presencia de residuos cargados positivamente (lisina, arginina), contendría o sería el sensor de potencial. Los segmentos S5 y S6 están conectados por un tramo largo en forma de horquilla, llamado H5 o P, cuya importancia reside en que los aminoácidos que lo forman son, junto con los segmentos P de las otras tres seudosubunidades, los que tapizan el poro del canal alrededor del cual se agruparían las cuatro seudosubunidades para formarlo.

Como vimos anteriormente, la corriente por estos canales se inactiva rápidamente. La región del canal responsable de la inactivación es el segmento comprendido entre las seudosubunidades III y IV. Armstrong y Bezanilla (1977) visualizaron la inactivación como un sistema de *bola y cadena* mediante el cual el canal se inactiva cuando la *bola*, formada por residuos dotados de cargas positivas e impulsada por el gradiente eléctrico durante la despolarización, tapona la boca interna del canal e impide así el flujo iónico (fig 3-22).

Canales de Ca^{2+}

Los canales potencial-dependientes de Ca^{2+} presentes en células de muy diferentes tipos, tales como paramecios, terminales nerviosos y fibras musculares (esqueléticas, cardíacas y lisas) de crustáceos, moluscos, batracios y mamíferos, poseen una estructura muy parecida a la de los de Na^+ (fig. 3-21, *B*). En general su densidad en las membranas celulares es unas cien veces menor que la de los cana-

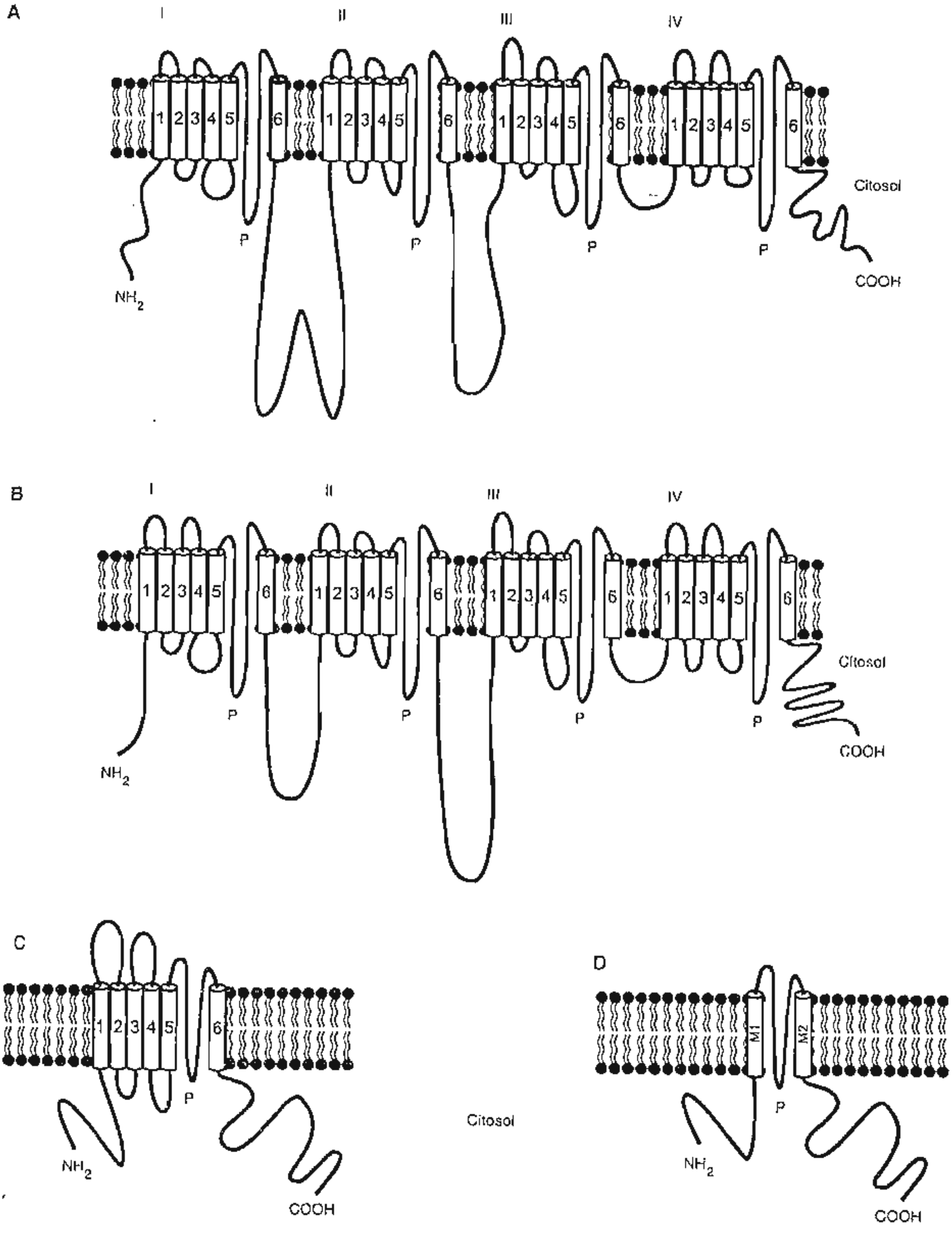


Fig. 3-21. Topología de los polipéptidos que forman los canales potencial-dependientes. *A*. El canal de Na$^+$ está formado por cuatro (*I*, *II*, *III* y *IV*) seudosubunidades conectadas por segmentos intracelulares. En la membrana estas unidades se agrupan circunscribiendo el canal. Cada una de las seudosubunidades, a su vez, está formada por seis segmentos transmembrana (S1 a S6) conectados por segmentos intracelulares y extracelulares. Tanto el extremo amino como el carboxílico son intracelulares. La subunidad S4 actúa como sensor de potencial debido a la presencia de cadenas laterales de lisina y arginina cargadas positivamente. El segmento en forma de horquilla que une los segmentos S5 y S6 (segmento *P*) está formado por residuos aminoacídicos que tapizan el interior del poro. El tramo que conecta las seudosubunidades III y IV es el responsable de la inactivación. *B*. La estructura del canal de Ca^{2+} es similar a la del canal de Na$^+$. *C*. Una de las cuatro unidades que, combinadas, forman un canal de K$^+$ potencial-dependiente. *D*. Estructura de una de las cuatro subunidades que conforman el canal rectificador de entrada de K$^+$, responsable de la alta conductancia de la membrana en reposo para este ion.

les de Na^+, pero su mecanismo de activación e inactivación es cualitativamente similar. Hay distintas clases de canales de Ca^{2+}. Los tipos T, L y N han sido relativamente bien caracterizados. Los canales T (transitorios) se activan a potenciales de membrana (E_m) más positivos que -70 mV, se inactivan rápidamente y son bloqueados por Ni^{2+}. Los L (lentos) se activan a E_m más positivos que -10 mV y son bloqueados por las dihidropiridinas (nifedipina, nitrendipina, etc.); son importantes en la generación de los PA cardíacos. Los N, por otra parte, son intermedios entre los T y los L en cuanto al E_m al cual se activan (> -20 mV) y a la velocidad de inactivación. Los de tipos N serían los responsables de la entrada de Ca^{2+} en las terminaciones nerviosas durante la transmisión sináptica neuromuscular en anfibios. El mismo rol en la unión neuromuscular de mamíferos y en diferentes neuronas del sistema nervioso central parecería desempeñarlo un cuarto tipo de canales de Ca^{2+} denominados P.

Canales de K^+

Existe una amplia variedad de canales de K^+ con propiedades muy distintas entre sí. De ellos, los potencial-dependientes están formados por cuatro subunidades separadas e iguales, cada una de las cuales tiene seis tramos hidrófobos transmembrana (S1-S6; fig. 3-21, *C*). Como en el caso de los canales de Na^+ y Ca^{2+} que acabamos de ver, los segmentos S4 corresponderían a los sensores de potencial y los segmentos P en forma de horquilla que unen a S5 y S6 en cada subunidad formarían el poro del canal.

Los canales de K^+ potencial-dependientes presentan una amplia gama de velocidades de inactivación. Es así como el canal de K^+ rectificador tardío o de salida, que se activa con la despolarización y es el principal responsable de la repolarización en el PA de axones y músculo esquelético, se inactiva muy lentamente (segundos) en comparación con la duración del PA (milisegundos). De modo que en condiciones fisiológicas, en contraste con la rápida inactivación del canal de Na^+, la inactivación del rectificador tardío no llega a manifestarse.

En el extremo opuesto del espectro de velocidades de inactivación se encuentra un canal llamado K_A, inicialmente descrito en un nudibranquio (*Anisodoris*) y posteriormente en un mutante de la mosca *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) al que se denominó *Shaker*.[11]

Estudios de biología molecular permitieron la individualización de los genes de otros tres canales de K^+ llamados *Shal*, *Shab* y *Shaw*. Estos genes están presentes en el ratón y otros mamíferos, incluido el ser humano. La velocidad de inactivación decrece de acuerdo con la siguiente secuencia: *Shaker* > *Shal* > *Shab* > *Shaw*. El *Shaker* corresponde a canales K_A, mientras que el *Shaw* se identifica con el rectificador tardío.

La inactivación rápida se localiza en el segmento terminal NH_2 (fig. 3-21), por lo que se la llama inactivación N. La eliminación de este segmento suprime la inactivación. En términos del modelo de *bola y cadena*, antes mencionado, los últimos veinte aminoácidos de este segmento corresponderían a la *bola* que va a ocluir la boca interna del poro; los restantes sesenta aminoácidos formarían la *cadena*, ya que el acortamiento de esta porción (por supresión de aminoácidos) aumenta la velocidad de inactivación (la *bola* está más cerca del poro). La inactivación lenta, por otra parte, está asociada al segmento terminal COOH (inactivación tipo C).

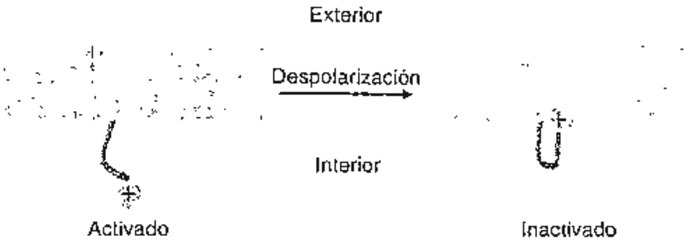


Fig. 3-22. Modelo de *bola y cadena* de la inactivación de canales potencial-dependientes.

Otro canal de K^+ fisiológicamente muy importante es el rectificador de entrada o *anómalo* (canal K_{ir}), cuya alta permeabilidad en fibras musculares y nerviosas en reposo determina que E_m en esas condiciones esté cerca de E_K (véase antes Potencial de membrana). Como ya vimos, la característica de este canal es que su conductancia (g_K) es más alta para el pasaje de K^+ hacia el interior de la célula que en el sentido opuesto. Además, cuanto mayor sea la fuerza impulsora ($E_K - E_m$) hacia afuera, menor será g_K. Es de notar que esta reducción de g_K no representa un aumento de la probabilidad de cierre de alguna compuerta como ocurre con los canales que acabamos de ver. Por el contrario, la reducción de g_K en canales K_{ir} tiene lugar homogénea y simultáneamente en todos ellos y se debe a su bloqueo por iones Mg^{2+} y poliaminas (espermina, espermidina) intracelulares.

Estructuralmente, el canal K_{ir} también es diferente de los que se inactivan por compuerta (fig. 3-21, *D*). Como éstos, está constituido por cuatro subunidades, pero cada una de ellas posee sólo dos segmentos transmembrana denominados M1 y M2, similares a los S5 y S6, unidos por un largo segmento en horquilla que, al igual que en otros canales, está formado por aminoácidos que tapizarían el poro del canal.

Como se verá en el capítulo 21, el cierre de los canales K_{ir} contribuye al mantenimiento de la meseta del PA cardíaco.

Existen dos tipos de canales de K^+ activados por el Ca^{2+} citosólico. Uno de alta conductancia llamado BK, y otro de baja conductancia denominado SK.

Hay otra clase de canales de K^+ cuya permeabilidad aumenta con la disminución de la concentración intracelular de ATP (canales K_{ATP}).

Durante la fatiga muscular se produce una hiperpolarización de las fibras debida al aumento de g_K de los canales K_{ATP} y BK inducido por la caída de $[ATP]_i$ y el incremento de la concentración citosólica de Ca^{2+}, respectivamente. Este aumento de g_K, al alejar E_m del potencial umbral del PA, las hace menos excitables, lo cual reduce el gasto metabólico y por ende la fatiga.

Otro papel relevante de los canales K_{ATP} tiene lugar en la secreción de insulina por las células β de los islotes pancreáticos. Es así como el aumento de la glucemia y el subsecuente incremento de la [glucosa] citosólica promueve la síntesis de ATP en dichas células, lo cual reduce la permeabilidad de los canales K_{ATP} y las despolariza. Esta despolarización induce la apertura de canales de Ca^{2+} potencial-dependientes y la entrada de este ion en la célula genera la secreción de insulina por exocitosis. Cabe señalar que los hipoglucemiantes orales actúan disminuyendo la permeabilidad de los canales K_{ATP}; esto estimula la secreción de insulina, la cual activa a los transportadores de glucosa en las membranas celulares.

---

[11] Existe un mutante de la *Drosophila* que bajo anestesia con éter presenta agitación y convulsiones debido a que sus neuronas carecen del canal K_A. De allí la denominación de *shaker* (*shake*, agitar en inglés)

Esta breve descripción no agota la lista de tipos de canales de K^+. Sólo muestra la diversidad funcional del pasaje de K^+ a través del plasmalema.

Canales de Cl^-

La estructura de los canales de Cl^-, que no son potencial-dependientes, es considerablemente distinta de la de los vistos hasta aquí. Es una proteína de 90 kDa que presenta doce segmentos hidrófobos transmembrana.

El canal de Cl^- en el músculo esquelético (canal CLC-1) es de alta conductancia: cerca del 70% de la conductancia del sarcolema (g_m) se debe a g_{Cl}. Como ya hemos visto, el Cl^- se encuentra virtualmente en equilibrio a través de la membrana ($E_{Cl} \approx E_m$). Esto y la alta g_{Cl} hacen que este canal desempeñe un papel muy importante en la estabilidad del potencial de reposo. Cuando en un músculo aislado se reemplaza el Cl^- extracelular por un anión impermeante (SO_4^{2-}, por ejemplo), el músculo se torna hiperexcitable: pequeñas corrientes despolarizantes, que normalmente no alcanzarían a desplazar el potencial hasta el umbral del PA, en ausencia de Cl^- sí lo hacen, y pueden observarse contracciones espontáneas de fibras al azar aun ante pequeños estímulos mecánicos.

Otra manera de poner en evidencia la propiedad estabilizante del Cl^- es reducir g_{Cl}. La miotonía congénita es una afección que se caracteriza porque los músculos de los enfermos que la padecen tienen una g_{Cl} muy baja que funcionalmente se traduce en la producción de PA repetitivos cuya manifestación más característica es la relajación muscular dificultosa después de una contracción aparentemente normal. La causa de la reducción de g_{Cl} es una mutación en la cual un residuo fenilalanina es reemplazado por una cisteína en el octavo segmento transmembrana.

Las características de otro canal de Cl^- presente en los epitelios y cuya disfunción produce una importante patología se describen en la siguiente sección.

Canales activados por ligandos

No todos los canales iónicos responsables de la excitabilidad celular son potencial-dependientes. Los hay activados por la unión de distintos transmisores a receptores específicos, típicamente aquellos activados por acetilcolina, noradrenalina, glicina, glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y otros neurotransmisores. En algunos casos el ligando activa directamente el canal; en otros, la activación es modulada por segundos mensajeros.

Activación directa. En esta modalidad el receptor es parte del canal. Un ejemplo típico de activación directa es el receptor nicotínico de acetilcolina que se encuentra en la membrana postsináptica de la sinapsis neuromuscular. La proteína del receptor está constituida por cinco subunidades (dos α, β, γ y δ) que se agrupan formando el canal en su centro. La unión de dos moléculas de acetilcolina (una a cada unidad α) produce un cambio conformacional que se traduce en la apertura del canal con un aumento no muy selectivo de su permeabilidad. Los datos experimentales indican que el canal permitiría el pasaje de cualquier catión que pueda pasar por un poro de aproximadamente 6,5 Å de diámetro, aunque posee una impermeabilidad absoluta a los aniones (Hille, 1992). En condiciones fisiológicas, la conductancia del canal abierto es alta para el Na^+ y el K^+ y considerablemente menor (despreciable) para el Ca^{2+}. El aumento simultáneo de P_{Na} (que tiende a despolarizar) y P_K (que tiende a hiperpolarizar) produce un desplazamiento del E_m de la membrana postsináptica hasta un valor de alrededor de −5 mV (potencial de placa). Esta despolarización sirve como estímulo para la generación de un PA a partir de la activación de canales de Na^+ en la periferia de la membrana postsináptica y su subsecuente propagación a lo largo del sarcolema.

Los receptores $GABA_A$ del sistema nervioso central son similares operativamente a los nicotínicos, salvo que la unión del GABA a ellos produce un aumento de la conductancia al Cl^-, lo cual, por ser $E_{Cl} \approx E_m$, aumenta la estabilidad del E_m de reposo (sinapsis inhibitoria).

Los receptores de glicina son funcionalmente similares a los $GABA_A$.

Activación indirecta. No siempre el receptor del ligando es la misma molécula que forma el canal, como en el caso de los receptores nicotínico, $GABA_A$ y de glicina. Por el contrario, más comúnmente la fijación del ligando al receptor desencadena una serie de reacciones mediadas por una proteína, llamada proteína G, que se encuentra en la membrana asociada al receptor y que terminan en la apertura de un canal físicamente separado del receptor. Esta proteína está formada por tres subunidades: α, β y γ. La subunidad α (G_α) es la que determina la actividad específica, mientras que las subunidades β y γ son las que la mantienen anclada a la membrana.

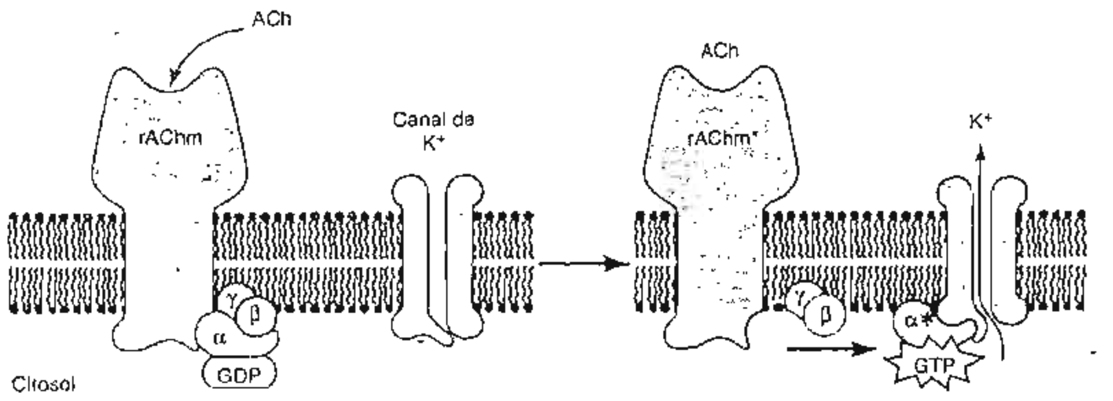


Fig. 3-23. Apertura de un canal de K^+ por modulación directa de la proteína G_k. *ACh*, acetilcolina; *rAChm* y *rAChm**, receptor muscarínico de acetilcolina en reposo y activado, respectivamente; α, β, γ, subunidades de G_k. (Modificada de Codina y col., 1987.)

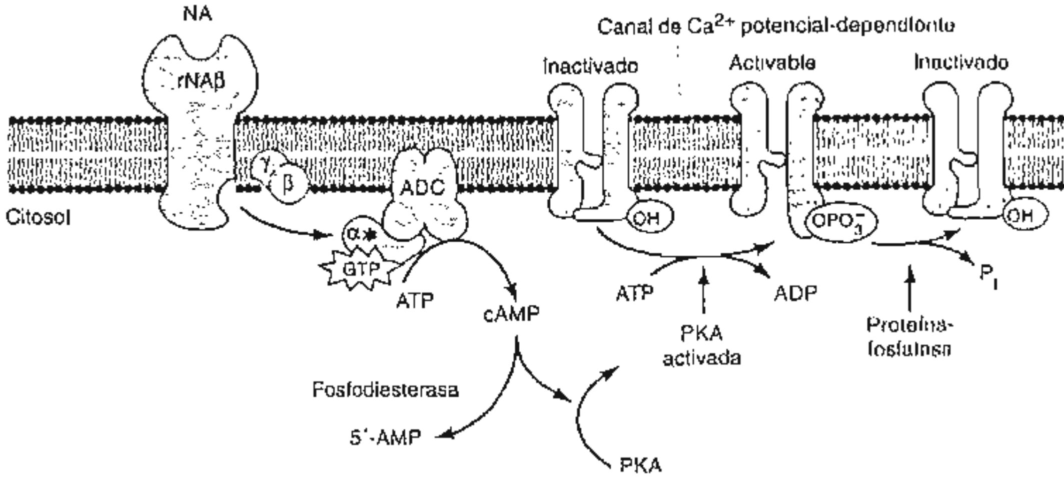


Fig. 3-24. Modulación indirecta de la actividad de un canal de Ca^{2+} potencial-dependiente en células miocárdicas por fijación de noradrenalina (*NA*) a un receptor β-adrenérgico (*rNAβ*). En estas condiciones la molécula de GDP asociada a la subunidad α de la proteína G es reemplazada por una de GTP. El complejo subunidad α-GTP se asocia a la adenilato-ciclasa de membrana que cataliza la formación de adenosinamonofosfato cíclico (cAMP). La proteína-cinasa dependiente de cAMP es activada y cataliza la fosforilación del canal que, de este modo, pasa a un estado activable en el cual puede ser abierto (activado) por despolarización. La acción de la NA es terminada por la hidrólisis del cAMP a 5'-AMP por la fosfodiesterasa y por la desfosforilación del canal catalizada por fosfatasas que lo devuelven a su estado inactivable. (Modificada de Nicholls y col., 1988.)

En estado inactivo la proteína G tiene fijada a la unidad α una molécula de guanosina-difosfato (GDP) y esto mantiene el complejo αβγ unido. Cuando un ligando (neurotransmisor, hormona) se une al receptor, se produce la activación: la subunidad G_α se disocia del complejo $G_{\beta\gamma}$ y una molécula de guanosina-trifosfato (GTP) reemplaza a la molécula de GDP asociada a G_α.

En algunos casos la proteína G activada (G_α-GTP) actúa directamente fijándose a un canal y determinando así su apertura. Un ejemplo de este mecanismo es la activación del receptor muscarínico de acetilcolina en el corazón (fig. 3-23) y la subsiguiente formación de G_α-GTP que, al actuar directamente sobre un canal de K^+, lo abre y produce la hiperpolarización de las fibras y la consecuente reducción de la frecuencia cardíaca (véase cap. 21). Todos los pasos de este proceso tienen lugar en la membrana. Cabe señalar que este canal posee la estructura de un rectificador de entrada (fig. 3-21, *D*) y se comporta como tal.

En otros casos el complejo G_α-GTP no activa directamente el canal sino a una adenilato-ciclasa de membrana que cataliza, a partir de ATP citosólico, la formación de AMP cíclico (cAMP), el cual actúa como segundo mensajero. El cAMP activa a la proteína-cinasa A (PKA) que cataliza la fosforilación de canales. Un ejemplo de este tipo de mecanismo es la preactivación de canales de Ca^{2+} tipo L producida por la fijación de noradrenalina a receptores β-adrenérgicos en células miocárdicas (fig. 3-24). La fosforilación de estos canales, que son potencial-dependientes, produce un cambio conformacional que los pone en condiciones de ser abiertos por despolarización.

Hay diferentes tipos de proteínas G que modulan una variada gama de canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+}. Es así como la proteína G_s estimula la adenilato-ciclasa (como en el ejemplo que acabamos de ver), la G_i inhibe la adenilato-ciclasa y la G_k activa canales de K^+ tal como ocurre por fijación de acetilcolina a los receptores muscarínicos.

Existen otras dos proteínas G: la G_q, que se asocia a la fosfolipasa C, y la G_o ("o" por "otras"), cuyos sitios de fijación se desconocen. Un ejemplo de mecanismo mediado por la proteína G_q son los receptores adrenérgicos vinculados a la fosfolipasa C en el músculo liso (fig. 3-25). La unión de noradrenalina a estos receptores genera, como en los ejemplos anteriores, la activación de la subunidad α de la proteína G_q. La subunidad α se moviliza dentro de la membrana y se une a la fosfolipasa C; ésta se activa e hidroliza a un fosfolípido de membrana, el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2), el cual se disocia en inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 induce la liberación de Ca^{2+} del RS mientras que el DAG activa a la proteína-cinasa C (PKC) que cataliza la fosforilación de varias proteínas, entre ellas las contráctiles, lo cual aumenta la fuerza de la contracción.

En los epitelios hay canales de Cl^- activados por fosforilación mediada por la PKA. En la fibrosis quística, una de las enfermedades genéticas más frecuentes (1:2.500), la fosforilación del canal CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) es defectuosa o no ocurre, lo cual produce un transporte deficiente de Cl^- y secundariamente de Na^+ y agua, principalmente en las células epiteliales del tubo digestivo y los bronquios. Esto genera un aumento considerable de la concentración de NaCl en el sudor y de la viscosidad de la secreción pancreática, lo que causa obstrucción de canalículos con dilatación quística que lleva a insuficiencia pancreática. También está aumentada la viscosidad del moco bronquial, lo cual favorece las infecciones pulmonares. Estos trastornos son lo suficientemente serios para que la expectativa de vida de estos pacientes no supere en general los 20-25 años. En el 70% de los casos esta enfermedad se debe a una mutación en la cual el gen alterado codifica una proteína del canal que carece del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Este cambio, cuantitativamente tan pequeño, impide la fosforilación del canal, que entonces permanece inactivado, y a partir de ello se genera la sintomatología que caracteriza a la fibrosis quística.

POTENCIAL DE ACCION EN EL MUSCULO ESQUELETICO

Las fibras musculares esqueléticas son excitables y generan PA propagados cuyo mecanismo está determinado, al igual que en las fibras nerviosas, por cambios en la con-

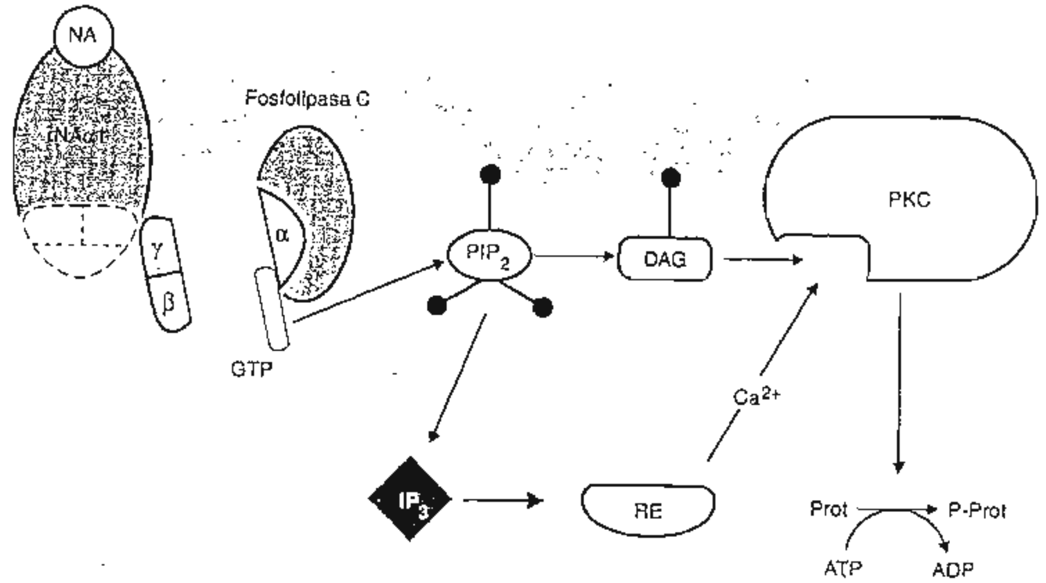


Fig. 3-25. Modulación de la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático (*RE*) del músculo liso por un mecanismo independiente del potencial. La noradrenalina (*NA*) se une a un receptor adrenérgico α_1 (*rNAα1*), lo cual produce la activación de la subunidad α de la proteína G unida al receptor. La molécula de GDP que estaba unida a la subunidad α es reemplazada por una de GTP. El complejo subunidad α-GTP activa la enzima de membrana fosfolipasa C, la cual hidroliza al fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (*PIP_2*). La hidrólisis de PIP_2 produce dos segundos mensajeros: diacilglicerol (*DAG*, liposoluble) e inositol-1,4,5-trisfosfato (*IP_3*, hidrosoluble). Este último libera Ca^{2+} del RE. El DAG y el incremento de $[Ca^{2+}]_i$ activan a la proteína-cinasa C (*PKC*). La PKC activada cataliza la fosforilación de proteínas, entre otras, las contráctiles, lo cual contribuye a aumentar la fuerza de la contracción.

ductancia de canales potencial-dependientes específicos para el Na^+ y el K^+. Normalmente el PA en las fibras musculares inicia una serie de procesos que culminan con su contracción.

La activación de los elementos contráctiles tiene lugar radialmente desde el sarcolema, por donde se propaga el PA, hacia el centro de la fibra. La posibilidad de que esta activación se deba a la difusión centrípeta desde el sarcolema superficial de alguna sustancia liberada por él o de algún ion que lo atravesara durante el PA puede descartarse, porque un proceso de tal naturaleza sería demasiado lento para explicar el acoplamiento excitación-contracción (Hill, 1949).

La presencia del sistema tubular transverso (túbulos T), constituido por invaginaciones del sarcolema superficial, brinda la infraestructura adecuada para el envío de una señal eléctrica (despolarización) desde la superficie al interior de la fibra. Una clara indicación de la continuidad entre el sarcolema superficial y los túbulos T la da el hecho de que la capacidad de la membrana, que en la gran mayoría de las membranas biológicas, si no en todas, es de aproximadamente $1\ \mu F.cm^{-2}$ (casi una constante biológica), en el músculo esquelético es entre 4 y 8 veces mayor (su valor depende de la especie y del diámetro de la fibra). Esto se debe a que cada cm^2 de sarcolema superficial, cuya capacidad es de aproximadamente $1\ \mu F$, tiene en paralelo la capacidad correspondiente a los túbulos T que se originan en esa área de membrana superficial (las capacidades en paralelo se suman). Es decir que a cada cm^2 de membrana superficial se le asocian 3 a 7 cm^2 de membrana tubular.

La primera demostración de que los túbulos T podían conducir una señal eléctrica desde la periferia al centro de la fibra fue obtenida por Huxley y Taylor (1958). Estos investigadores utilizaron un microelectrodo extracelular para aplicar corrientes hiperpolarizantes o despolarizantes en porciones muy localizadas de la superficie de una fibra muscular de rana. La observación microscópica reveló que las corrientes hiperpolarizantes no producían respuesta alguna, mientras que las despolarizantes generaban una respuesta local, pero sólo cuando el microelectrodo se hallaba sobre la región de la línea Z, y esa respuesta consistía en el acercamiento de los dos hemisarcómeros adyacentes a dicha línea. Las despolarizaciones a nivel de la banda A fueron inefectivas (fig. 3-26). La importancia de esta observación estriba en que en las fibras musculares de rana los túbulos T se abren al espacio extracelular exclusivamente a nivel de las líneas Z (fig. 4-9). Una prueba concluyente del papel de los túbulos T la da el hecho de que, cuando éstos son desconectados de la superficie (destubulación) mediante un choque osmótico con glicerol 400 mmol/l (Howell y Jenden, 1967), las fibras conservan la capacidad de generar PA, pero no se contraen.

A partir de la propagación del PA por el sarcolema superficial, la despolarización de los túbulos T podría ocurrir de dos maneras: a) por una despolarización decremental centrípeta cuya extensión dependería de la longitud característica de los túbulos si éstos se comportaran pasivamente como cables (véase Propiedades de cable); b) por medio de un PA tubular.

Numerosos resultados experimentales indican que la despolarización de los túbulos T se debe a la propagación por ellos de un PA de características similares al que tiene lugar en el sarcolema superficial (Costantin, 1970; Bezanilla y col., 1972; Bastian y Nakajima, 1974). Si los túbulos T no fueran excitables, la despolarización decremental pasiva (electrotónica) originada en un PA que se propaga por el sarcolema superficial sería insuficiente para activar adecuadamente los elementos más alejados de la superficie. Mediante el estudio de la fijación de TTX en fibras musculares de rana normales y destubuladas, se ha estimado que aproximadamente la mitad de los canales de Na^+ se encuentran en la membrana de los túbulos T. En términos de den-

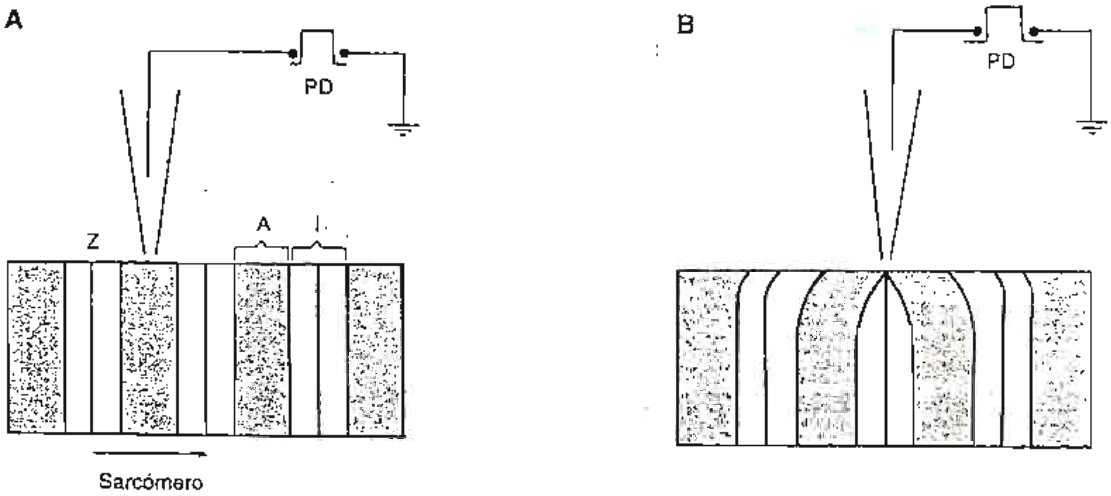


Fig. 3-26. Experimento de Huxley y Taylor. *A.* Pulso despolarizante (*PD*) aplicado sobre una fibra muscular de rana a la altura de la banda A. No se produce respuesta mecánica. *B.* El mismo pulso aplicado sobre la línea Z produce el acortamiento de los dos hemisarcómeros adyacentes. Los pulsos hiperpolarizantes no producen respuesta, cualquiera que sea el lugar de su aplicación (véase el texto).

sidad, el número de canales de Na^+ es aproximadamente de 175 μm^{-2} en el sarcolema superficial y de alrededor de 45 μm^{-2} en los túbulos T (Jaimovich y col., 1976).

La presencia de canales de Na^+ potencial-dependientes en los túbulos T es coherente con el flujo de entrada de Na^+ por PA, el cual es de 19 a 27 picomoles (10^{-12} moles) por cm^2 de sarcolema superficial (Hodgkin y Horowicz, 1959; Venosa, 1974), mientras que en el axón gigante de calamar es del orden de 10 $pmol.cm^{-2}$. La diferencia es porcentualmente más acentuada si se consideran los flujos netos por PA: 15,6 $pmol.cm^{-2}$ para la fibra muscular y 3,7 $pmol.cm^{-2}$ para el axón (Hodgkin y Horowicz, 1959; Keynes, 1951).

La figura 3-27, *A* muestra un típico PA de fibra muscular esquelética. Una característica que diferencia claramente a éste del PA de la fibra nerviosa es el pospotencial. El axón, como vimos, presenta una hiperpolarización pospotencial (HPP). En el músculo, por el contrario se observa una despolarización generalmente de unos 10-15 mV, también transitoria, denominada clásicamente *pospotencial negativo*, aunque un término más descriptivo sería *despolarización pospotencial* (DPP). La DPP está indudablemente ligada a los túbulos T. Es así como en fibras "destubuladas" la DPP desaparece y frecuentemente es reemplazada por una HPP similar a la observada en axones (fig. 3-27, *B*). La DPP aparentemente se debería en parte a que el canal de K^+ potencial-dependiente, cuyo aumento de conductancia posibilita la repolarización (rectificador tardío), es menos selectivo respecto del potasio que el canal K_{ir} (rectificador de entrada), responsable de la permeabilidad al potasio en condiciones de reposo. Por esta razón una relación P_{Na}/P_K algo mayor que en reposo produciría en parte la DPP. A esto habría que agregar la contribución (despolarizante) de un pequeño aumento transitorio de $[K^+]_e$ en la luz de los túbulos T debido a la salida de este ion durante el PA.

Acoplamiento funcional entre los túbulos T y el retículo sarcoplasmático. Como se verá en el capítulo 4, la contracción muscular se inicia con la liberación de Ca^{2+} hacia el citosol desde el retículo sarcoplasmático (RS), que actúa como reservorio de este catión. Los túbulos T y el RS constituyen dos redes o sistemas tubulares sin continuidad aparente, pero cuyas membranas en ciertas regiones se acercan a una distancia de 100 Å y forman estructuras que, según el tipo de músculo, se denominan tríadas (un túbulo T y dos cisternas terminales del RS) o díadas (un túbulo T y una cisterna). Es a nivel de estas estructuras donde la señal llevada desde el sarcolema superficial por los túbulos T en forma de una despolarización (PA tubular) es transferida al RS, lo cual se traduce en una rápida liberación de Ca^{2+} (a favor de su gradiente de potencial electroquímico) y, consecuentemente, en un aumento de $[Ca^{2+}]_i$, la concentración citosólica del ion. El mecanismo de este acoplamiento funcional no está definitivamente aclarado.

La hipótesis que cuenta con mayor sustento experimental postula un mecanismo basado en la presencia de ciertas estructuras columnares que se desprenden de las cisternas del RS y se extienden hacia los túbulos T. Las primeras imágenes de microscopia electrónica de estas estructuras semejaban un *ciempiés*, de allí que se las denominara *pies*

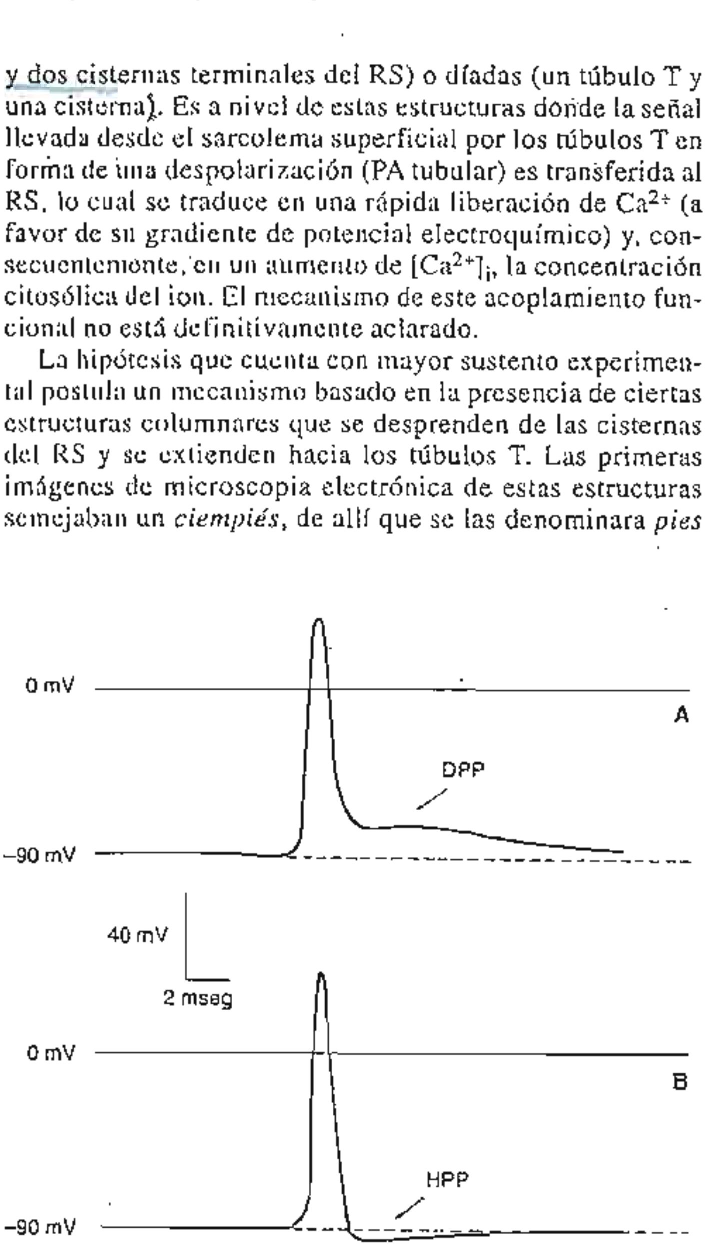


Fig. 3-27. Potencial de acción de fibras musculares esqueléticas de rana. *A.* Fibras *control* con su despolarización pospotencial (*DPP*) característica. *B.* Fibra *destubulada* (túbulos transversos desconectados del sarcolema superficial). La DPP es reemplazada por una hiperpolarización pospotencial (*HPP*) (véase el texto).

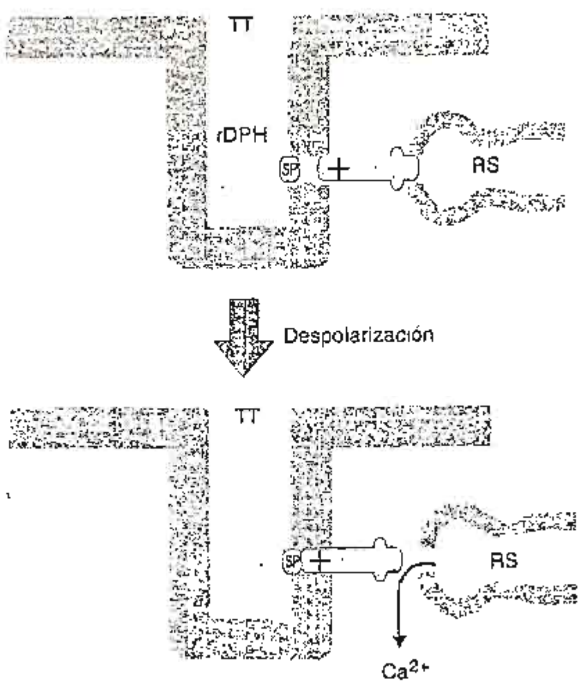


Fig. 3-28. Esquema de la hipótesis mecánica del acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético. La despolarización de los túbulos T (*TT*) por el potencial de acción es detectada por el sensor de potencial (*SP*) de un canal de Ca^{2+} tipo L que tiene alta afinidad por las dihidropiridinas (DHP), por lo que se identifica como receptor de DHP (*rDHP*). El movimiento de cargas generado por la despolarización en el rDHP produciría un desplazamiento de los *pies* o de una estructura íntimamente ligada a ellos y con alta afinidad por la rianodina (receptor de rianodina). Dicho desplazamiento provocaría la apertura de los canales de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (*RS*).

(Franzini-Armstrong, 1970). Los *pies* serían la base estructural del acoplamiento funcional entre túbulos T y RS. Estas estructuras proteicas de alto peso molecular fijan con alta especificidad rianodina, un alcaloide que a concentraciones en el rango nanomolar produce liberación de Ca^{2+} del RS, mientras que en el rango micromolar la bloquea. Por ello a la proteína que forma los pies se la identifica con el receptor de rianodina y con el canal liberador de Ca^{2+} del RS.

El extremo de los pies próximo a la membrana del túbulo T está unido a ella mediante triadina, una glicoproteína que lo relaciona con estructuras accesibles desde la luz del túbulo: los receptores de dihidropiridinas (por su alta afinidad por estas drogas). Estos receptores de dihidropiridinas (DHP) son canales lentos de Ca^{2+} potencial-dependientes tipo L. En el músculo esquelético parecería que la propiedad de sensor del potencial de estos canales es fisiológicamente más importante que su capacidad de conducir iones Ca^{2+} que pudieran desempeñar algún papel en la contracción. Tanto es así que la virtual ausencia de Ca^{2+} extracelular ($[Ca^{2+}]_e < 10^{-8}$ mol/l) no afecta la contracción de fibras musculares esqueléticas aisladas (Armstrong y col., 1972).

De acuerdo con esta hipótesis, el nexo entre la excitación y la contracción sería mecánico (fig. 3-28). La despolarización de los túbulos T captada por los receptores de DHP (sensor de potencial) produce en éstos un movimiento de cargas (Schneider y Chandler, 1973; Chandler y col., 1976a y 1976b) que ulteriormente, a través de una interacción física directa, mediada por los pies, entre componentes de la membrana del túbulo T y de la membrana del RS, produciría la apertura del canal liberador de Ca^{2+} de este último y el consecuente aumento de la $[Ca^{2+}]_i$.

Tanto la presencia extracelular de DHP como la intracelular de rianodina (en concentración adecuada) bloquean el acoplamiento excitación-contracción (McPherson y Campbell, 1993).

Cabe aclarar que así como la pequeña entrada de Ca^{2+} por los canales DHP-sensibles durante el PA es irrelevante para la contracción del músculo esquelético, en el caso del músculo cardíaco, por el contrario, es muy importante. La entrada de Ca^{2+} en la fibra miocárdica promueve la liberación de Ca^{2+} del RS. A este mecanismo se lo denomina liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (véase cap. 4).

Otro mecanismo que ha sido sugerido (Vergara y col., 1985) es que el acoplamiento excitación-contracción ocurriría por la liberación de inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) de la membrana del túbulo T a partir de su precursor fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2). De acuerdo con esta hipótesis, este proceso sería iniciado por la despolarización de la membrana del túbulo T. El IP_3 en el citosol actuaría como un mediador químico, el cual, al unirse a un receptor en la membrana del RS, produciría la liberación de Ca^{2+} necesaria para la contracción muscular. El IP_3 sería ulteriormente inactivado por la enzima IP_3-5-fosfatasa. De todos modos, este proceso de transmisión química carecería de la velocidad requerida por el acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético.

APENDICE 1

Derivación de la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)

La ecuación (18) del capítulo 1 expresa la tendencia al escape o potencial electroquímico del componente j de una disolución:

$$\bar{\mu}_j = \mu_j(T) + \mu_j(P) + RT\ln(a_j) + z_jFE_m \qquad (1)$$

La tendencia del componente j a pasar a través de una membrana permeable a dicho componente que separa dos compartimientos (intracelular y extracelular, por ejemplo) dependerá del gradiente de $\bar{\mu}_j$ en la dirección normal al plano de la membrana.

Si T y P son uniformes dentro del sistema (membrana y disoluciones que la bañan) y las disoluciones son diluidas ($a_j \approx C_j$), el gradiente de $\bar{\mu}_j$ estará dado por:

$$-\frac{d\bar{\mu}_j}{dx} = -RT\frac{d\ln C_j}{dx} - z_jF\frac{dE_m}{dx} \qquad (2)$$

donde C_j representa la concentración del componente j dentro de la membrana y los gradientes de $\bar{\mu}_j$, ln C_j y E_m están representados por sus respectivas derivadas respecto de la distancia (x) transmembrana. En cálculo elemental se demuestra que:

$$\frac{d\ln C_j}{dx} = \frac{1}{C_j}\frac{dC_j}{dx}$$

es decir que la ecuación (2) queda:

$$-\frac{d\bar{\mu}_j}{dx} = \frac{RT}{C_j}\frac{dC_j}{dx} - z_jF\frac{dE_m}{dx} \qquad (3)$$

La velocidad con que j atraviesa un plano interior a la membrana, paralelo a sus caras, será proporcional a $d\bar{\mu}_j/dx$ y a la facilidad con la cual se pueda mover j dentro de la membrana. La movilidad U es una medida de esa facilidad y se define como la velocidad que adquiere j en presencia de un gradiente de potencial electroquímico unitario (1 joule.mol^{-1}.cm^{-1}) y por lo tanto sus unidades serán cm^2.mol.seg^{-1}.joule^{-1}.

Multiplicando ambos miembros de (3) por U_j se obtiene la velocidad uniforme, v_j, que adquirirá j en la membrana en presencia de un gradiente de concentración, dC_j/dx, y de potencial, dE_m/dx:

$$v_j = \frac{d\bar{\mu}_j}{dx}U_j = -\frac{RTU_j}{C_j}\frac{dC_j}{dx} - z_jFU_j\frac{dE_m}{dx} \qquad (4)$$

El número de moles de j que ingresen por unidad de tiempo (1 segundo, por ejemplo) en un volumen de membrana determinado por el producto de la distancia recorrida por j en ese lapso y el área del plano considerado estará dado por el producto de dicho volumen por la concentración de j en él (cm^3.moles.cm^{-3} = moles). Si al número de moles así obtenido se lo divide por el área del plano y por el tiempo de pasaje considerado, se tiene el flujo neto de j ($\bar{J}_j$), es decir:

$$\frac{\text{concentración (moles.cm}^{-3}) \times \text{volumen (cm}^3)}{\text{área (cm}^2) \times \text{tiempo (seg)}} =$$

$$\text{concentración (moles.cm}^{-3}) \times \text{velocidad (cm.seg}^{-1}) =$$

$$= \bar{J}_j\,(\text{moles.cm}^{-2}.\text{seg}^{-1})^*$$

Por lo tanto, multiplicando ambos miembros de la ecuación (4) por C_j se obtiene $\bar{J}_j$ en función de dC_j/dx y de dE_m/dx:

$$\bar{J}_j = v_jC_j = -RTU_j\frac{dC_j}{dx} - z_jFU_jC_j\frac{dE_m}{dx} \qquad (5)$$

Si se supone que el gradiente de E_m es lineal (campo constante), será:

$$\frac{dE_m}{dx} = \frac{E_m}{a}$$

donde a es el espesor de la membrana y E_m es el ΔE entre sus caras.

Separando las variables (dC_j y dx) se obtiene la ecuación (6):

$$dx = RTU\frac{dC_j}{\bar{J}_j + a_jUF\dfrac{E_m}{a}C_j} \qquad (6)$$

Integrando (6) a lo largo del espesor de la membrana (entre x = 0 y x = a), se obtiene:

$$\bar{J}_j = \frac{z_jFU}{a}E_m\frac{C_i - C_e\,e^{-z_jFE_m/RT}}{e^{-z_jFE_m/RT} - 1} \qquad (7)$$

C_i y C_e son las concentraciones de j *en la membrana* adyacente a las interfases en el medio intracelular y extracelular, respectivamente. Es conveniente expresar $\bar{J}_j$ en términos de las concentraciones de j en las disoluciones en contacto con la membrana ([j]), las cuales pueden medirse, de modo que haciendo uso del concepto de coeficiente de partición, K, visto en el capítulo 1:

$$C_j = K\,[j] \qquad (8)$$

tendremos:

$$\bar{J}_j = \frac{z_jFU_jK}{a}E_m\frac{[j]_i - [j]_e\,e^{-z_jFE_m/RT}}{e^{-z_jFE_m/RT} - 1} \qquad (9)$$

En ausencia de un gradiente de potencial a través de la membrana (dE/dx = 0), y teniendo en cuenta la relación (8), el flujo del ion j estará dado (véase ecuación (5)) por:

$$\bar{J}_j = -RTU_jK\frac{d[j]}{dx} \qquad (10)$$

Esta es la primera ley de Fick, donde $RTU_j = D_j$ = coeficiente de difusión (véase cap. 1).

En el primer capítulo se vio que la permeabilidad (P_j) y D_j se vinculan de acuerdo con la siguiente relación:

$$P_j = \frac{D_jK}{a} \qquad (11)$$

luego:

$$P_j = \frac{RTU_jK}{a} \qquad (12)$$

y por consiguiente:

$$\frac{U_jK}{a} = \frac{P_j}{RT}$$

y reemplazando en (9) se obtiene:

$$\bar{J}_j = P_j\frac{z_jFE_m}{RT}\frac{[j]_i - [j]_e\,e^{-z_jFE_m/RT}}{e^{-z_jFE_m/RT} - 1} \qquad (13)$$

Esta ecuación expresa el flujo neto pasivo de j a través de la membrana en función de sus concentraciones intracelulares y extracelulares y del potencial de membrana.

La convención usual es:

$$\bar{J}_j = J_{je} - J_{ji} = \text{flujo de salida} - \text{flujo de entrada}$$

Los flujos iónicos pueden expresarse en términos de densidades de corriente. La relación entre flujo iónico neto y densidad de corriente está dada por:

$$\bar{J}_jz_jF = I_j$$

donde I_j es la densidad de corriente llevada por el ion j a través de la membrana. Luego, teniendo en cuenta que para iones monovalentes z es +1 para cationes y −1 para aniones, las densidades de las corrientes de los principales iones permeantes, K^+, Na^+ y Cl^-, estarán dadas por:

$$I_K = P_K\frac{F^2E_m}{RT}\frac{[K^+]_i - [K^+]_e\,e^{-FE_m/RT}}{e^{-FE_m/RT} - 1} \qquad (14)$$

$$I_{Na} = P_{Na}\frac{F^2E_m}{RT}\frac{[Na^+]_i - [Na^+]_e\,e^{-FE_m/RT}}{e^{-FE_m/RT} - 1} \qquad (15)$$

---

* Dimensiones entre paréntesis.

$$I_{Cl} = P_{Cl} \frac{F^2E_m}{RT} \frac{[Cl^-]_i - [Cl^-]_e\, e^{FE_m/RT}}{e^{FE_m/RT} - 1} \qquad (16)$$

Multiplicando numerador y denominador de esta última ecuación por $-e^{-FE_m/RT}$ se obtiene:

$$I_{Cl} = P_{Cl} \frac{F^2E_m}{RT} \frac{[Cl^-]_e - [Cl^-]_i\, e^{-FE_m/RT}}{e^{-FE_m/RT} - 1} \qquad (17)$$

La densidad de corriente total, I_T, a través de la membrana es igual a la suma de las densidades de corriente de cada uno de los iones:

$$I_T = I_K + I_{Na} + I_{Cl} \qquad (18)$$

por lo tanto, de (14), (15), (17) y (18) se obtiene:

$$I_T = \frac{F^2E_m}{RT} \frac{(P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e) - (P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i)\, e^{-FE_m/RT}}{e^{-FE_m/RT} - 1} \qquad (19)$$

En condiciones de reposo la corriente total a través de la membrana es cero ($I_T = 0$). Luego, de (19) obtenemos:

$$\begin{aligned} &P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e = \\ &= (P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i)\, e^{-FE_m/RT} \end{aligned} \qquad (20)$$

y despejando $e^{FE_m/RT}$:

$$e^{FE_m/RT} = \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \qquad (21)$$

Aplicando logaritmos naturales:

$$\frac{FE_m}{RT} = \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \qquad (22)$$

y despejando E_m se obtiene la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \qquad (23)$$

Si alguno de los iones involucrados estuviese en equilibrio, los términos correspondientes a él pueden eliminarse de la ecuación (23). Así es como en el músculo esquelético de rana, donde el Cl^- está en equilibrio, tendremos:

$$\begin{aligned} E_m &= \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \\ &= E_{Cl} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_{Cl}[Cl^-]_e} \end{aligned} \qquad (24)$$

Por lo tanto:

$$\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} = \frac{P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_{Cl}[Cl^-]_e} \qquad (25)$$

Luego:

$$\begin{aligned} &\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_{Cl}[Cl^-]_i} = \\ &= \frac{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_{Cl}[Cl^-]_e} \end{aligned} \qquad (26)$$

reordenando:

$$\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e}{P_{Cl}[Cl^-]_i} + 1 = \frac{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i}{P_{Cl}[Cl^-]_e} + 1 \qquad (27)$$

Eliminando 1 en ambos miembros y reordenando:

$$\frac{P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_{Cl}[Cl^-]_e} = \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i} \qquad (28)$$

Simplificando P_{Cl} y multiplicando ambos miembros por ln, se obtiene la ecuación (4):

$$\frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} = E_{Cl} = E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i} \qquad (29)$$

No en todas las células el Cl^- está en equilibrio. En el axón gigante de calamar $[Cl^-]_i$ es mayor de lo que correspondería al equilibrio debido a un transporte activo hacia adentro. En los eritrocitos, por otra parte, el Cl^- está en equilibrio. Otra causa obvia para eliminar los términos correspondientes a Cl^- de la ecuación (3) es cuando $P_{Cl} = 0$, como ocurre en algunas neuronas de moluscos.

APENDICE 2

Fuerza impulsora sobre un ion

La ecuación (13) del Apéndice 1 expresa el flujo neto de un ion j ($\bar{J}_j$) en función de E_m y de sus concentraciones a ambos lados de la membrana:

$$\bar{J}_j = P_j \frac{z_jFE_m}{RT} \frac{[j]_i - [j]_e\, e^{-z_jFE_m/RT}}{e^{-z_jFE_m/RT} - 1} \qquad (1)$$

Cuando $[j]_e = 0$, el flujo neto será igual al flujo unidireccional hacia afuera (J_{je}):

$$J_{je} = P_j \frac{z_jFE_m}{RT} \frac{[j]_i}{e^{-z_jFE_m/RT} - 1} \qquad (2)$$

Del mismo modo, haciendo $[j]_i = 0$, se obtiene el flujo unidireccional hacia adentro (J_{ji}):

$$J_{ji} = P_j \frac{z_jFE_m}{RT} \frac{[j]_e\, e^{-z_jFE_m/RT}}{e^{-z_jFE_m/RT} - 1} \qquad (3)$$

De (2) y (3):

$$\frac{J_{je}}{J_{ji}} = \frac{[j]_i}{[j]_e} e^{z_jFE_m/RT} \qquad (4)$$

La ecuación de Nernst para j se puede escribir así:

4 Músculo esquelético, cardíaco y liso

6

Alicia R. Mattiazzi

www.el12cirujano.blogspot.com

La función del tejido muscular es la de producir movimiento y generar fuerza. La propiedad de producir movimiento, una de las más sorprendentes de la materia viviente, no es patrimonio exclusivo del músculo. Existe una gran variedad de células capaces de producirlo. Por ejemplo, los movimientos de los glóbulos blancos, en su migración desde la sangre hacia los tejidos; los de los cilios en la superficie de algunas células; los de los cromosomas durante la división celular, etc. En todos estos casos, sin embargo, la producción de movimiento es secundaria y está subordinada a otra función celular. *En el músculo constituye, junto con la de generar fuerza, la función principal.*

De acuerdo con su estructura, propiedades contráctiles y función, se distinguen tres tipos de músculo: *el músculo esquelético, el cardíaco y el liso*.

El músculo esquelético constituye el tejido más abundante del organismo y representa del 40 al 45% del peso corporal total, mientras que el músculo cardíaco y el liso representan, juntos, alrededor del 5% del peso total del organismo. Los músculos esqueléticos se encuentran en su mayor parte unidos a los huesos del cuerpo y su contracción es la que origina los movimientos de las distintas partes del esqueleto, aunque también participan en otras actividades del organismo, tales como la liberación de orina y heces. La actividad del músculo esquelético está bajo el control del sistema nervioso somático y los movimientos que produce se relacionan principalmente con interacciones entre el organismo y el medio externo.

El músculo cardíaco o miocardio constituye la mayor parte de la masa de las aurículas y ventrículos. La mayoría de las células miocárdicas están especializadas para contraerse. Son las denominadas *células contráctiles o miocitos*, responsables del trabajo mecánico de bombear sangre. Una población celular menor se especializa en la generación y conducción de impulsos excitatorios. Son las *células marcapaso* y del *sistema de conducción*, a las que nos referiremos en el capítulo 21.

El músculo liso forma parte de las paredes de los distintos órganos huecos. Teniendo en cuenta su localización se pueden considerar seis tipos de músculo liso: vascular, respiratorio, urinario, reproductivo, gastrointestinal y ocular. En la mayor parte de los casos la función del músculo liso consiste en comprimir el contenido de estas cavidades; interviene de esta manera en procesos como la regulación de la presión arterial, el peristaltismo intestinal, la mezcla de alimentos, la parición, etc. Para cumplir con estas funciones el músculo liso debe ser capaz, más que de contraerse rápidamente, de ejercer tensión por períodos prolongados. La regulación de la actividad del músculo liso se realiza por medio de terminaciones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo y de hormonas circulantes.

ESTRUCTURA

Organización general

El término músculo hace referencia a un conjunto de células musculares unidas por tejido conectivo. Cada célula muscular se denomina comúnmente fibra muscular en el músculo esquelético, y miocito en el músculo cardíaco y liso. Las fibras del músculo esquelético son aproximadamente cilíndricas. Tienen un diámetro que varía entre 10 y 100 µm y una longitud que va desde algunos micrones (en el músculo volador de algunos insectos) hasta varios centímetros (músculos largos de la jirafa). Cada una de las fibras del músculo esquelético se comporta como una unidad funcional. Un músculo esquelético tiene entonces tantas unidades como fibras. De allí el nombre de *multiunitario* (tabla 4-1).

Los miocitos cardíacos varían en su forma desde una simple elipse hasta un cilindro con ramificaciones, varias veces más largo que ancho. Su diámetro varía entre 10 y 20 µm y su longitud entre 50 y 100 µm. Los miocitos adyacentes están conectados por estructuras denominadas discos intercalares. Un segmento de estos discos —la unión estrecha (*gap junction*)— constituye una unión de baja resisten-

Tabla 4-1. Tipos de músculo

Esquelético		*Multiunitarios*
Liso	Músculos pilomotores Músculos intrínsecos del ojo Membrana nictitante Músculo de los grandes vasos	
	Músculo intestinal Músculo uterino Músculo ureteral Músculo de los pequeños vasos	*Unitarios*
Cardíaco		

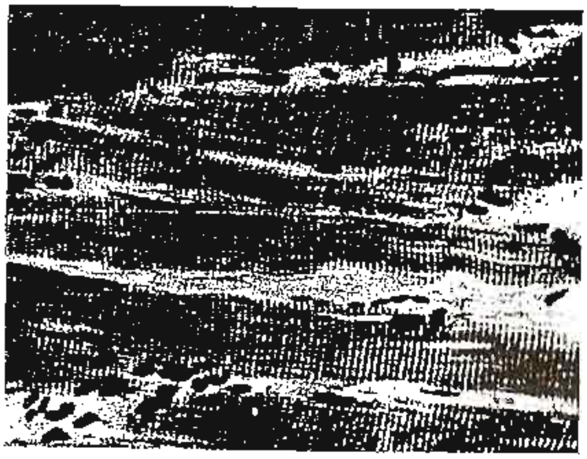


Fig. 4-1. Sección de un músculo estriado esquelético (lengua de gato) tal como se ve con el microscopio de luz. Técnica de hematoxilina férrica. 40×. (Gentileza del Dr. C. L. Gómez Dumm, Cátedra de Histología y Embriología "B", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.)

cia eléctrica, lo que permite una rápida transmisión de los impulsos de célula a célula e implica una contracción virtualmente simultánea de todas las fibras. Esto hace que el tejido cardíaco, sin constituir un sincicio anatómico, se comporte como tal desde el punto de vista funcional. El corazón responde a un estímulo de una manera "todo o nada". La activación fraccional, es decir, de un grupo mayor o menor de fibras de acuerdo con la intensidad del estímulo, es normalmente imposible. De allí que también se lo clasifique como músculo *unitario* (tabla 4-1).

Los miocitos del músculo liso son células generalmente pequeñas y uniformes. Su diámetro varía entre 2 y 10 μm y su longitud entre 50 y 400 μm. El músculo liso puede ser *multiunitario* (cada fibra se comporta como una unidad independiente) o *unitario* (sus fibras se comportan como un sincicio funcional). Este último tipo de músculo se encuentra fundamentalmente en las paredes de la mayoría de las vísceras, tales como el intestino, los conductos biliares, los uréteres, el útero. Por esta razón es llamado también *músculo liso visceral*. Esta clasificación no es absoluta. Algunos músculos ocupan una posición intermedia, como el músculo liso de los vasos, que según la especie y localización puede comportarse como unitario o multiunitario. Así, en los pequeños vasos predomina el músculo liso unitario, en tanto que en los grandes vasos predomina el multiunitario. Los músculos lisos se dividen frecuentemente en otras dos categorías, *fásicos* y *tónicos*. Se consideran músculos lisos fásicos aquellos que mantienen pobremente el *tono* —que es un estado de contracción sostenida— y se contraen a velocidades relativamente altas (por ejemplo, los de la vena porta o el antro del estómago), en tanto que los tónicos son aquellos que tienen velocidades de contracción más bajas pero mantienen el tono de manera más efectiva (por ejemplo, los músculos de las vías aéreas y la mayor parte de la musculatura vascular). Los músculos tónicos operan en un estado de contracción sostenida a partir del cual pueden contraerse más o relajarse, dependiendo del estímulo.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CaM	Calmodulina
CaMKII	Cinasa dependiente de calcio y calmodulina
CD	Caldesmón
CP	Calponina
DHPR	Receptor de dihidropiridinas
EC	Elemento contráctil
EP	Elemento elástico en paralelo
ES	Elemento elástico en serie
GC	Guanilato-ciclasa
MLC	Cadena liviana de la miosina
MLCK	Cinasa de la cadena liviana de miosina
MLCP	Fosfatasa de la cadena liviana de miosina
PLC	Fosfolipasa C
PKG	Proteína-cinasa dependiente de cGMP
RS	Retículo sarcoplasmático
RyR	Receptor de rianodina
Tm	Tropomiosina
Tn	Troponina (TnC, TnI, TnT)

La célula muscular

Una célula muscular posee todos los elementos comunes a cualquier célula. Posee además diferenciaciones citoplasmáticas, las miofibrillas, que son adaptaciones morfológicas a la función específica del músculo, la contracción.

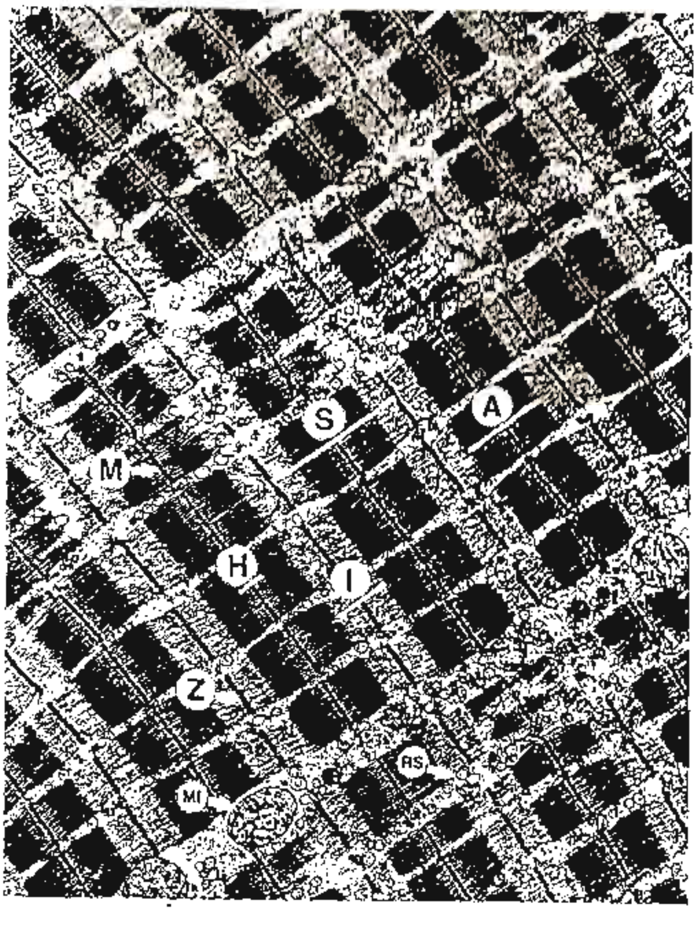


Fig. 4-2. Corte longitudinal de una fibra muscular estriada (músculo sartorio de rana), orientado en el eje mayor de la fibra. Se observan varias hileras de miofibrillas, algunas de ellas separadas por mitocondrias (*M*) o retículo sarcoplasmático (*RS*). Con letras aparecen marcados un sarcómero (*S*) entre dos bandas Z (*Z*), así como las distintas bandas que lo componen: *I*, banda I; *A*, banda A; *H*, banda H; *M*, línea o banda M. Los sarcómeros aparecen bien alineados y son de longitud uniforme. (Tomada de Lenart, T. et al. Biophys. J. 71:2289-2306, 1996, con permiso de los autores.)

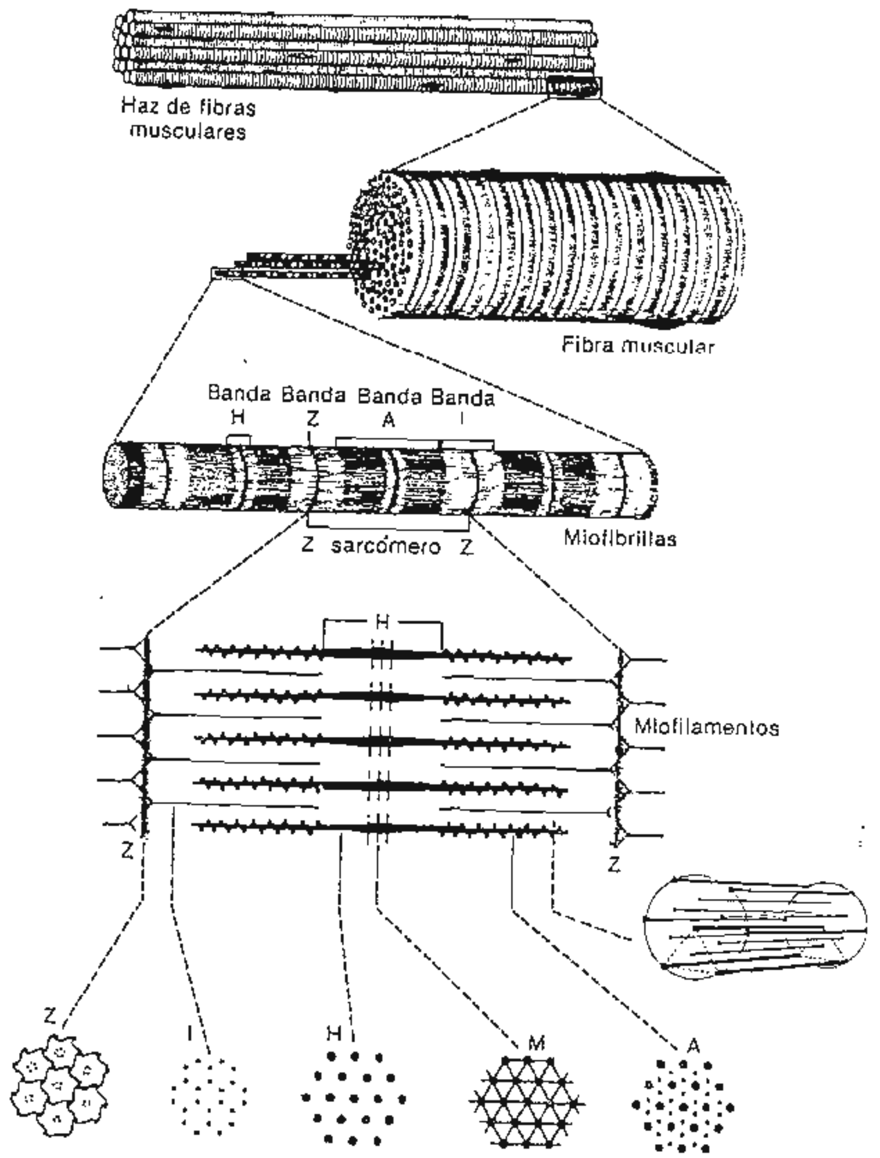


Fig. 4-3. Distintos niveles de organización estructural en un músculo esquelético de vertebrado. El músculo comprende fibras o células musculares. Cada fibra contiene en su citoplasma miofibrillas. Estas se hallan compuestas por unidades que se repiten a lo largo de las miofibrillas, los sarcómeros. Estos últimos están formados por filamentos finos y gruesos, interdigitados entre sí. La típica disposición de estos miofilamentos origina las características bandas del sarcómero. En la parte inferior de la figura se ilustra lo que se observa en cortes transversales a nivel de las distintas bandas. A nivel de la *banda I*, filamentos finos; en la *banda A*, filamentos finos y gruesos; en la *H*, filamentos gruesos; en la *banda M* se observan las conexiones existentes entre los filamentos de miosina en la parte central del filamento grueso; a nivel de la *banda Z* existe una trama formada por los filamentos Z que une a los filamentos finos. A la derecha aparece, amplificado y en tres dimensiones, la disposición relativa de los filamentos finos y gruesos de la banda A. Cada filamento grueso se halla rodeado por seis finos, y cada uno de éstos, por tres gruesos. (Modificada de Fawcett, D. W.: Tratado de Histología Bloom-Fawcett, 11ª ed. Interamericana/McGraw-Hill, 1994.)

Describiremos aquí sólo aquellas estructuras altamente organizadas para el cumplimiento de la función contráctil. Estas comprenden no sólo las relacionadas con la contracción misma (miofibrillas), sino también los componentes subcelulares que hacen posible los procesos de excitación, acoplamiento entre la excitación y la contracción (acoplamiento excitocontráctil), relajación y síntesis de energía.

Aparato contráctil. La figura 4-1 muestra una sección de un músculo estriado tal como se ve con el microscopio óptico. El hecho más conspicuo de estas células musculares es que presentan una sucesión de bandas transversales, claras y oscuras, dispuestas regularmente en forma alternada. Esta característica, que es propia del músculo esquelético y del cardíaco, le valió a estos dos tipos musculares el nombre de músculos *estriados*. Ni el tejido muscular liso ni sus células individuales presentan signos de esta característica estriación. De allí el nombre de *liso* dado a este tipo de músculo.

Aunque la estriación que presenta el músculo estriado aparece como continua a través de toda la célula, se encuentra sólo en elementos independientes, las *miofibrillas*, que se hallan dispuestos longitudinalmente a lo largo del citoplasma. Las miofibrillas constituyen el aparato contráctil del músculo; son el efector final del acoplamiento excitocontráctil. La estriación de las miofibrillas se debe a la repetición a lo largo de ellas de la unidad contráctil del músculo, el *sarcómero*. Cada sarcómero está compuesto, a su vez, por un conjunto de filamentos gruesos y finos, interdigitados entre sí (figs. 4-2 y 4-3).

El filamento grueso tiene una longitud de 1,55 μm y está compuesto por *miosina*. La miosina es una molécula con la forma de un bastoncito (fig. 4-4), con una cola orientada hacia el centro del filamento y una cabeza globular flexible, que se proyecta fuera de él (figs 4-4 y 4-5). Esta cabeza tiene actividad ATPasa y conforma la base molecular del *puente cruzado* o *transversal*. A nivel de la cabeza de la miosina se encuentran dos pares de *cadenas livianas* (*MLC*): uno de estos pares está constituido por las cadenas livianas *esenciales* (MLC17) y el otro está formado por las cadenas livianas *regulatorias* (MLC20). La fosforilación de estas últimas modula la cinética de los puentes cruzados y, como se verá más adelante, cumple un papel fundamental en la contracción del músculo liso.

Los filamentos *finos* tienen una longitud de 1 μm cada uno y se extienden desde las denominadas líneas o membranas Z, que constituyen los límites del sarcómero, hacia el centro de éste (fig. 4-3). Los filamentos finos están compuestos fundamentalmente por una proteína denominada *actina*, pero contienen además otras proteínas que son fundamentales en la regulación de la contracción muscular, la

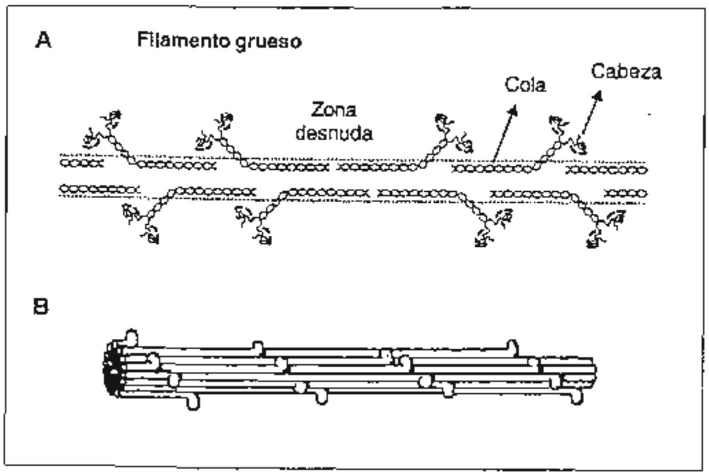


Fig. 4-4. Representación esquemática de la molécula de miosina. Las colas de cada molécula de miosina están formadas por dos cadenas pesadas enroscadas entre sí que se separan y se enroscan cada una sobre sí misma formando la cabeza de la miosina o *dominio motor*. El recuadro representa la disposición de las moléculas de miosina en el filamento grueso. En *A* se observa que las colas forman parte del cuerpo del filamento grueso, al que contribuyen a darle rigidez, en tanto que las cabezas de la miosina, al salir del filamento grueso, constituyen los *puentes transversales*. La parte central del filamento grueso es una región carente de puentes (zona "desnuda"). Esto resulta de la disposición "cola con cola" de las moléculas de miosina en esta zona del filamento grueso. De esta manera, los puentes transversales se proyectan en direcciones opuestas en cada mitad del sarcómero (véase fig. 4-12). En *B* se presenta un esquema de una mitad del filamento grueso donde se ve la disposición en espiral de los puentes transversales a lo largo de él. Cada vuelta de espiral corresponde a seis puentes que pueden interactuar con la actina de otros tantos filamentos finos que rodean a un filamento grueso.

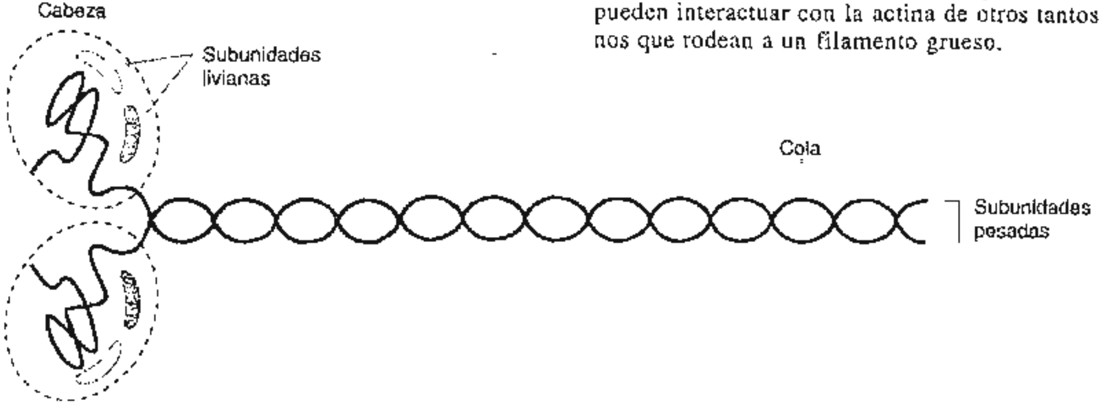


Tabla 4-2. Proteínas del músculo

Proteínas contráctiles	Miosina (músculo estriado y liso)	*Filamento grueso*
	Actina (músculo estriado y liso)	*Filamento fino*
Proteínas regulatorias	Tropomiosina (músculo estriado y liso*)	
	Troponina T Troponina C Troponina I (músculo estriado)	
	Caldesmón Calponina (músculo liso)	

* Aunque presente en el músculo liso, se desconoce si la tropomiosina cumple en él una función regulatoria.

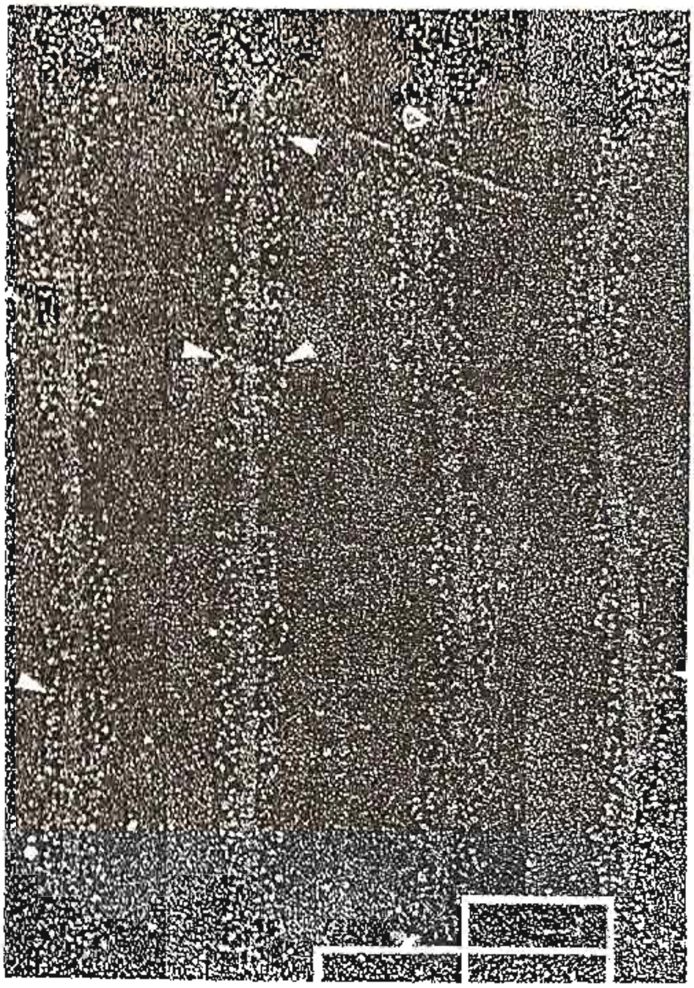


Fig. 4-5. Miofilamentos gruesos del músculo psoas del conejo. Técnica por congelación y sombreado con platino. Las proyecciones que se observan a todo lo largo de los filamentos (indicados con flechas a distintas alturas) corresponden a las cabezas de las moléculas de miosina (puentes transversales). En el recuadro inferior aparecen proyecciones desprendidas del filamento. Obsérvese que la zona central del filamento carece de puentes. 116.000×. (De Trinick, J. y Elliott, A. J. Mol. Biol. 131:133, 1979, con permiso de los autores.)

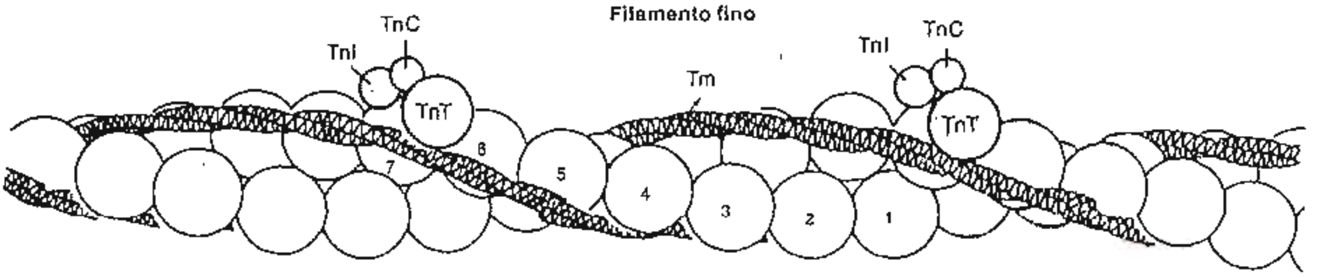


Fig. 4-6. Representación esquemática de la disposición de la actina (*círculos blancos*), la tropomiosina (*Tm*), la troponina I (*TnI*), la troponina C (*TnC*) y la troponina T (*TnT*) en el filamento fino del músculo estriado.

troponina y la *tropomiosina* (tabla 4-2). Las moléculas o monómeros de actina se ordenan en el filamento fino como las perlas de un collar, en cadenas enroscadas entre sí helicoidalmente, y forman, de esta manera, el cuerpo de aquél (fig. 4-6). La actina posee dos propiedades biológicas fundamentales que son la capacidad de interactuar con la miosina y la de activar su propiedad de ATPasa (de ahí su nombre). Las moléculas de tropomiosina son largas y delgadas, y están unidas entre sí extremo con extremo formando un filamento que se extiende a todo lo largo del filamento fino, en el hueco que crean, al enroscarse, las dos cadenas de actina. Una molécula de tropomiosina se extiende sobre siete de actina. A la vez, cada siete moléculas o monómeros de actina, y por lo tanto por cada una de tropomiosina, existe una molécula de troponina. La molécula de troponina está formada por tres componentes, la troponina T, la I y la C. La troponina T es la que une el complejo troponínico a la tropomiosina; la I se denomina así porque inhibe, junto con la tropomiosina, la interacción entre la actina y la miosina; la C recibe este nombre porque tiene capacidad para unirse al ion Ca^{2+}.

El aparato contráctil del músculo liso está formado por los dos tipos de filamentos finos y gruesos ya descritos y por los denominados *cuerpos densos* (fig. 4-7). Los filamentos gruesos están constituidos por miosina. La distribución de estos filamentos no es regular como en el músculo estriado, aunque se ordenan formando grupos de tres a cinco. El componente principal de los filamentos finos es

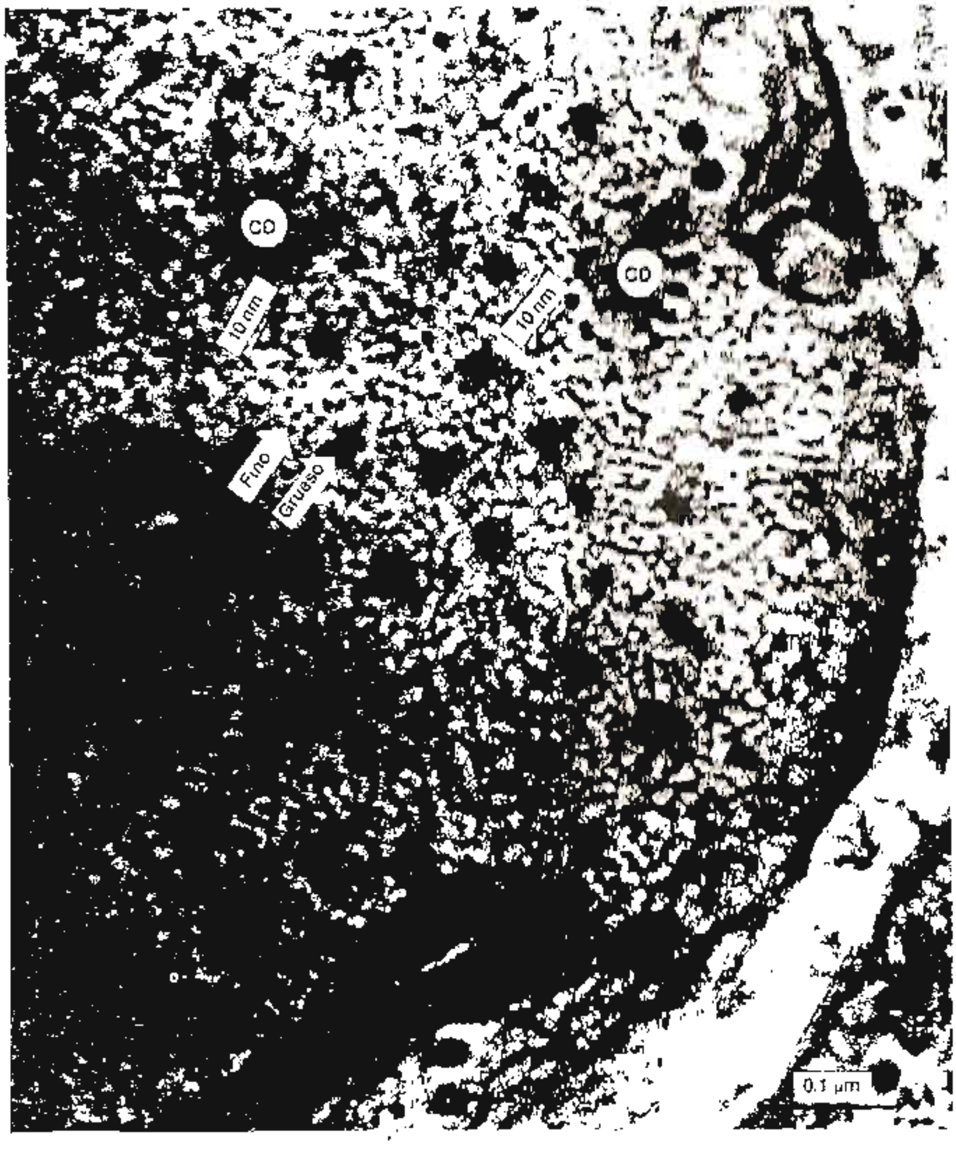


Fig. 4-7. Sección transversal de la vena portal mesentérica anterior del conejo. Los filamentos gruesos están rodeados de filamentos finos de actina. *CD*, cuerpos densos. Las flechas que indican 10 nm se refieren a los filamentos intermedios. (Reproducida de Somlyo, A., en Bohr, D. F.; Somlyo A. y Sparks H. V. (eds.): Handbook of Physiology, vol. II, cap. 2, p. 33. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1980, con permiso del autor.)

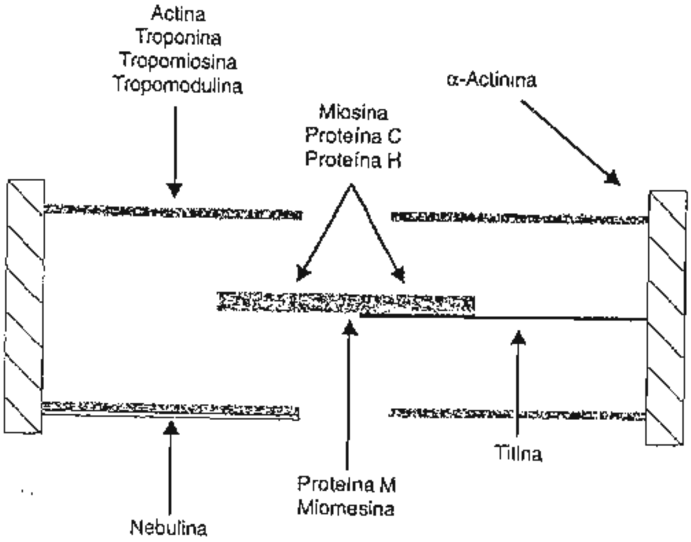


Fig. 4-8. Principales proteínas que componen el sarcómero. Además de las proteínas contráctiles y regulatorias, existen otras proteínas en el sarcómero que contribuyen al mantenimiento de su estructura o, como en el caso de la titina, a las propiedades mecánicas del músculo en reposo.

la actina; poseen además tropomiosina, como ocurre en el músculo estriado, y otras dos proteínas, que son regulatorias, el *caldesmón* y la *calponina* (tabla 4-2). Los filamentos finos se insertan en los cuerpos densos. Estas estructuras, típicas del músculo liso, aparecen como cuerpos amorfos asociados a la membrana celular o inmersos en el citoplasma. Serían equivalentes a la membrana Z del músculo estriado y proveen un punto de apoyo a los filamentos para mantener la estructura de lo que, en el músculo liso, podría corresponder a un sarcómero. Existen cinco filamentos gruesos por cada cuerpo denso y, a la vez, cada filamento grueso está rodeado por una órbita de 10 a 15 filamentos finos, que se insertan en los cuerpos densos.

El caldesmón es una proteína alargada que inhibe a la ATPasa de la actomiosina e interactúa tanto con la actina como con la miosina. De estas propiedades surgirían los efectos fisiológicos propuestos para el caldesmón, tales como la inhibición de la velocidad con la que ciclan los puentes cruzados y la organización, es decir, el mantenimiento de los filamentos de actina y miosina en la correcta orientación y relación espacial. La calponina es una proteína cuya expresión está casi exclusivamente restringida al músculo liso. Está presente en el músculo liso en la misma concentración molar que la tropomiosina (1:1:7): 1 calponina, 1 tropomiosina y 7 actinas. La calponina se une a la actina e inhibe la actividad de la ATPasa de la actomiosina fosforilada (véase Mecanismos que regulan la fuerza de la contracción del músculo liso).

Además de las proteínas contráctiles y regulatorias mencionadas (tabla 4-2), se describen otras proteínas asociadas al sarcómero (fig. 4-8), tales como la *titina* o *conectina* y la *nebulina*, que forman los filamentos de titina y nebulina. Cada molécula de titina se extiende a todo lo largo del filamento que lleva el mismo nombre, desde la línea Z a la línea M, y forma un tercer filamento en el sarcómero, además de los de actina y miosina. Las moléculas de titina de cada mitad del sarcómero sitúan a los filamentos de miosina en el centro del sarcómero y los anclan a la banda Z. Las propiedades elásticas de la titina explican en gran parte la relación tensión-longitud de reposo del músculo estriado (véase Mecánica muscular, fig. 4-39, *A*). La nebulina se encuentra sólo en el músculo esquelético y se extiende desde la banda Z hasta el extremo libre del filamento fino. Posiblemente contribuya a determinar la longitud de este filamento. Otras proteínas estructurales del sarcómero aparecen esquematizadas en la figura 4-8.

Como ya se mencionó, en los vertebrados la ultraestructura y composición molecular de los sarcómeros es similar en los distintos tipos de células musculares. Por debajo de esta aparente uniformidad existe, sin embargo, un alto grado de variabilidad molecular, debido a la existencia de múltiples *isoformas* de los distintos componentes miofibrilares.[1] La expresión variable de dichas isoformas es la determinante más importante de las diferentes propiedades contráctiles que existen entre las células musculares de un mismo tipo de músculo o entre los diferentes tipos de músculo. Así, por ejemplo, la diversidad que existe entre las isoformas de las cadenas pesadas de la miosina es la principal determinante de las diferencias en la actividad ATPasa y en la velocidad de acortamiento que existe entre distintos tipos de células musculares (a mayor actividad ATPasa, mayor velocidad máxima de acortamiento). Las isoformas de las cadenas livianas esenciales de la miosina también desempeñarían un papel en la determinación de la actividad ATPasa de la miosina y la velocidad máxima de acortamiento tanto en el músculo estriado como en el liso. Las isoformas de la troponina y de la tropomiosina determinan la sensibilidad variable al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles, en tanto que las isoformas de la titina determinan las propiedades elásticas de las fibras en reposo.

Existen además otras proteínas que conforman el citoesqueleto perimiofibrilar que une a las miofibrillas entre sí y con el sarcolema. El citoesqueleto está compuesto fundamentalmente por los filamentos intermedios de *desmina* (fig. 4-7) y contiene además *filamina* y *esquelemina*.

Sarcolema y sistema T. La membrana celular o sarcolema presenta invaginaciones que se introducen profundamente en el interior de la célula, llamadas *túbulos transversales* o *túbulos T* (fig. 4-9). Por fuera de esta membrana existe una cubierta compuesta de material fibrilar, fundamentalmente glicoproteínas y mucopolisacáridos, el glicocáliz o membrana basal. En el músculo cardíaco los túbulos T son de mayor diámetro que en el esquelético y el glicocáliz acompaña a la membrana celular en sus invaginaciones hacia el interior de la célula. Todo este complejo sarcolema-glicocáliz posee gran cantidad de sitios carga-

---

[1] El término *isoenzima* o *isozima* se aplicó inicialmente para designar a las miosinas con diferentes actividades ATPasa, por analogía con las isoenzimas de la lactato-deshidrogenasa o la creatina-cinasa. El término más amplio de *isoforma* se introdujo posteriormente, cuando se reconoció que otras proteínas contráctiles, carentes de actividad enzimática, tales como la actina o las subunidades de la troponina, también pueden existir como variantes distintas. Cada familia de isoformas, por ejemplo, las isoformas de la troponina C, reflejan la existencia de la correspondiente familia de multigenes. La noción de isoforma implica la existencia de variantes de las proteínas miofibrilares que comparten: 1) similar estructura proteica y origen genético, es decir, derivan del mismo gen o de genes íntimamente relacionados que pertenecen a la misma familia de multigenes, y 2) un papel funcional similar en el proceso contráctil. Ambos criterios son satisfechos por muchas proteínas contráctiles bien caracterizadas, tales como la actina, la cadena pesada de la miosina o la troponina C.

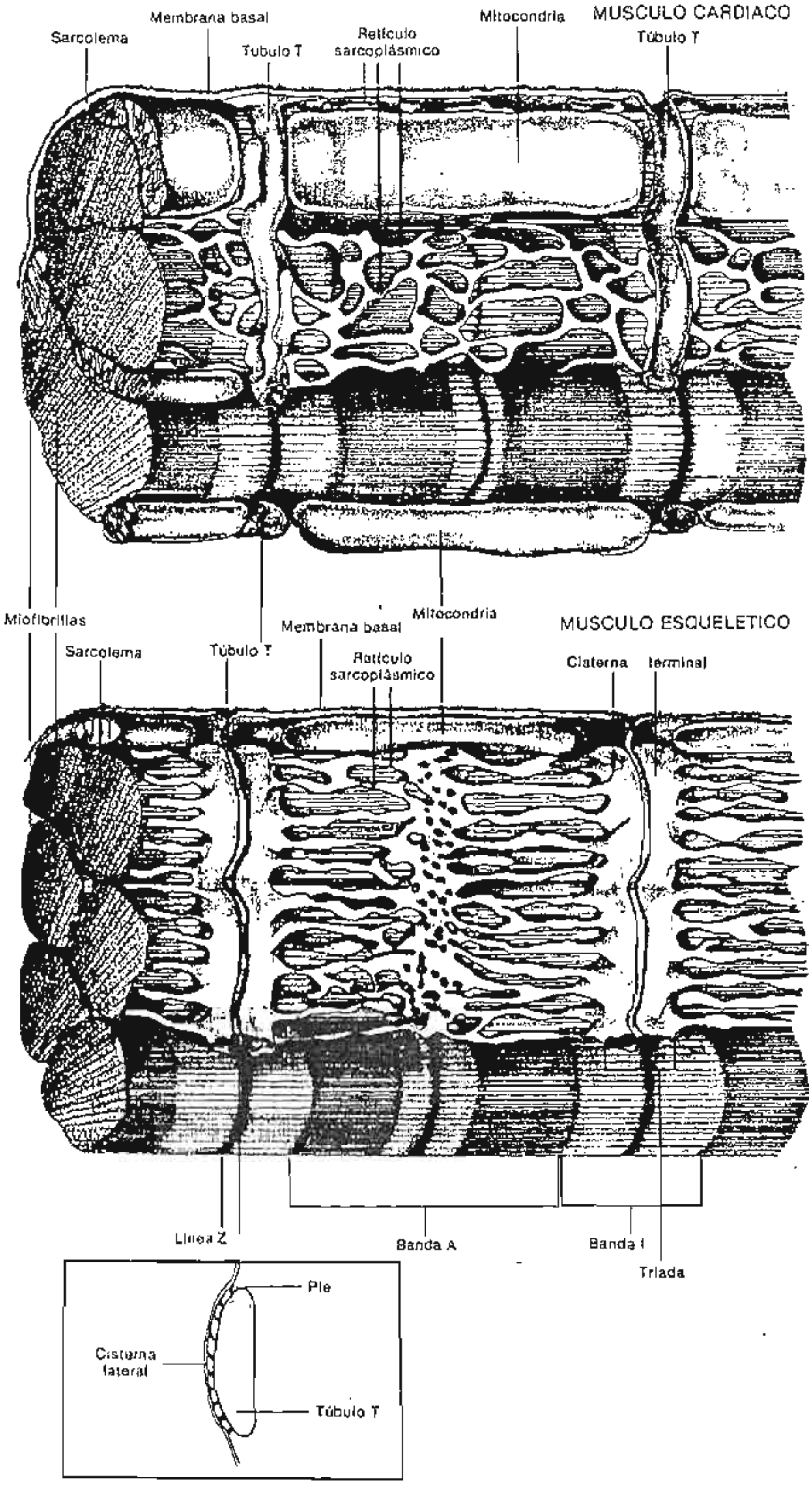

Membrana basal
Sarcolema
Túbulo T
Retículo sarcoplásmico
Mitocondria
MUSCULO CARDIACO
Túbulo T
Miofibrillas
Membrana basal
Mitocondria
MUSCULO ESQUELETICO
Sarcolema
Túbulo T
Retículo sarcoplásmico
Cisterna terminal
Línea Z
Banda A
Banda I
Tríada
Pie
Cisterna lateral
Túbulo T

Fig. 4-9. Representación esquemática de las invaginaciones de la membrana celular (túbulos T) y de la disposición del retículo sarcoplasmático alrededor de las miofibrillas, en el músculo cardíaco y esquelético. Los túbulos T se invaginan a nivel de la banda Z en el músculo cardíaco de mamífero y esquelético de anfibio, que es el que muestra la figura. En el músculo esquelético de mamífero, en cambio, éstos se sitúan generalmente en el límite entre las bandas A e I de cada sarcómero. En la parte inferior se esquematizan los "pies", estructuras del retículo sarcoplasmático en íntima relación con los túbulos T (véanse figs. 4-10 y 4-21.)

dos negativamente, dados por los mucopolisacáridos ácidos, los aminoácidos ácidos y los fosfolípidos que lo componen, que poseen gran afinidad por el ion Ca^{2+}. El Ca^{2+} unido a estos sitios desempeña un papel fundamental en el proceso de acoplamiento excitocontráctil en el músculo cardíaco, ya que alimentaría dos vías de entrada del ion en la célula: a) una vía principal, *los canales de Ca^{2+}* que se encuentran en la membrana celular y se abren durante el potencial de acción (también se denominan *receptores de dihidropiridinas [DHPR]*, por su capacidad para fijar compuestos denominados dihidropiridinas), y b) un segundo mecanismo, *el intercambiador Na^+-Ca^{2+}*, presente también a nivel del sarcolema, cuya función principal es la de intercambiar el Ca^{2+} intracelular por el Na^+ extracelular, pero que funcionaría en sentido inverso (haciendo entrar Ca^{2+} y salir Na^+) al comienzo de la meseta del potencial de acción cardíaco (véase más adelante Acoplamiento excitación-contracción).

El sarcolema del músculo liso es de características semejantes a las del existente en el músculo estriado, aunque no presenta los típicos túbulos T del músculo cardíaco o esquelético. Se describen, en cambio, invaginaciones poco profundas de la membrana celular, que se denominan vesículas superficiales o cavéolas. Estas invaginaciones son acompañadas por invaginaciones de la membrana basal. Dado que frecuentemente se asocian con los túbulos del retículo sarco(endo)plasmático (RS), su función estaría relacionada con el transporte de Ca^{2+}.

Retículo sarcoplasmático y mitocondrias. El retículo sarcoplasmático (RS) es el principal reservorio de Ca^{2+} del músculo y su función principal es el secuestro y liberación de Ca^{2+} desde y hacia el citosol, respectivamente, de modo que interviene en dos procesos importantes de la célula muscular: el acoplamiento excitocontráctil y la relajación. El RS del músculo estriado es un conjunto de túbulos anastomosados entre sí, que envuelven como un manguito a las miofibrillas (fig. 4-9). Estos túbulos orientados longitudinalmente se anastomosan en su parte central y se dilatan en sus extremos para formar cisternas terminales, orientadas transversalmente. Las cisternas aparecen formando pares, a ambos lados de los túbulos T, íntimamente asociadas a su superficie. Esta estructura recibe el nombre de *tríada*. En el músculo cardíaco es más común ver la combinación de sólo dos componentes: una cisterna terminal y un túbulo T (*díada*) o una cisterna terminal y el sarcolema (*cisterna subsarcolémica*). Entre los túbulos T y el RS (y en el caso del músculo cardíaco, también entre las cisternas subsarcolémicas y el sarcolema) se han descrito estructuras denominadas *pies* por Clara Franzini Armstrong, como se esquematiza en la figura 4-9 (véanse también las figuras 4-21 y 4-24). Estas estructuras están constituidas por una proteína que ha sido purificada e identificada como el *canal liberador de Ca^{2+}* del RS (fig. 4-10). A causa de su alta afinidad por el alcaloide rianodina, esta proteína también es conocida con el nombre de *receptor de rianodina* (*RyR*). Los RyR son estructuras compuestas por cuatro unidades polipeptídicas (como un trébol de cuatro hojas) que forman el dominio citoplasmático del RyR, lo que le ha dado el nombre de *pie* a dicho receptor. El RyR tiene un dominio más pequeño, de transmembrana, que representaría la porción que forma el *canal del RyR*. Cada unidad del RyR tiene un sitio donde se fija el Ca^{2+} y uno donde se fija la rianodina, además de sitios de unión a distintos ligandos que regularían su función. Cada unidad está además asociada a una proteína denominada *FKBP12* en el músculo esquelético y *FKBP12.6* en el cardíaco, por ser capaz de unirse a una droga denominada FK506. Estas últimas regularían la actividad del canal de Ca^{2+} del RS. Junto al RyR se describe en el músculo esquelético otra proteína denominada *triadina*. Esta última desempeñaría un papel importante en el acoplamiento excitación-contracción del músculo, posiblemente por su capacidad para interactuar con el RyR y el canal de Ca^{2+} del sarcolema.

En el músculo liso la distribución del RS está polarizada, con una porción periférica (subsarcolémica) y una porción central (perinuclear). Los túbulos del RS periférico se aproximan a la superficie de la célula donde forman zonas de contacto especiales que están atravesadas por estructuras transversales, a manera de puentes, semejantes a los pies descritos en el músculo estriado. Son los RyR, también presentes en el músculo liso. Además de los RyR, se describen en el RS del músculo liso otros canales liberado-

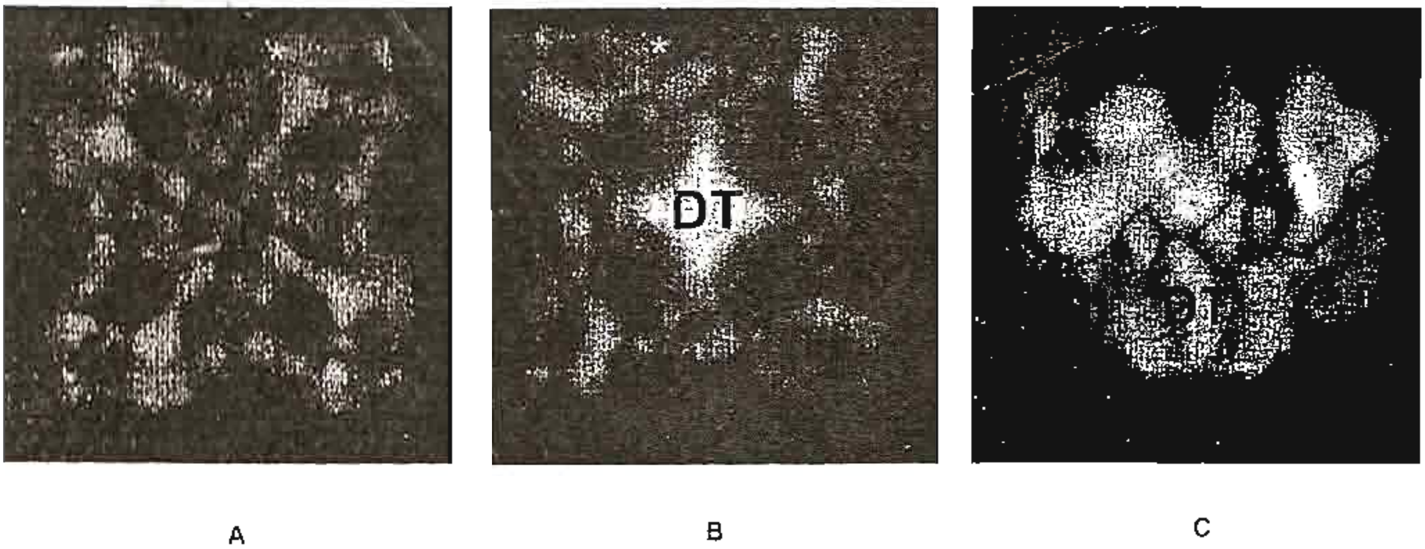


Fig. 4-10. Tres vistas del receptor de rianodina. *A* y *B*. Caras que interactúan con los túbulos T y la membrana del retículo sarcoplasmático, respectivamente. *C*. Vista lateral. *DT*, porción o dominio de transmembrana. Los asteriscos marcan una de las cuatro regiones simétricas de densidad extra atribuidas a la proteína FKBP12 asociada al receptor. (Modificada de Wagenknecht et al. J. Biol. Chem. 272:32463-32471, 1997, con permiso del autor.)

Tabla 4-3. Relaciones entre estructura y función en la fibra muscular

Estructura	*Función*
Proteínas contráctiles	Contracción
Proteínas regulatorias	Sensibilidad al Ca^{2+}
Membrana plasmática y sistema T	Distribución de la corriente de despolarización Provisión de Ca^{2+}
Retículo sarcoplasmático	Liberación de Ca^{2+} Secuestro de Ca^{2+} → relajación
Mitocondrias	Provisión de energía

res de Ca^{2+}, los *canales sensibles a* IP_3 (inositol-1,4,5-trisfosfato) o *receptores de* IP_3 (IP_3R).[2] El IP_3 resulta de la hidrólisis del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, un fosfolípido que se encuentra a nivel de la membrana celular. Dicha hidrólisis es producida por distintos agonistas que se fijan a receptores caracterizados por poseer siete dominios de transmembrana (véase Acoplamiento farmacomecánico, pág. 77). El IP_3R es, como el RyR, una estructura de cuatro unidades que tiene al canal de Ca^{2+} en el centro y un sitio en cada una de las unidades al que se fija el IP_3. El IP_3R también aparece en el RS del músculo estriado, aunque su importancia fisiológica es mucho menor que en el liso.

Las membranas del RS, tanto del músculo estriado como del liso, presentan además otra proteína, la Ca^{2+}-ATPasa o bomba de Ca^{2+} del RS (también denominada SERCA, siglas derivadas del nombre de la bomba en inglés, *sarcoplasmic (endoplasmic) reticulum calcium ATPase*), que "bombea" activamente Ca^{2+} desde el citosol al RS.[3] La velocidad con que la SERCA bombea Ca^{2+} es regulada en el músculo cardíaco por otra proteína del RS, llamada *fosfolamban*. Esta proteína también se expresa en el músculo liso y en el esquelético lento. Finalmente, el interior del RS contiene además dos proteínas, denominadas *calsecuestrina y calreticulina*. La primera se encuentra fundamentalmente a nivel de las cisternas laterales del RS del músculo esquelético, cardíaco y de algunos músculos lisos. La segunda es un componente del RS del músculo liso y del retículo endoplasmático de células no musculares. Estas proteínas se unen al Ca^{2+} y constituyen un "amortiguador" del Ca^{2+} libre en el interior del RS, con lo cual se favorece el proceso de relajación.

En la figura 4-9 también aparecen esquematizadas las mitocondrias, que son los sitios donde se cumple el metabolismo oxidativo que proveerá de energía a la célula. Éstas son muy numerosas, sobre todo en el músculo cardíaco, donde además son de mayor tamaño y se encuentran como "empaquetadas" entre las filas de sarcómeros. Esta disposición disminuye la distancia para la difusión del ATP entre las mitocondrias y los miofilamentos.

En la tabla 4-3 se relacionan las distintas estructuras que acabamos de describir para los tres tipos de músculo con la función que cumplen.

MECANISMO DE LA CONTRACCION MUSCULAR: LA TEORIA DEL DESLIZAMIENTO DE LOS FILAMENTOS

En 1954, A. F. Huxley y R. Niedergerke y H. E. Huxley y J. Hanson obtuvieron la evidencia clave acerca de la naturaleza de la contracción muscular y propusieron, independientemente, que el acortamiento del músculo estriado durante la contracción muscular es el resultado del movimiento de los filamentos finos sobre los gruesos hacia el centro del sarcómero. Cada uno de los sarcómeros —y por consecuencia el músculo— se acorta, sin que la longitud de los filamentos individuales se modifique. Esta es la denominada *teoría del deslizamiento de los filamentos*, confirmada en la actualidad por un sinnúmero de datos experimentales (fig. 4-11).

Bases moleculares de la contracción muscular

¿Qué es lo que causa que los filamentos de actina se deslicen entre los de miosina? Se acepta que el mecanismo básico es el mismo en los vertebrados para los tres tipos de músculo: *la interacción cíclica entre las cabezas de la miosina (puentes transversales) con la actina, asociada con la hidrólisis de ATP*. Las fuerzas que se generan como resultado de dicha interacción son las que causan el deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina. En forma simplificada, el ciclo que cumple el puente transversal

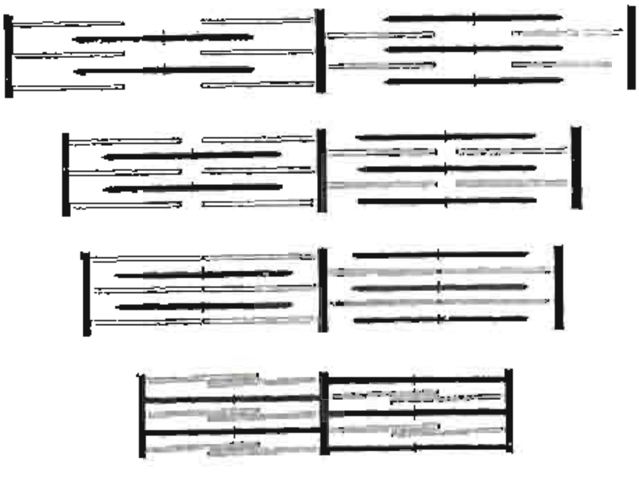


Fig. 4-11. Representación esquemática de los sarcómeros de un músculo en secciones longitudinales, a distintos grados de acortamiento. A pesar del acortamiento del sarcómero, el ancho de la banda A no varía, ya que corresponde a la longitud constante de los filamentos de miosina. En cambio, las bandas H e I disminuyen y eventualmente hasta pueden desaparecer, a medida que los filamentos finos de cada mitad del sarcómero se acercan entre sí y los gruesos se aproximan a la línea Z. A mayor acortamiento del músculo aparecen nuevas bandas, debido a que los extremos de los filamentos finos de las mitades opuestas del sarcómero comienzan a superponerse en el centro de éste.

---

[2] Se conocen tres tipos diferentes de RyR (RyR1, expresado principalmente en el músculo esquelético; RyR2, que se expresa principalmente en el músculo cardíaco, y RyR3, que se expresa en células de músculos lisos y tejidos no musculares) y por lo menos cuatro de IP_3R (IP_31 a IP_34; la isoforma predominante es la de tipo 1). Se cree que las dos familias de receptores evolucionaron de un ancestro común debido a sus similitudes estructurales y funcionales.

[3] Existen tres genes que codifican cinco isoformas de la SERCA: SERCA1a y SERCA1b (isoformas del músculo esquelético rápido), SERCA2a (isoforma principal en el músculo cardíaco y esquelético lento), SERCA2b (isoforma principal en el músculo liso) y SERCA3 (presente en células musculares y no musculares).

aparece esquematizado en la figura 4-12, *A*. El puente transversal se une al filamento fino (estado 2), gira sobre su eje, de modo que desarrolla tensión y tracciona sobre el filamento fino, que se desliza, de esa manera, sobre el grueso (estado 3) y se desune (estado 1), para volver a unirse a otro punto del filamento fino. Los puentes transversales de las mitades opuestas del sarcómero giran en direcciones opuestas y, de esta manera, acercan cada mitad del sarcómero hacia el centro (fig. 4-12, *C*). Un ciclo único de unión, rotación y desunión produce un movimiento relativo de los dos filamentos de aproximadamente 100 Å. Si todos los puentes transversales de un músculo cumplieran un solo ciclo, el músculo se acortaría aproximadamente 1% de su longitud. Los puentes transversales cumplen en realidad varios ciclos durante una contracción, lo que explica que el músculo pueda acortarse más del 50% de su longitud en reposo. Los estados 1 y 2 del ciclo esquematizado en la figura 4-12, *A* representan el estado de *no generación de fuerza;* la unión de la miosina con la actina es *débil*. El estado 3 representa el de *generación de fuerza;* la unión de la miosina con la actina es *fuerte*. La producción de fuerza y el deslizamiento de los filamentos son el resultado de cambios asociados con la transición del estado de no generación de fuerza al de generación de fuerza.

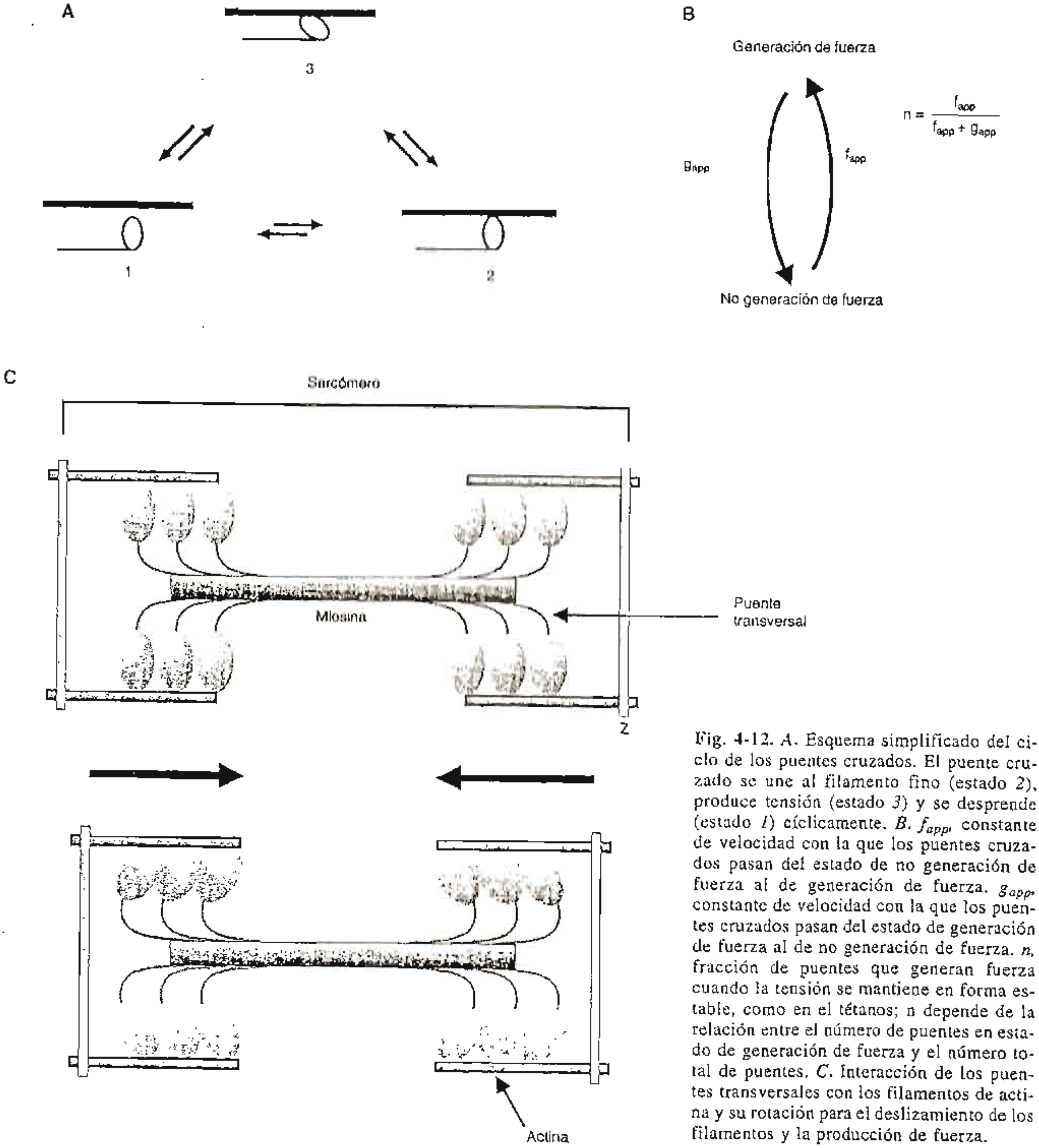


Fig. 4-12. *A*. Esquema simplificado del ciclo de los puentes cruzados. El puente cruzado se une al filamento fino (estado *2*), produce tensión (estado *3*) y se desprende (estado *1*) cíclicamente. *B*. f_{app}, constante de velocidad con la que los puentes cruzados pasan del estado de no generación de fuerza al de generación de fuerza. g_{app}, constante de velocidad con la que los puentes cruzados pasan del estado de generación de fuerza al de no generación de fuerza. *n*, fracción de puentes que generan fuerza cuando la tensión se mantiene en forma estable, como en el tétanos; n depende de la relación entre el número de puentes en estado de generación de fuerza y el número total de puentes. *C*. Interacción de los puentes transversales con los filamentos de actina y su rotación para el deslizamiento de los filamentos y la producción de fuerza.

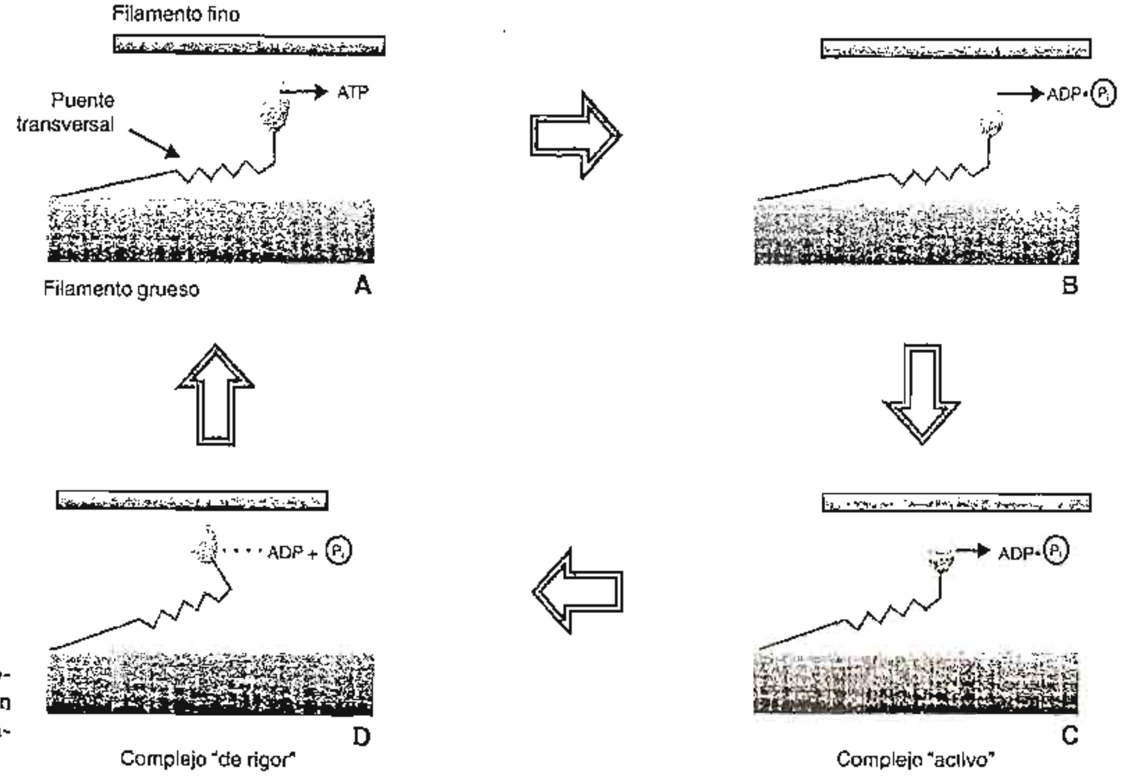


Fig. 4-13. Esquema de los procesos bioquímicos que tienen lugar durante un ciclo de contracción muscular.

La energía para la contracción muscular proviene, como para la mayoría de las funciones de una célula viviente, de la hidrólisis del compuesto de alta energía, trifosfato de adenosina (ATP), en productos de baja energía, difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i). La diferencia de energía entre estos compuestos es liberada y queda disponible para ser utilizada como trabajo mecánico, producción de fuerza y acortamiento. El ciclo del ATP que tiene por resultado la transformación de energía química en mecánica es similar para el músculo estriado y el liso. La hidrólisis del ATP se cumple en varios pasos, que de manera esquemática y simplificada aparecen en la figura 4-13. Una molécula de ATP se une a un sitio particular de la cabeza de la miosina (fig. 4-13, *A*). La unión del ATP a la cabeza de la miosina inhibe la unión de ésta a la actina. La miosina, por su actividad ATPasa, desdobla el ATP. Sin embargo, los productos del desdoblamiento del ATP (ADP y P_i) no se disocian inmediatamente, por lo que se forma un complejo intermedio, miosina-ADP-P_i (fig. 4-13, *B*). La subsecuente disociación del ADP y el P_i de la miosina ocurre muy lentamente. Esta es la manifestación de la baja actividad ATPasa de la miosina cuando no interactúa con la actina. La afinidad de la miosina por el ATP es muy grande, por lo que, en condiciones de reposo, cada puente transversal tiene unida una molécula de ATP (complejo miosina-ATP) o los productos del desdoblamiento del ATP, y forma el compuesto intermedio miosina-ADP-P_i. El tercer paso es la unión del complejo miosina-ADP-P_i con la actina, que da lugar a lo que se denomina el complejo activo (actina-miosina-ADP-P_i) (fig. 4-13, *C*). Esta unión de la miosina a la actina constituye una unión *débil* en la que no hay producción de fuerza. El complejo actina-miosina contiene una cantidad considerable de energía potencial, puesto que la energía libre resultante de la hidrólisis del ATP no ha sido transformada, todavía, en trabajo mecánico. La interacción de la actina con la miosina activa a la ATPasa de la miosina. Se promueve así la liberación del fosfato de alta energía (P_i) del ATP. La liberación del P_i determina una unión *fuerte* de la miosina a la actina que se acompaña de un cambio en la posición del puente transversal (fig. 4-13, *D*), lo que provoca el deslizamiento del filamento fino sobre el grueso. Este proceso representa la transformación quimicomecánica del proceso contráctil. El nuevo complejo formado se denomina complejo de rigor. Este complejo actina-miosina, que en contraposición con el complejo activo tiene bajo nivel de energía, permanece intacto hasta que una nueva molécula de ATP se une a la miosina (fig. 4-13, *A*). Esto ocurre inmediatamente en una célula normal, en la que el nivel de ATP es alto. Si no hay ATP, en cambio, este complejo es muy estable. Esto es lo que explica el *rigor mortis*, la extrema rigidez que se desarrolla en los músculos luego de la muerte. La desaparición gradual del ATP que sigue a la muerte determina que cada vez pueda unirse menos ATP a la miosina y lleva a la formación de un número cada vez mayor de complejos de rigor entre los filamentos finos y gruesos. El músculo se hace, en consecuencia, más y más inextensible.

La teoría del deslizamiento de los filamentos y las bases moleculares de la contracción muscular descritas para el músculo estriado son también aplicables al músculo liso.

Papel del calcio en la contracción muscular

Si el músculo contiene miosina, actina y ATP, la pregunta que surge es: ¿por qué los músculos no se encuentran en permanente estado de actividad? El ciclo descrito en la figura 4-13 podría cumplirse continuamente mientras hubiera ATP. Esto no ocurre en el músculo estriado debido a la presencia de dos proteínas en el filamento fino, la troponina y la tropomiosina, que actúan como inhibidores naturales del proceso contráctil (tabla 4-2) e impiden la interacción entre la actina y la miosina.

¿Qué es lo que determina entonces que tal inhibición desaparezca y se inicie la contracción muscular? El res-

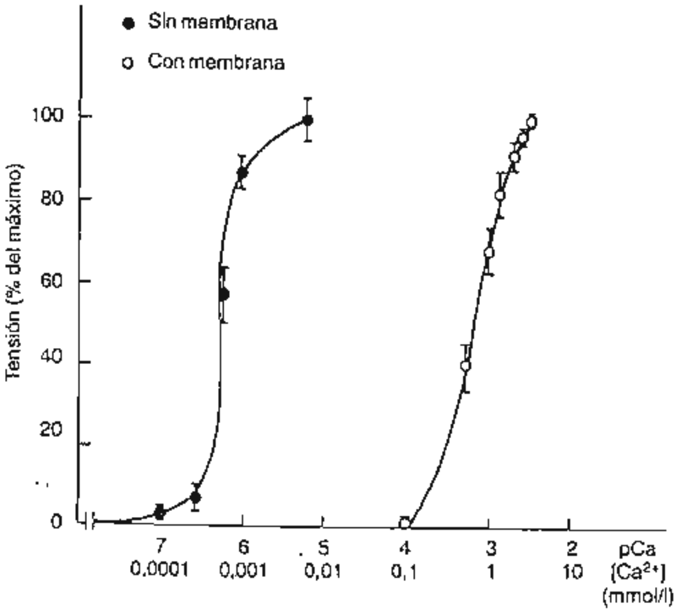


Fig. 4-14. Efecto del aumento de la concentración de Ca^{2+} del medio sobre la capacidad para producir tensión en una trabécula de músculo cardíaco sin membrana (*izquierda*) y un músculo papilar intacto (con membrana) que se contrae isométricamente (*derecha*). Ambas curvas se expresan como porcentaje de la máxima tensión alcanzada. Esta representa la fuerza máxima que pueden realizar los miofilamentos sólo en el caso de la fibra sin membrana (véase fig. 4-41).

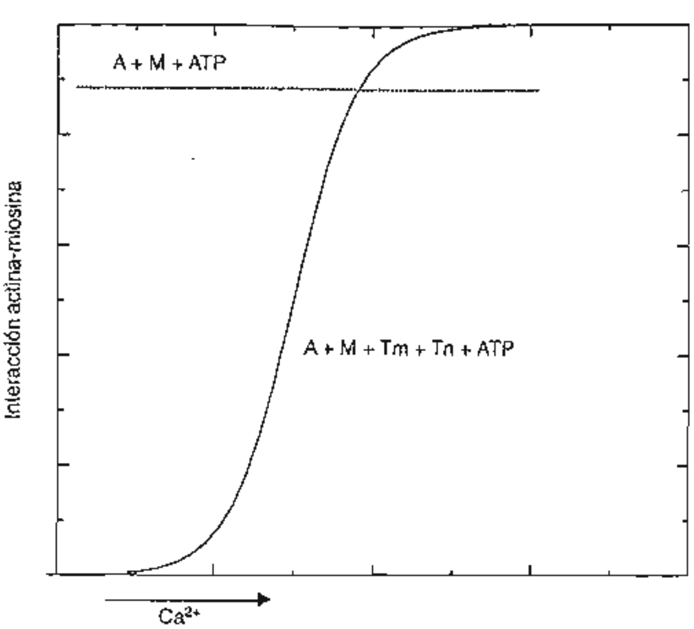


Fig. 4-15. Ilustración del mecanismo fundamental de regulación de la interacción de la actina y la miosina en el músculo estriado. *A*, actina; *M*, miosina; *Tm*, tropomiosina; *Tn*, complejo troponínico. (Modificada de Ebashi, S. y Kohama, K., en Kalsner, Urban y Schwarzenberg (eds.): Trends in Autonomic Pharmacology, vol. 2, p. 511, 1982.)

ponsable de que el sistema contráctil del músculo se desinhiba es el ion calcio (Ca^{2+}).

El ion Ca^{2+} desempeña un papel fundamental tanto en el músculo estriado como en el liso. Esto puede confirmarse en experimentos como los que muestra la parte izquierda de la figura 4-14, que da además una información cuantitativa del efecto del ion sobre el sistema contráctil. Estos experimentos son realizados en fibras musculares desprovistas de membrana. Estas fibras, denominadas también "peladas" o "desnudas", son preparaciones en las que la membrana ha sido eliminada, ya sea por medios mecánicos o químicos. No existe entonces barrera entre el líquido extracelular e intracelular, lo que significa que se tiene acceso directamente al interior celular, específicamente al aparato contráctil. En estas circunstancias, se comprueba que la concentración de Ca^{2+} del medio, que *ahora es realmente intracelular*, debe mantenerse extremadamente baja (10^{-7} mol/l o por debajo) para que la fibra permanezca relajada. A medida que la concentración de Ca^{2+} aumenta (fig. 4-14), el sistema contráctil desarrolla tensión hasta alcanzar el máximo, a aproximadamente 10^{-5} mol/l. A esa concentración de Ca^{2+}, el aparato contráctil queda saturado y no se producen mayores aumentos de la tensión. Se ha alcanzado la máxima fuerza que pueden producir las proteínas contráctiles. A título de comparación se muestra en la parte derecha de la figura cómo influye el aumento del ion Ca^{2+} sobre la tensión desarrollada por un músculo con la membrana intacta. *El Ca^{2+} es, en este caso, extracelular.* Se ve que las concentraciones de Ca^{2+} necesarias para producir tensión son mucho mayores cuando la célula posee membrana que cuando, por no poseerla, el Ca^{2+} actúa directamente sobre el aparato contráctil.

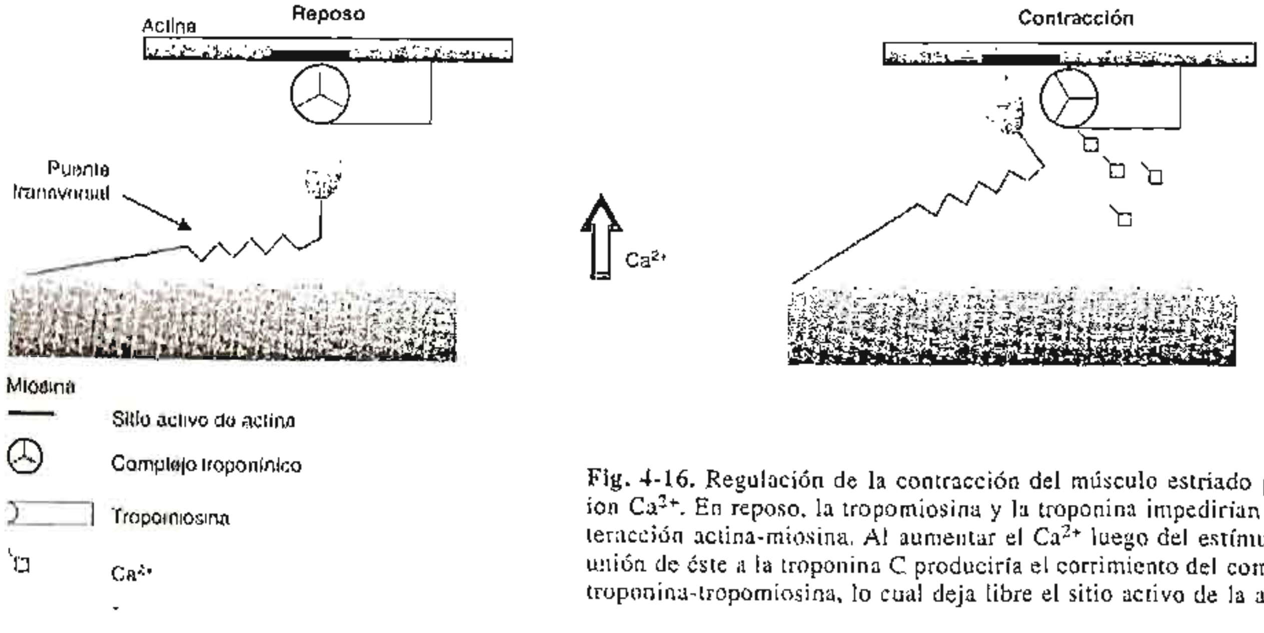


Fig. 4-16. Regulación de la contracción del músculo estriado por el ion Ca^{2+}. En reposo, la tropomiosina y la troponina impedirían la interacción actina-miosina. Al aumentar el Ca^{2+} luego del estímulo, la unión de éste a la troponina C produciría el corrimiento del complejo troponina-tropomiosina, lo cual deja libre el sitio activo de la actina.

Los hechos básicos de la interacción entre las proteínas del proceso contráctil y el Ca^{2+} se esquematizan para el músculo estriado en la figura 4-15. Cuando la concentración de Ca^{2+} es baja, la actina y la miosina puestas en un tubo de ensayo, en presencia de ATP, pueden interactuar, independientemente de la presencia de Ca^{2+} en el medio. Interactúan tanto en un medio sin Ca^{2+} como con bajo o alto Ca^{2+} (*línea punteada*). Esta interacción activa a la ATPasa de la miosina y produce lo que se denomina bioquímicamente "superprecipitación", equivalente en el tubo de ensayo de la contracción muscular. El agregado de tropomiosina (Tm) y del complejo troponínico (Tn: troponinas C, I y T) inactiva al sistema, y cesa la interacción entre la actina y la miosina. El aumento de la concentración de Ca^{2+} hace que la actina y la miosina vuelvan a interactuar (*línea llena*). Esto demuestra: 1) que *las proteínas reguladoras son inhibitorias en ausencia de Ca^{2+}*; 2) que *la capacidad del Ca^{2+} para iniciar la contracción en el músculo estriado no resulta de activar el proceso contráctil, sino de revertir una inhibición preexistente.*

Estos son los hallazgos fundamentales a partir de los cuales se concibió el mecanismo por el que el Ca^{2+} regula la contracción del músculo estriado. Este aparece esquematizado en las figuras 4-16 y 4-17, *A*. Cuando el músculo está en reposo o relajado, el complejo troponina-tropomiosina cubriría físicamente el sitio activo de la actina, y de esta manera bloquea la interacción entre la actina y la miosina (fig. 4-18). Cuando, luego de la excitación, el Ca^{2+} intracelular aumenta (véase más adelante Acoplamiento excitación- contracción), el Ca^{2+} se une a la troponina C. Esta unión produce un cambio del complejo troponina-tropomiosina que determina el corrimiento de la tropomiosina. Este corrimiento libera el bloqueo del sitio activo de la actina y permite la interacción entre la actina y la miosina. El músculo retorna a su estado de relajación cuando la concentración de Ca^{2+} citoplasmática vuelve a disminuir.

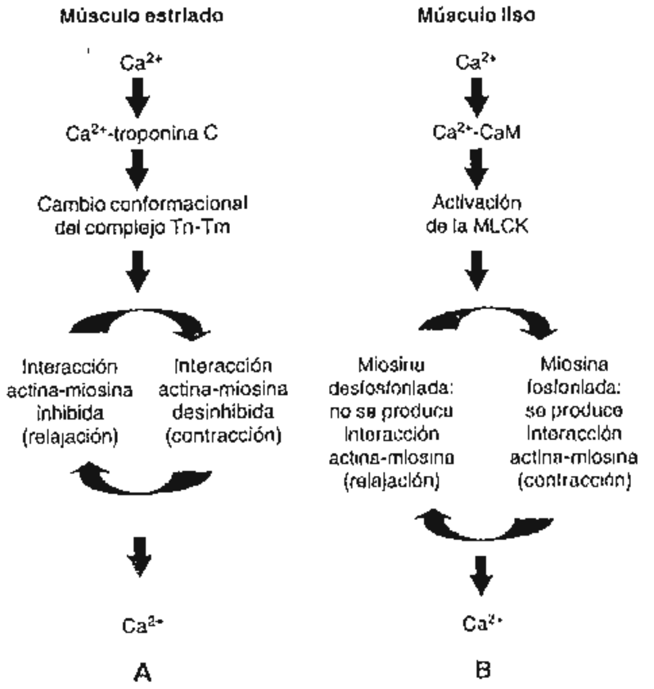

Músculo estriado
Ca²⁺
Ca²⁺-troponina C
Cambio conformacional del complejo Tn-Tm
Interacción actina-miosina inhibida (relajación)
Interacción actina-miosina desinhibida (contracción)
Ca²⁺
A
Músculo liso
Ca²⁺
Ca²⁺-CaM
Activación de la MLCK
Miosina desfosforilada: no se produce interacción actina-miosina (relajación)
Miosina fosforilada: se produce interacción actina-miosina (contracción)
Ca²⁺
B

Fig. 4-17. Comparación de la regulación por el Ca^{2+} de la contracción en el músculo estriado (*A*) y en el liso (*B*). *Tn*, troponina; *Tm*, tropomiosina; *CaM*, calmodulina; *MLCK*, cinasa de la cadena liviana de la miosina.

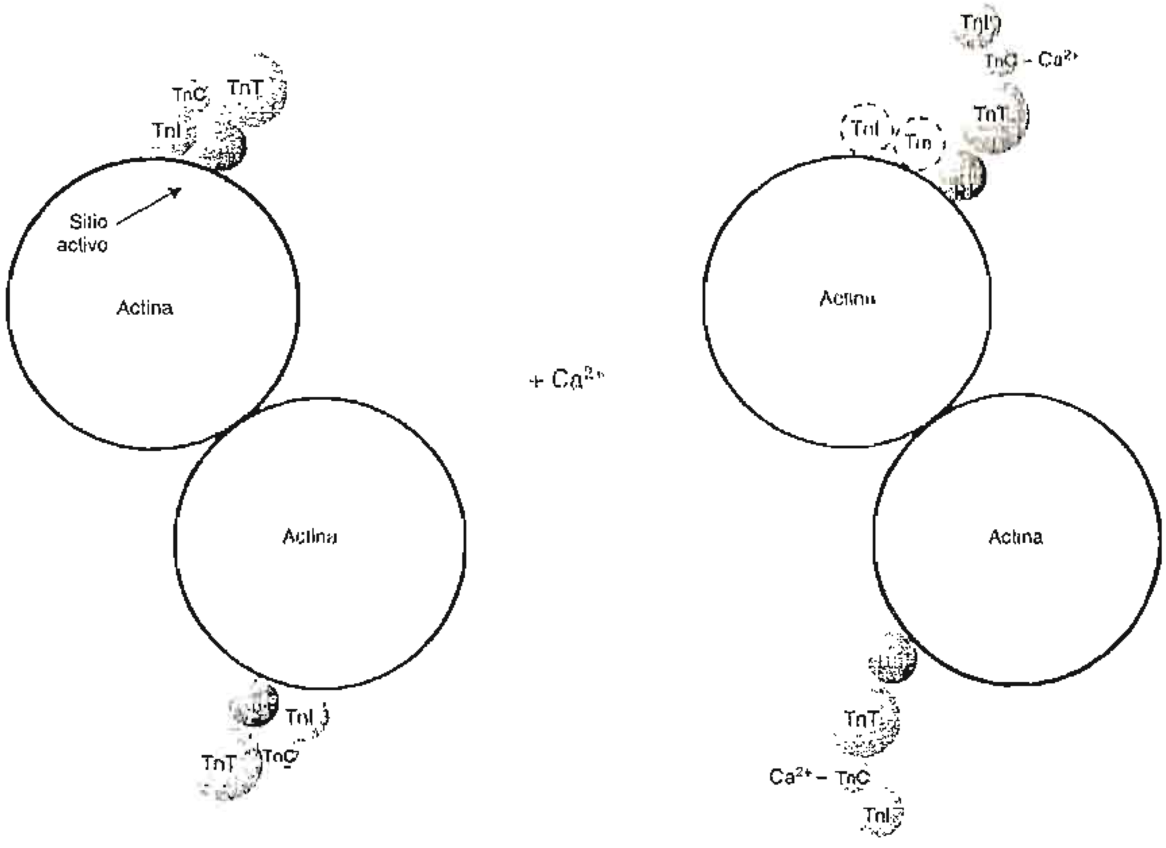

TnC
TnT
TnI
Sitio activo
Actina
Actina
TnI
TnT
TnC
+ Ca²⁺
TnI
TnC - Ca²⁺
TnT
TnI
Tm
Actina
Actina
TnT
Ca²⁺ - TnC
TnI

Fig. 4-18. Corte transversal del filamento fino a nivel del complejo troponina-tropomiosina. *Izquierda*. Disposición relativa de las proteínas regulatorias y de la actina en reposo. *Derecha*. La unión del Ca^{2+} a la TnC disminuiría la afinidad de la TnI por la actina; esto produce el desprendimiento de la TnI y permitiría el cambio de posición de la tropomiosina, que se correría hacia la parte más profunda del hueco entre las cadenas de actina. (Modificada de Gergely, J. Basic Res. Cardiol. 75:18, 1980.)

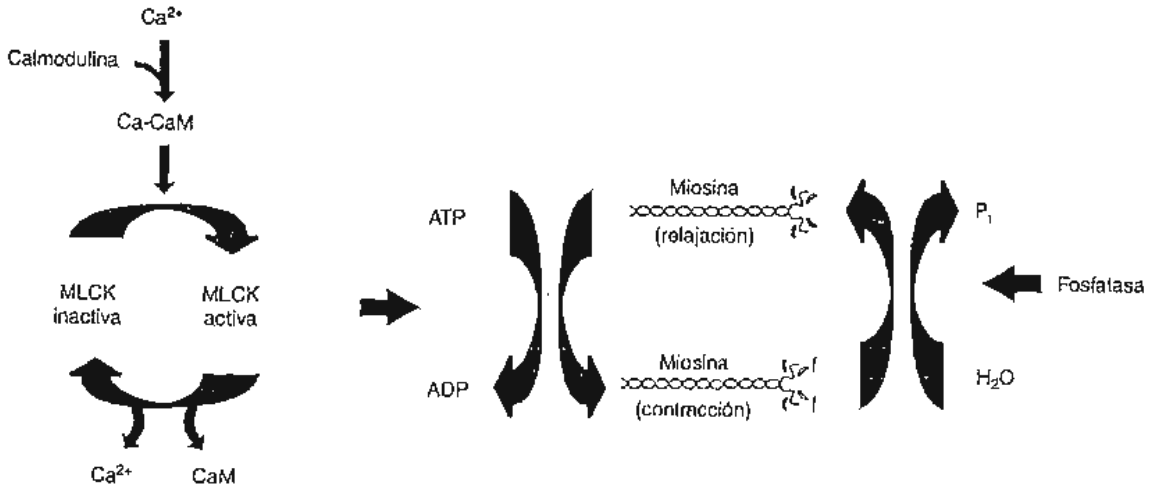


Fig. 4-19. Regulación de la contracción del músculo liso por el Ca^{2+} a través del mecanismo de fosforilación de la miosina. *CaM*, calmodulina; *MLCK*, cinasa de la cadena liviana de la miosina. El grado de contracción del músculo liso dependerá del grado de fosforilación de la miosina. Esta es fosforilada por una cinasa (MLCK) que es activada por el complejo Ca^{2+}-calmodulina (proteína-cinasa Ca^{2+}-calmodulina-dependiente). La miosina es desfosforilada por una fosfatasa (relajación).

Este es el modelo empleado clásicamente para explicar la regulación de la contracción muscular por el ion Ca^{2+}. De acuerdo con él, el papel que desempeña el Ca^{2+} es el de liberar una inhibición o bloqueo preexistente. La activación del sistema contráctil (es decir, el aumento de la fuerza activa o la activación de la ATPasa con el Ca^{2+}) es el resultado de un mayor *reclutamiento* de puentes que ciclan activamente, sin cambios en la cinética de esos puentes.

Se ha demostrado además que el ion Ca^{2+} aumenta la velocidad con que los puentes ciclan. Fundamentalmente, aumenta la constante de velocidad (f_{app}) que describe la transición de los puentes del estado de *no generación de fuerza* (unión débil con la actina) al estado de *generación de fuerza* (unión fuerte con la actina) (fig. 4-12, *B*). Esto ha dado lugar a la hipótesis de que el papel del Ca^{2+} unido a la TnC no es el de liberar un sitio previamente bloqueado físicamente por las proteínas reguladoras, sino el de modificar la cinética de los puentes cruzados, actuando sobre puentes ya unidos débilmente a la actina. Por lo tanto, aunque hay mucha evidencia a favor de la teoría del bloqueo estereoespecífico de la actina por el complejo troponina-tropomiosina, que ha sido hasta el momento el modelo dominante para explicar la regulación por el Ca^{2+} de la contracción del músculo estriado, existe otro modelo alternativo, también respaldado por hechos experimentales. Los dos modelos, por otra parte, no son excluyentes y podrían actuar simultáneamente.

El mecanismo de contracción para el músculo liso se esquematiza en la figura 4-19. Luego del estímulo,[4] la concentración citoplasmática de Ca^{2+} aumenta tal como ocurre en el músculo estriado. Este Ca^{2+} se une a la calmodulina (CaM), proteína aceptora de Ca^{2+} presente en el citosol. El complejo Ca^{2+}-CaM activa a la cinasa de la cadena liviana de la miosina (MLCK). La MLCK activada transfiere fósforo inorgánico desde el ATP —es decir, fosforila— a uno de los pares de las cadenas livianas de la miosina, la cadena liviana regulatoria o MLC20. Esta simple reacción de fosforilación desencadena el ciclaje de las cabezas de miosina (puentes cruzados) a lo largo de los filamentos de actina y el desarrollo de fuerza o acortamiento del músculo.

La contracción persiste hasta que el Ca^{2+} vuelve a disminuir a su concentración de reposo, 10^{-7} mol/l. A esa concentración de Ca^{2+}, la MLCK se inactiva y se interrumpe la fosforilación de la miosina. La desfosforilación es catalizada por una fosfatasa de tipo 1 que se une a la miosina y que no depende del Ca^{2+} para activarse. Sobreviene entonces la relajación.

Como se ve, el mecanismo que acabamos de describir para la contracción del músculo liso presenta diferencias respecto del descrito para el músculo estriado. Ambos mecanismos se comparan esquemáticamente en la figura 4-17.

Acoplamiento excitación-contracción

6

Se denomina *acoplamiento excitación-contracción* o *acoplamiento excitocontráctil* al conjunto de mecanismos que se inician con el estímulo, a nivel de la membrana plasmática, y terminan con el aumento de Ca^{2+} citoplasmático y su consecuencia, la contracción muscular. En los tres tipos de músculo la resultante del estímulo, si éste tiene intensidad suficiente, es el *aumento de la concentración de Ca^{2+} citoplásmatica*, que asciende desde aproximadamente 10^{-7} mol/l a alrededor de 10^{-5} mol/l en el músculo estriado y a aproximadamente 5 a 7 × 10^{-7} mol/l en el liso. La figura 4-20 muestra el aumento transitorio de Ca^{2+} que se

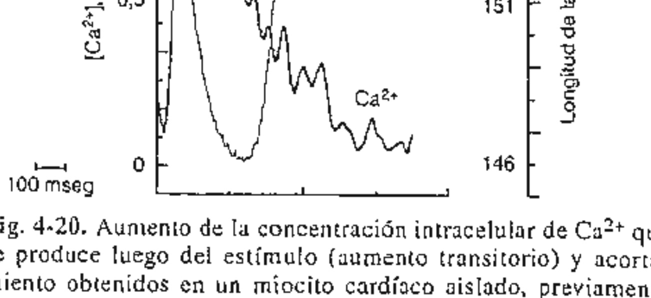


Fig. 4-20. Aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} que se produce luego del estímulo (aumento transitorio) y acortamiento obtenidos en un miocito cardíaco aislado, previamente cargado con el indicador fluorescente indo-1.

---

[4] Al hablar de acoplamiento excitación-contracción se indicarán los distintos estímulos fisiológicos para los tres tipos de músculo. En condiciones *in vitro* los músculos son estimulados en general eléctrica o químicamente por el agregado de drogas o el aumento de potasio del medio extracelular.

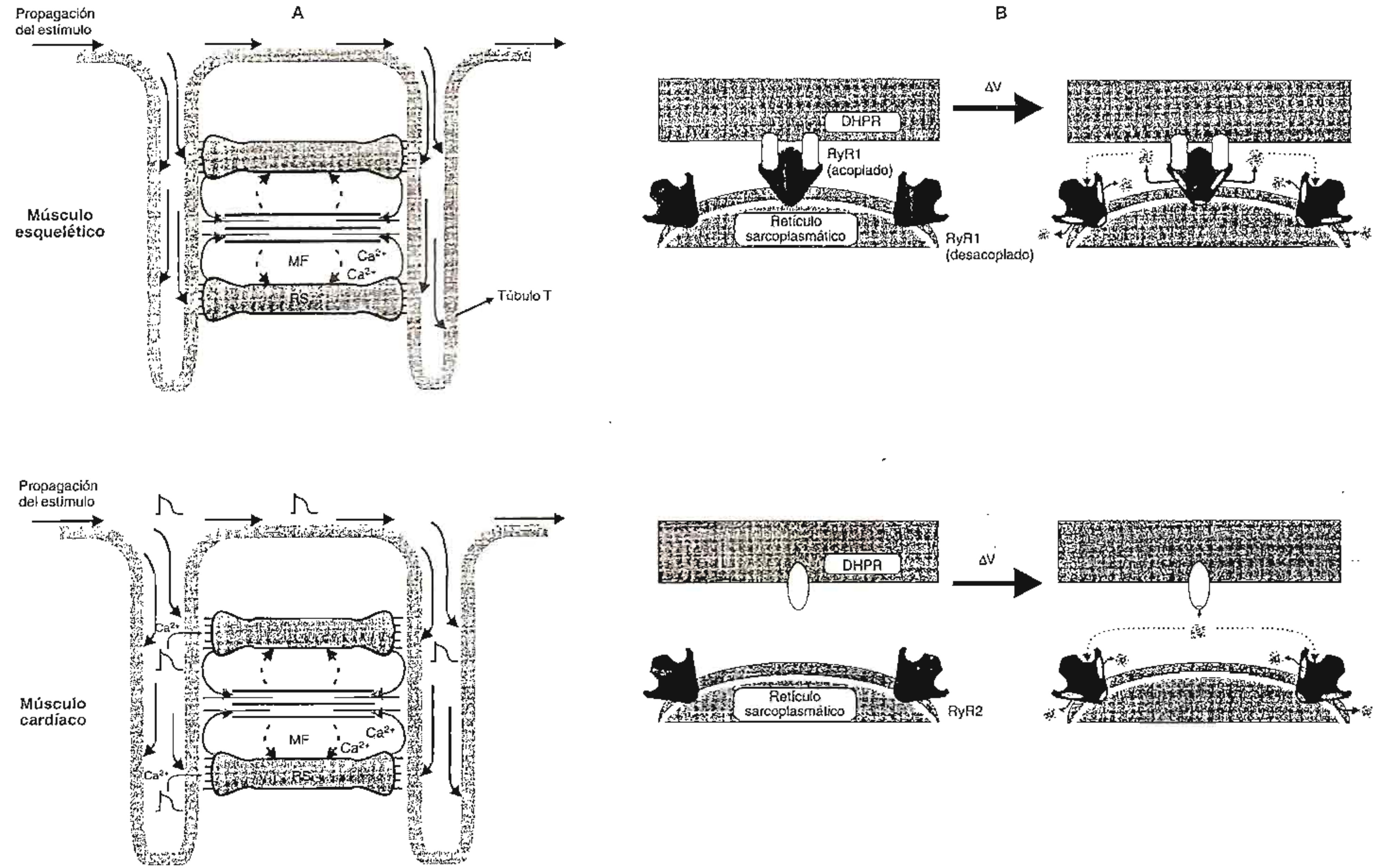

A
B
Propagación del estímulo
Músculo esquelético
MF
Ca^{2+}
Ca^{2+}
RS
Túbulo T
Propagación del estímulo
Músculo cardíaco
Ca^{2+}
Ca^{2+}
MF
Ca^{2+}
Ca^{2+}
RS
DHPR
ΔV
RyR1 (acoplado)
Retículo sarcoplasmático
RyR1 (desacoplado)
DHPR
ΔV
Retículo sarcoplasmático
RyR2

Fig. 4-21. *A.* Esquema del acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético y cardíaco. *MF*, miofibrillas; *RS*, retículo sarcoplasmático. *B.* En el músculo esquelético el retículo sarcoplasmático tiene receptores de rianodina (*RyR1*) que están acoplados a los receptores de dihidropiridinas (*DHPR*) en forma alternada. La despolarización del sarcolema produce un cambio conformacional en los DHPR. Esto produce la liberación de Ca^{2+} de los RyR1 acoplados a los DHPR. El aumento del Ca^{2+} puede ser amplificado por el mecanismo de liberación de Ca^{2+} de los RyR1 no acoplados inducida por el Ca^{2+} liberado por los acoplados. En el músculo cardíaco los DHPR están dispuestos al azar en relación a los RyR. Cada DHPR está, sin embargo, próximo a varios RyR. Con la despolarización, el DHPR se abre y provee un pulso de Ca^{2+} que activa a los RyR2.

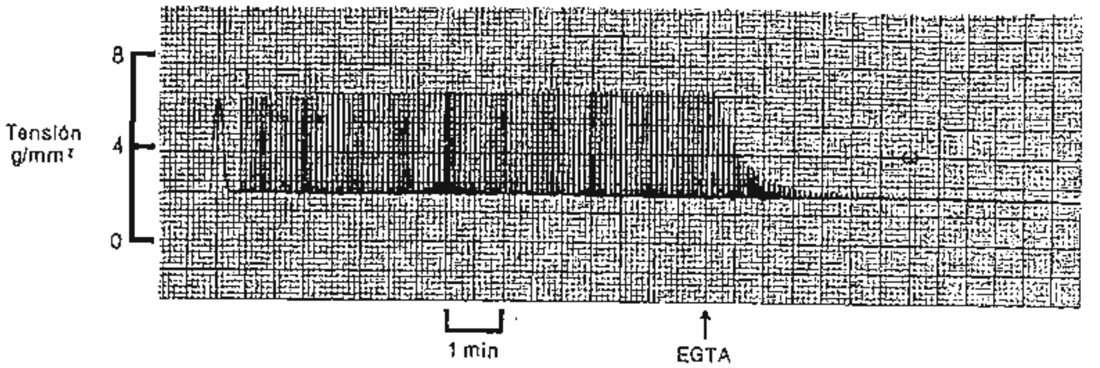


Fig. 4-22. Dependencia de la tensión desarrollada por el músculo cardíaco respecto del Ca^{2+} extracelular. Al reducir el Ca^{2+} del medio extracelular por el agregado de EGTA, la contracción cesa en pocos minutos.

produce luego del estímulo y precede a la contracción. El Ca^{2+} resulta ser así el *nexo* o *acoplador* entre los fenómenos que ocurren superficialmente, a nivel de la membrana celular, y la contracción muscular, que tiene lugar internamente, a nivel de los miofilamentos.

¿Cuáles son los mecanismos por los cuales el Ca^{2+} aumenta luego del estímulo? ¿Son esos mecanismos idénticos en los tres tipos de músculo? ¿De dónde proviene el Ca^{2+} que produce la contracción? ¿Del espacio extracelular, de algún reservorio intracelular o de ambas fuentes?

Existen actualmente gran cantidad de evidencias experimentales que permiten responder a la mayor parte de estas preguntas.

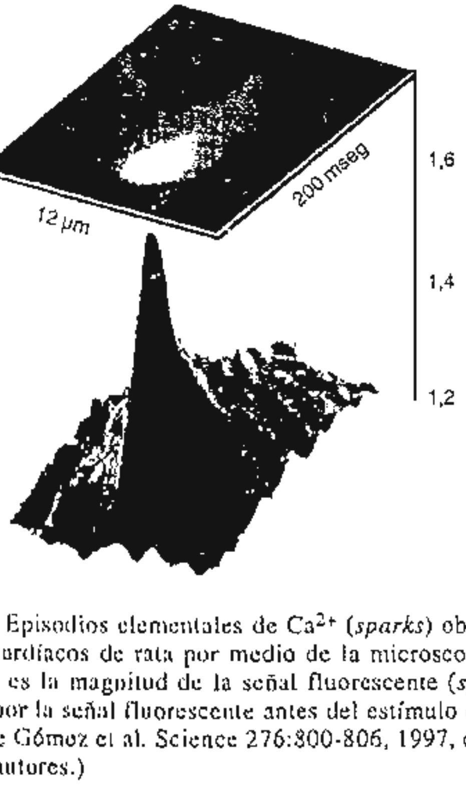


Fig. 4-23. Episodios elementales de Ca^{2+} (*sparks*) obtenidos en miocitos cardíacos de rata por medio de la microscopia confocal*. F/F_0 es la magnitud de la señal fluorescente (*spark*) normalizada por la señal fluorescente antes del estímulo (F_0). (Modificado de Gómez et al. Science 276:800-806, 1997, con permiso de los autores.)

* La microscopia confocal combinada con indicadores fluorescentes de Ca^{2+} es uno de los métodos más poderosos para examinar la distribución y dinámica del ion Ca^{2+} dentro de una célula aislada intacta. Esta técnica facilita la visualización de secciones ópticas muy delgadas a través de la célula, ya que rechaza toda la luz que esté fuera de foco proveniente del indicador fluorescente excitado. Las imágenes obtenidas contrastan con las imágenes fluorescentes obtenidas con la microscopia convencional no confocal, que contiene información de la luz emitida por todo el espesar de la célula.

Acoplamiento excitocontráctil en el músculo esquelético y cardíaco. En el músculo esquelético, el potencial de acción que se origina superficialmente en el sarcolema es conducido al interior de la fibra muscular a través del sistema T (figs. 4-9 y 4-21). La "señal" es transmitida desde los túbulos T a las membranas del retículo sarcoplasmático (RS). Esto produce la liberación de Ca^{2+} desde el RS hacia los miofilamentos. El ion Ca^{2+}, aumentado de esta manera a nivel de los miofilamentos, se une a la TnC y se produce así la contracción muscular. El Ca^{2+} es reacumulado luego por el RS, para lo cual se utiliza, como se verá luego, la energía del ATP. Al disminuir la concentración de Ca^{2+} a nivel de los miofilamentos, éste se desprende de la TnC, con lo que se produce *la relajación*. El Ca^{2+} recapturado por el RS se acumulará en él, para ser liberado con el estímulo siguiente. El Ca^{2+} circula así intracelularmente: es liberado del RS y recapturado para luego volver a ser liberado. Esto está de acuerdo con el hecho de que la contracción del músculo esquelético es muy poco dependiente del Ca^{2+} extracelular. Se ha demostrado que dicho músculo puede contraerse, aun por horas, en un medio virtualmente desprovisto de iones Ca^{2+}.

¿Cuál es el mecanismo por el cual la despolarización que ocurre a nivel de la membrana celular produce la liberación de Ca^{2+} del RS?

Como ya se dijo, el RS del músculo esquelético contiene receptores de rianodina tipo 1 (RyR1) (figs. 4-9 y 4-21, *B*), que son canales de Ca^{2+} del RS y responden a la despolarización de los túbulos T con la liberación de Ca^{2+}. La sincronización de la liberación de Ca^{2+} se lleva a cabo debido al estrecho acoplamiento que existe entre los RyR y los *receptores de dihidropiridinas* (DHPR), que actúan como sensores de voltaje. La despolarización de los túbulos T es "sensada" por los DHPR, que entonces activan a los RyR por medio de una interacción directa proteína-proteína (fig. 4-21, *B*). El DHPR no sólo abre el RyR, sino que además es el responsable del cierre del canal liberador de Ca^{2+} del RS cuando la membrana se repolariza.

El comportamiento del músculo cardíaco en un medio sin Ca^{2+} difiere totalmente del que se observa en el músculo esquelético en las mismas circunstancias. En el músculo cardíaco la contracción cesa en un período muy breve, aunque persista el estímulo. La figura 4-22 muestra el registro de contracciones isométricas (véase fig. 4-40) obtenidas en un músculo papilar[5] de gato. Se ve que las contracciones desaparecen en pocos minutos cuando disminuye el ion Ca^{2+} del medio de perfusión a niveles despreciables mediante el agregado de EGTA[6] (*flecha*). Experimentos de este tipo permitieron concluir que el músculo cardíaco necesita del Ca^{2+} extracelular para su contracción. ¿Cuál es la diferencia en el acoplamiento excitocontráctil del músculo esquelético y del cardíaco que permite explicar que la contracción del primero no dependa del Ca^{2+} extracelular y la del segundo sí?

---

[5] Los músculos papilares son pequeños músculos del corazón que actúan a través de tendones sobre las valvas de las válvulas mitral y tricúspide. Las fibras de estos músculos, esencialmente

En el músculo cardíaco no existe un contacto físico entre los DHPR y los RyR. Para acoplarlos se necesita un mediador y éste es el ion Ca^{2+}. Los DHPR, que en el músculo cardíaco actúan como canales de Ca^{2+}, se abren en respuesta a la despolarización y dan lugar a un breve pulso de Ca^{2+} que produce la liberación de Ca^{2+} de los RyR subyacentes, enfrentados o cercanos al DHPR (fig. 4-21, *A* y *B*, parte inferior). Es el proceso de *liberación de Ca^{2+} inducida por el Ca^{2+}*, ya mencionado antes y que en el músculo cardíaco desempeña un papel primordial. El Ca^{2+} actúa como un mensajero que acopla los DHPR con los RyR.

El mecanismo de liberación de Ca^{2+} tiene lugar en unidades de liberación de Ca^{2+} independientes, resultantes de un RyR o de un grupo pequeño de RyR. Estos *episodios elementales* son elevaciones microscópicas de la concentración de Ca^{2+} citoplasmática y se han denominado en inglés *sparks*, algo así como *chispas* de Ca^{2+}, debido al método fluorescente con que se los detecta (fig. 4-23). La sumación temporal y espacial de esas pequeñas unidades o acontecimientos independientes genera la señal global, es decir, el aumento transitorio del Ca^{2+} citoplasmático que ocurre durante el acoplamiento excitación-contracción.

Además de los canales de Ca^{2+} del sarcolema, una segunda vía por la que el Ca^{2+} puede entrar en el miocito es a través del *intercambiador Na^+/Ca^{2+}*. Este intercambiador es un mecanismo por el cual los movimientos de Ca^{2+} a través del sarcolema están acoplados a movimientos recíprocos de Na^+, con una estequiometría de 3 Na^+:1 Ca^{2+} (fig. 4-24). La dirección en la cual se realiza el intercambio depende fundamentalmente del gradiente electroquímico para el Na^+ y el Ca^{2+}. En reposo o diástole el intercambiador usa el gradiente electroquímico que favorece la entrada de

---

idénticas a los músculos que conforman las paredes ventriculares, corren paralelamente al eje del preparado. Esta disposición es la más adecuada para cualquier tipo de experimento mecánico.

[6] El EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) es un agente quelante, capaz de unirse fuertemente al ion Ca^{2+}, con la consiguiente disminución de su concentración.

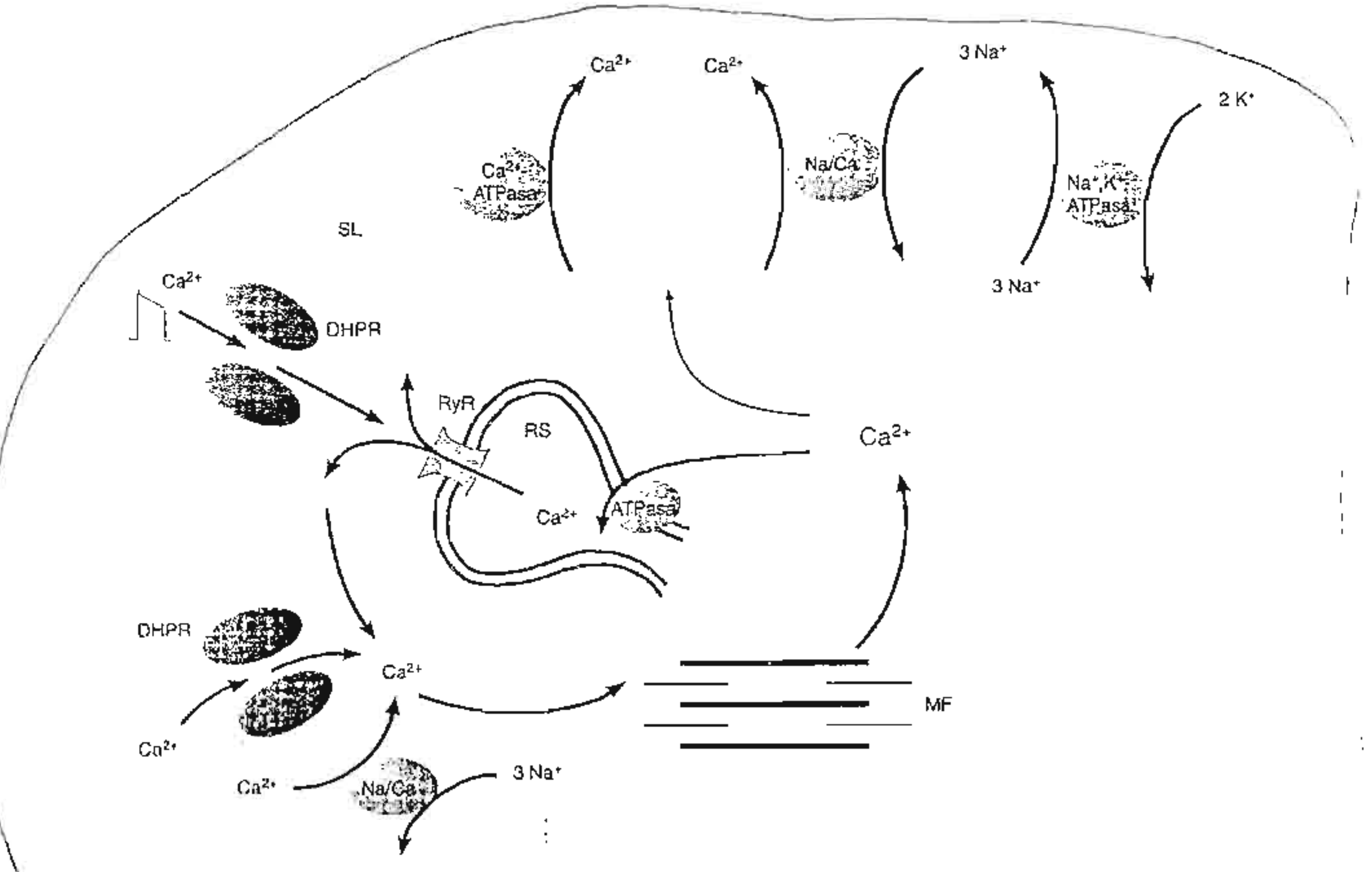


Fig. 4-24. Representación esquemática de las diferentes vías de entrada y salida de Ca^{2+} de la célula miocárdica. Las vías de entrada de Ca^{2+} a la célula son los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje o receptores de dihidropiridinas (*DHPR*) y el intercambiador Na^+/Ca^{2+} cuando trabaja en *modo revertido*. Las vías de salida de Ca^{2+} de la célula son el intercambiador Na^+/Ca^{2+} cuando trabaja en *modo directo* y la bomba de Ca^{2+} (*Ca^{2+}-ATPasa*) del sarcolema (*SL*). En el esquema se ve cómo la entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular es amplificada por la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (*RS*) a través de los canales de Ca^{2+} de éste o receptores de rianodina (*RyR*). El Ca^{2+} aumentado produce la interacción de los miofilamentos de actina y miosina (*MF*), de lo que resulta la contracción. La relajación ocurre fundamentalmente por recaptación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplasmático a través de la bomba de Ca^{2+} de éste y, en menor proporción, por la salida de este ion al espacio extracelular a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+}.

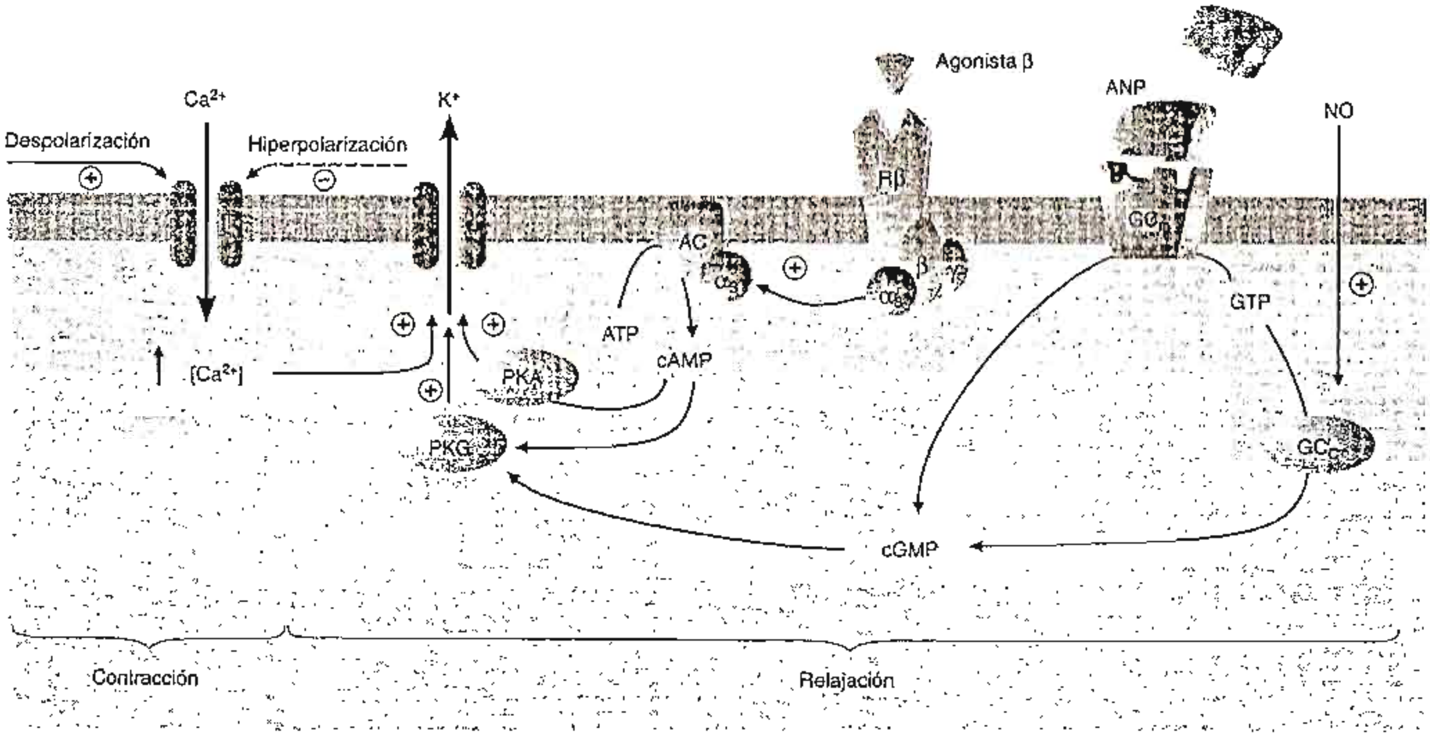


Fig. 4-25 Acoplamiento electromecánico en el músculo liso. La despolarización de la membrana celular induce la entrada de Ca^{2+} en la célula a través de los canales *L* dependientes de voltaje. Es posible que el aumento del Ca^{2+} intracelular (*$[Ca^{2+}]_i$*) provoque la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático por el mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por el Ca^{2+}. El aumento de $[Ca^{2+}]_i$ lleva a la contracción. Los mecanismos que aumentan la salida de K^+ e inducen la hiperpolarización de la membrana celular reducen la entrada de Ca^{2+} a través de los canales L y favorecen así el proceso de relajación. El aumento de $[Ca^{2+}]_i$ activa los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} y se reduce el ingreso de Ca^{2+} a través del sarcolema. La activación de la proteína-cinasa dependiente de cAMP (*PKA*) por estimulación β-adrenérgica o de la dependiente de cGMP (*PKG*) por el péptido natriurético auricular (*ANP*) o el óxido nítrico (*NO*) abre los canales de K^+, lo cual lleva a la hiperpolarización de la membrana e induce así la relajación. La figura muestra las cascadas de activación de la PKA y de la PKG. Nótese que la PKG puede ser activada por el cAMP. Esto ocurre a altos niveles de cAMP. *R*, receptor; *AC*, adenilato-ciclasa; α_s, unidad α de la proteína G estimulatoria; GC_m y GC_c, guanilato-ciclasa unida a la membrana y citosólica, respectivamente. Nótese que el receptor para el ANP posee actividad de guanilato-ciclasa.

Na^+ en la célula para sacar Ca^{2+} de ésta, y actúa como una vía de salida de Ca^{2+} (esto se ha llamado modo directo [*forward*] de funcionamiento del intercambiador). Como se verá más adelante, el intercambiador también interviene durante la relajación muscular, disminuyendo el Ca^{2+} intracelular aumentado en la contracción. Sin embargo, cuando la célula se despolariza va modificando el gradiente electroquímico para el Na^+ y el Ca^{2+}, de manera que durante cierto período a lo largo del potencial de acción el intercambiador revierte su dirección, y entonces sale Na^+ de la célula y entra Ca^{2+} (funciona en modo revertido [*reverse*]).[7] El intercambiador, al funcionar en modo revertido, adquiere importancia como liberador de Ca^{2+} del RS en ciertas condiciones en que se produce aumento de $[Na^+]_i$, como cuando se bloquea la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana, por ejemplo, por acción de los glucósidos cardiotónicos (fig. 4-24).

Acoplamiento excitocontráctil en el músculo liso. El aumento de Ca^{2+} que produce la contracción en el músculo liso puede ser consecuencia de la despolarización de la membrana celular (*acoplamiento electromecánico*) o ser independiente de ésta (*acoplamiento farmacomecánico*). Algunos músculos lisos, como, por ejemplo, los de las paredes intestinales, son capaces de generar y descargar espontáneamente potenciales de acción a los cuales se asocia la contracción muscular. Esta *actividad marcapaso* intrínseca puede ser modificada por estímulos extrínsecos simpáticos, parasimpáticos u hormonales. En otros tipos de músculo liso se produce un potencial de acción o una despolarización de la membrana por acción de sustancias neurotransmisoras que se liberan de terminaciones nerviosas autónomas o por efecto de hormonas circulantes que llegan a ellos. En su conjunto estas sustancias se denominan agonistas[8] y ejercen su efecto por medio de su interacción con un receptor específico para cada una de ellas en la membrana celular. Por ejemplo, la noradrenalina, la histamina, la serotonina y la endotelina son agonistas que producen despolarización del músculo liso vascular. La despolarización de la membrana celular produce la apertura de los canales de Ca^{2+} tipo L (fig. 4-25, *izquierda*). El Ca^{2+} que entra a través de los canales posiblemente provoque una liberación adicional de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares por el mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por el Ca^{2+} ya descrito. Estos reservorios estarían representados por el RS y quizá por la superficie interna de la membrana celular. Por el contrario, la hiperpolarización de la membrana celular inhibe el ingreso de Ca^{2+} y causa relajación. Una serie de agonistas estimulan la apertura de los canales de K^+, con la consiguiente hiperpolarización (fig. 4-25, *derecha*).

---

[7] Si el potencial de membrana (E_m) es más positivo que el potencial de reversión para el intercambiador Na^+/Ca^{2+} ($E_{Na/Ca}$), se favorece la entrada de Ca^{2+} a través del intercambiador. Cuando el E_m es más negativo que $E_{Na/Ca}$, se favorece la salida de Ca^{2+} del miocito.

[8] Agonista es, farmacológicamente, toda sustancia que al unirse a un receptor específico para ella produce un efecto. Un neurotransmisor liberado en las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas que llega a los distintos tejidos, entre ellos el músculo, es un agonista. El potasio a elevados niveles en el músculo liso, aunque no se une a ningún receptor, también es llamado agonista por su facultad para despolarizar la membrana celular, hacer entrar Ca^{2+} y producir así la contracción.

Una amplia gama de señales extracelulares altera la $[Ca^{2+}]_i$ por mecanismos que son independientes de la despolarización de la membrana celular (*acoplamiento farmacomecánico*). El más importante de estos mecanismos es la liberación de Ca^{2+} desde los reservorios intracelulares producida por el IP_3 (fig. 4-26).

¿Qué agonistas y qué receptores están implicados en la liberación de Ca^{2+} por el RS producida por IP_3? Se trata de los receptores involucrados en la liberación de Ca^{2+} que pertenecen a la familia denominada de los ***siete dominios de transmembrana***, que incluyen a los receptores α_1-adrenérgicos (noradrenalina), AT_1 (angiotensina II), H_1 (histamina), muscarínicos M_3 (acetilcolina), V_1 (vasopresina), B_2 (bradicinina) y PA (trombina).

La unión de los agonistas a estos receptores activa a la fosfolipasa $C_{\beta 1}$ ($PLC_{\beta 1}$) a través de la subunidad α de la proteína G_q ($G_{\alpha q}$). La activación de la $PLC_{\beta 1}$ hidroliza un lípido de membrana, el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2). Esto determina la producción de dos segundos mensajeros, el inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y el 1,2-diacilglicerol (DAG). El IP_3 difunde desde la superficie interna de la membrana celular hasta los receptores de IP_3 (IP_3R), ubicados en la membrana del RS. La interacción del IP_3 con el receptor abre el canal de Ca^{2+}, lo que permite la salida de Ca^{2+} a favor de un gradiente de concentración desde la luz del RS al citosol y produce la contracción. El rol tan importante del IP_3 en el acoplamiento farmacomecánico del músculo liso contrasta con el escaso papel de este segundo mensajero en el acoplamiento excitocontráctil del músculo estriado. El Ca^{2+} liberado por el IP_3R puede además inducir la liberación de Ca^{2+} por el RyR, por el mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por el Ca^{2+}. Es posible que receptores con actividad de tirosina-cinasa (activados, por ejemplo, por factores de crecimiento, como los epidérmicos y los derivados de las plaquetas) activen a la fosfolipasa C_γ, lo que también lleva a la hidrólisis del PIP_2 y a la producción de IP_3 (fig. 4-26).

Finalmente, algunos agonistas pueden inducir la entrada de Ca^{2+} en la célula desde el espacio extracelular por medio de la activación de los canales de Ca^{2+} tipo L, sin modificaciones en el potencial de membrana, o por medio de canales iónicos no específicos, operados por receptores (fig. 4-26).

Los agonistas pueden contraer el músculo liso por medio de alguno o de todos los mecanismos mencionados. Así, se ha demostrado, por ejemplo, que el agonista α_1-adrenérgico fenilefrina contrae la arteria de la cola de la rata por

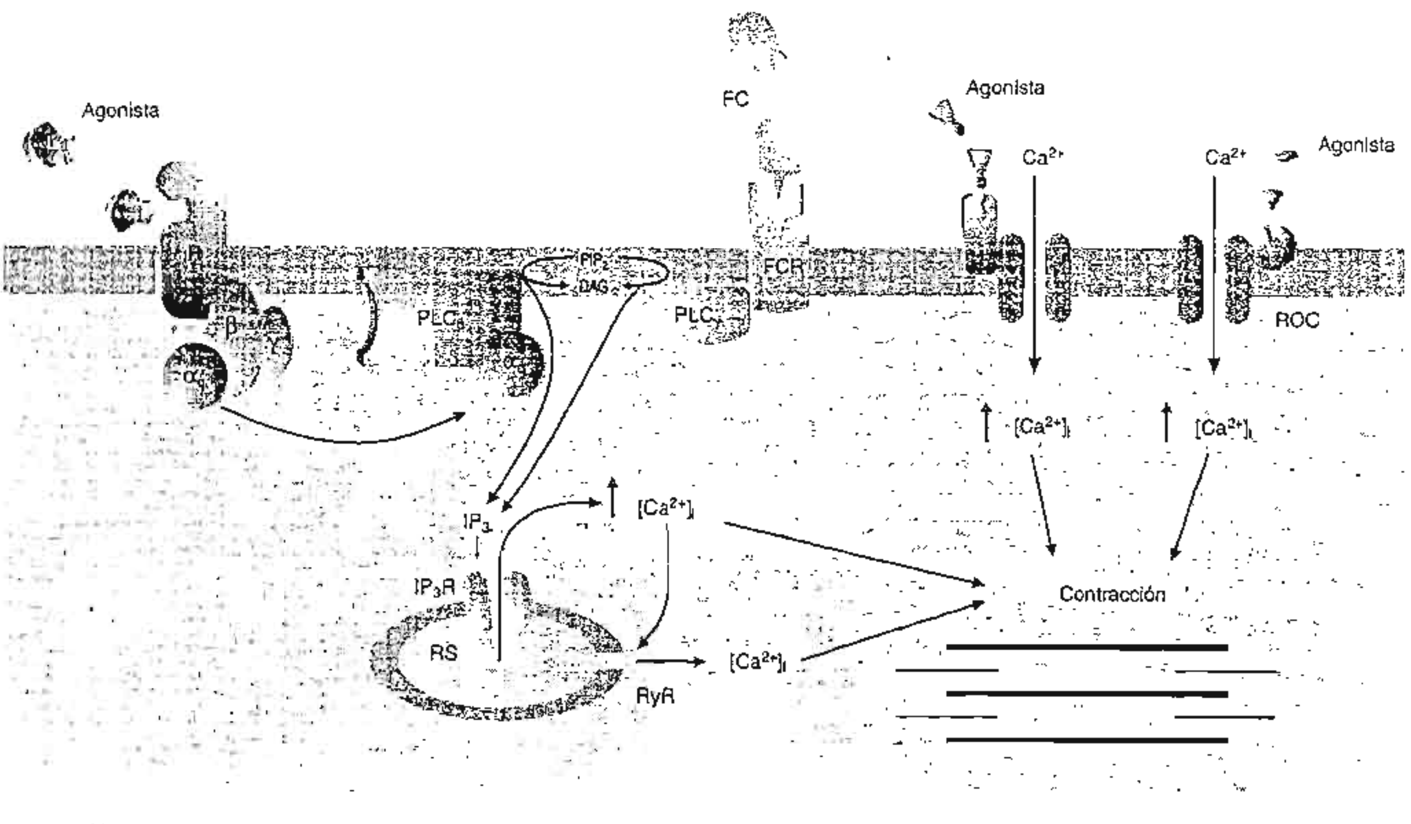


Fig. 4-26. Acoplamiento farmacomecánico en el músculo liso. Aumento del Ca^{2+} intracelular (*$[Ca^{2+}]_i$*) a raíz de la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (*RS*) por el inositol-1,4,5-trisfosfato (*IP_3*) a través del receptor de IP_3 (*IP_3R*). Diferentes señales extracelulares, como la estimulación α_1-adrenérgica, están acopladas a la fosfolipasa C_β (*PLC_β*) que, al ser activada, desdobla al fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (*PIP_2*) en diacilglicerol (*DAG*) e IP_3. Algunos factores de crecimiento (*FC*), al actuar sobre receptores (*FCR*) con actividad de tirosina-cinasa, activan a la fosfolipasa C_γ (*PLC_γ*), lo que también determina la producción de IP_3 a través del desdoblamiento del PIP_2. Otros mecanismos favorecerían la entrada de Ca^{2+} a través de los canales *L* (sin cambios en el potencial de membrana) o a través de canales inespecíficos operados por receptores (*ROC*). El $[Ca^{2+}]_i$ aumentado por cualquiera de estas vías puede producir liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático inducida por el Ca^{2+}. α_q, subunidad α de la proteína G_q.

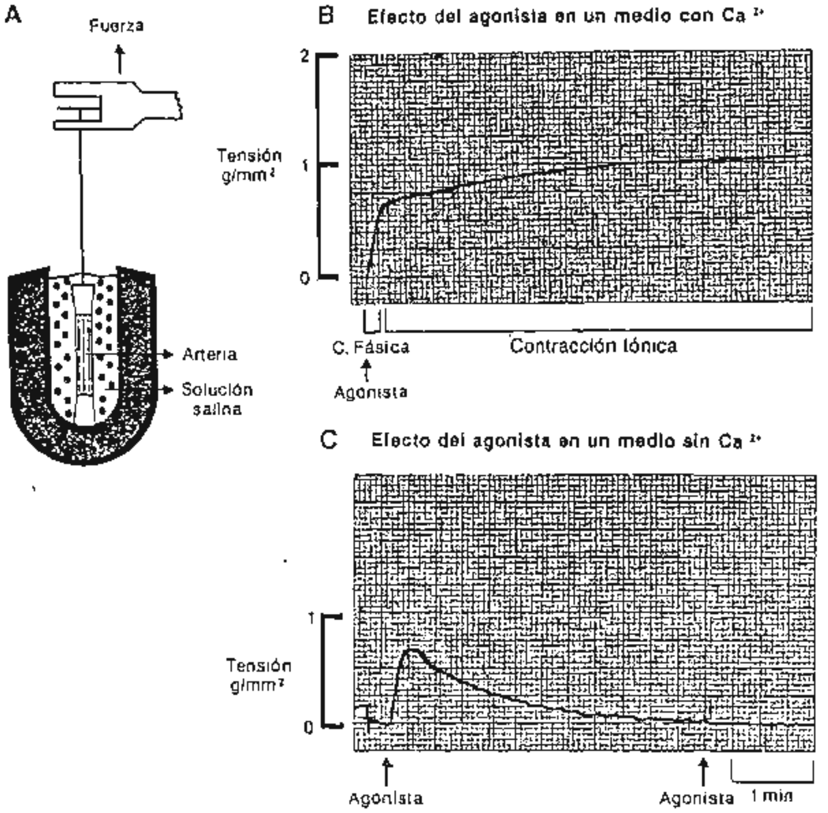


Fig. 4-27. ***A.*** Preparado de músculo liso montado *in vitro* para contraerse en condiciones isométricas. ***B*** y ***C.*** Efecto de un agonista (noradrenalina) sobre la tensión desarrollada isométricamente por un preparado de músculo liso vascular en un medio con calcio (*B*) y sin él (*C*).

despolarización, por aumento del ingreso de Ca^{2+} más allá del que produce la despolarización y por liberación de Ca^{2+} del RS. La fenilefrina también produce un aumento de la sensibilidad al Ca^{2+} (incrementa la fosforilación de la MLC20 a una $[Ca^{2+}]_i$ dada). Este mecanismo es considerado por los fisiólogos que estudian el músculo liso como una forma de acoplamiento farmacomecánico, y será analizado más adelante con los mecanismos que regulan la fuerza de contracción en los tres tipos de músculo.

La figura 4-27 ilustra el efecto de la estimulación α_1-adrenérgica en un preparado de músculo liso *in vitro* montado para contraerse isométricamente en un medio con Ca^{2+} extracelular y sin él. En la parte superior se representa una contracción obtenida en un medio extracelular con Ca^{2+}. La fuerza aumenta rápidamente y luego se mantiene. El rápido ascenso de la fuerza se atribuye a la liberación de Ca^{2+} por parte de los reservorios intracelulares, en tanto que la entrada de Ca^{2+} desempeña un papel primordial en la fase de contracción sostenida. Esto se comprueba porque en un medio sin Ca^{2+} la fase sostenida desaparece y sólo se obtiene una contracción de poca duración. Debido a que los reservorios no pueden volver a cargarse de Ca^{2+} en un medio carente de este ion, una segunda estimulación es incapaz de producir una nueva liberación de Ca^{2+} y por lo tanto una nueva contracción.

Aunque resulte conveniente para los fisiólogos la categorización esquemática que hemos realizado de los mecanismos de acoplamiento excitación-contracción, es importante entender que estos mecanismos están interconectados de manera compleja en el músculo intacto. Por ejemplo, cualquiera de los sistemas que aumente la $[Ca^{2+}]_i$ activará los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} (véase cap. 21), lo que llevará a que la membrana celular se hiperpolarice y la entrada de Ca^{2+} a través de los canales L se reduzca (fig. 4-25). Por otra parte, la hiperpolarización inhibe la síntesis de IP_3 en algunos músculos lisos.

MECANISMOS QUE MODULAN LA FUERZA DE CONTRACCION

Músculo esquelético

La unidad motora. Cada fibra nerviosa motora que abandona la médula espinal suele inervar varias fibras musculares. El número de fibras musculares inervadas por una sola fibra nerviosa depende del tipo de músculo. Se denomina *unidad motora* al conjunto de fibras musculares inervadas por una sola fibra nerviosa motora. En general puede decirse que los músculos pequeños que responden rápidamente y cuyo control es muy preciso tienen pocas fibras musculares en cada unidad motora (apenas una o dos en algunos músculos de la laringe). Estos músculos están inervados por gran cantidad de fibras nerviosas. Por otra parte, los grandes músculos que no requieren un grado de control demasiado fino, como por ejemplo el sóleo, pueden incluir cientos de fibras musculares en una sola unidad motora.

Contracción simple, sumación, tétanos. Un músculo responde a un estímulo único adecuado (es decir, de intensidad y duración suficientes para alcanzar el umbral de excitación) con una contracción simple. Esta consiste en una fase de contracción seguida por otra de relajación. Si el músculo se está contrayendo en condiciones isométricas —es decir, con los extremos fijos de manera tal que al recibir un estímulo sólo puede realizar fuerza (véase más adelante Tipos de contracción muscular)—, durante el período de contracción la fuerza asciende hasta alcanzar un máximo. Durante la fase de relajación la fuerza declina hasta su valor inicial (fig. 4-28).

¿Cómo se regula la intensidad de la contracción en el músculo esquelético? El tamaño de la respuesta depende, en un músculo entero, multiunitario (como el músculo esquelético), de la intensidad del estímulo. Con estímulos muy débiles, no hay respuesta. Si el estímulo llega al umbral, se obtiene una pequeña respuesta, que aumenta progresivamente a medida que el estímulo es mayor, hasta un valor máximo. Este aumento progresivo se debe a que los estímulos débiles estimulan sólo a un pequeño grupo de fibras, pero, a medida que el estímulo aumenta, el número de fibras estimuladas es mayor hasta llegar a la contracción de todas las fibras del músculo. Es decir, se ha aumentado la respuesta del músculo por medio de una de las formas de *sumación*, que es la de sumar el número de fibras que se contraen simultáneamente. La respuesta de cada fibra individual no es, en cambio, graduada, sino que es del tipo "todo o nada". Si un estímulo es suficiente para llegar al umbral y producir respuesta, ésta será única y la misma aunque aumente la intensidad del estímulo. Sin embargo, la respuesta mecánica puede aumentar aun sin incrementar el número de fibras que se contraen (como en el caso de sumación que describimos recién) por otro tipo de *sumación* que lleva al *tétanos*.

Como se vio en el capítulo 3, la membrana de la fibra muscular es refractaria a responder durante un tiempo a un nuevo estímulo. La duración del potencial de acción y la del período refractario son muy breves en el músculo esquelético comparadas con la duración de la respuesta mecánica. Por eso es posible excitar a este tipo de músculo por segunda vez mucho antes que haya desaparecido la respuesta mecánica al primer estímulo. Si se procede así, aparece una segunda respuesta mecánica que se suma a la primera (fig. 4-28). La magnitud de la respuesta combinada depende del momento de aplicación del segundo estímulo. El mismo mecanismo de sumación puede dar lugar a una respuesta mecánica aún mayor si se aplican varios estímulos, regular y sucesivamente, a una frecuencia suficientemente alta. Este tipo de respuesta mecánica se denomina *tétanos* (fig. 4-28). Durante el *tétanos* las contracciones sucesivas se fusionan entre sí y no pueden distinguirse unas de otras. La tensión se mantiene a un nivel más alto que el de la máxima contracción simple y durante un tiempo tan largo como el que dure el "tren" de estímulos o hasta que el músculo se "fatigue". En ese caso la tensión cae aunque el estímulo continúe. En el tétanos se alcanza la tensión máxima desarrollada por el músculo.

18

Músculo cardíaco

En el músculo cardíaco, que es un músculo unitario simple, la excitación se expande de una célula a otra. La respuesta de todo el músculo es de tipo "todo o nada". No pueden incorporarse, como en el músculo esquelético, nuevas fibras a medida que aumenta el estímulo.

El músculo cardíaco, por otra parte, no puede tetanizarse en condiciones fisiológicas normales. La larga duración de su potencial de acción (véase cap. 21) hace que la membrana celular permanezca refractaria (inexcitable) a un nuevo estímulo eléctrico durante la mayor parte del tiempo que dura la contracción. Un nuevo estímulo sólo tendrá respuesta al final de la contracción precedente cuando la tensión desarrollada haya desaparecido en su mayor parte. Es decir, en el músculo cardíaco no existe la sumación de ninguno de los dos tipos descritos para el esquelético.

¿Cómo se regula entonces la contracción cardíaca? ¿Cómo puede alterarse la fuerza que desarrolla el corazón? Existen tres maneras diferentes por medio de las cuales la fuerza contráctil del corazón puede ser controlada a nivel celular (fig. 4-29):

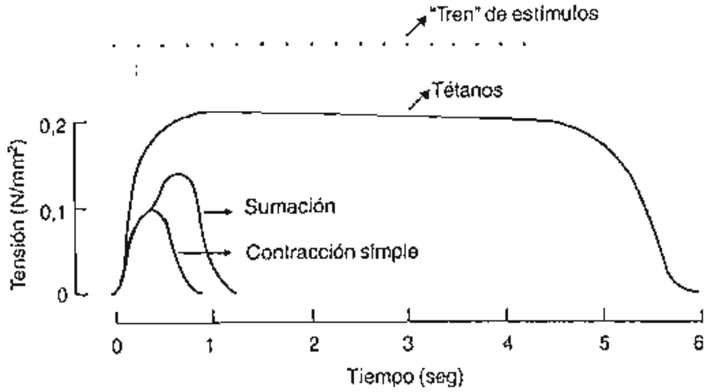


Fig. 4-28. Contracción simple, sumación y tétanos obtenidos en una fibra muscular esquelética aislada. Con línea de puntos se ilustran sucesivos estímulos (tren) aplicados para la obtención de un tétanos.

1. Por alteración del aumento transitorio de Ca^{2+} intracelular que ocurre luego de un potencial de acción (fig. 4-29, *A*).
2. Por alteración de la *sensibilidad* al Ca^{2+} de los miofilamentos. Este mecanismo tiene lugar a nivel de los filamentos finos (fig. 4-29, *B*).
3. Por alteración de la *fuerza máxima* que los miofilamentos son capaces de realizar. Este mecanismo tiene lugar a nivel de los filamentos gruesos (puentes transversales) (fig. 4-29, *C*).

Los mecanismos involucrados en los puntos 2 y 3 se conocen como cambios en la *respuesta* al Ca^{2+}.

Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y, así, un agonista puede tener efectos sobre uno solo, sobre dos o sobre los tres. Para estudiar y entender estos mecanismos podemos recurrir al preparado de la fibra desprovista de membrana cuyo comportamiento fue explicado en la figura 4-14. Este preparado nos permite conocer la relación fuerza-Ca^{2+} del músculo cardíaco, que aparece nuevamente esquematizada en la figura 4-29, *A*, donde además se esquematiza el mecanismo 1: si es mayor el aumento transitorio de Ca^{2+}, la fueza aumentará, de acuerdo con la relación fuerza-Ca^{2+}. Es decir, los aumentos de Ca^{2+} intracelular —como los que producen distintos estímulos inotrópicos (aumentos del Ca^{2+} extracelular, glucósidos cardiotónicos)— desplazan la fuerza a lo largo de la curva fuerza-Ca^{2+} correspondiente: El ascenso del Ca^{2+} intracelular aumenta el Ca^{2+} unido a la troponina C y, por tanto, la capacidad de ejercer fuerza del músculo. La tabla 4-4 enumera algunas intervenciones que actúan por este mecanismo.

Tabla 4-4. Intervenciones que afectan la $[Ca^{2+}]_i$

1. Cambios en la concentración extracelular de Ca^{2+}
2. Agonistas y antagonistas cálcicos
3. Glucósidos cardiotónicos
4. Frecuencia cardíaca
5. Estimulación α y β-adrenérgica
6. Activación directa de la adenilato-ciclasa
7. Inhibidores de la fosfodiesterasa
8. Inhibidores de las fosfatasas
9. Cambios en la longitud inicial (ley de Starling)

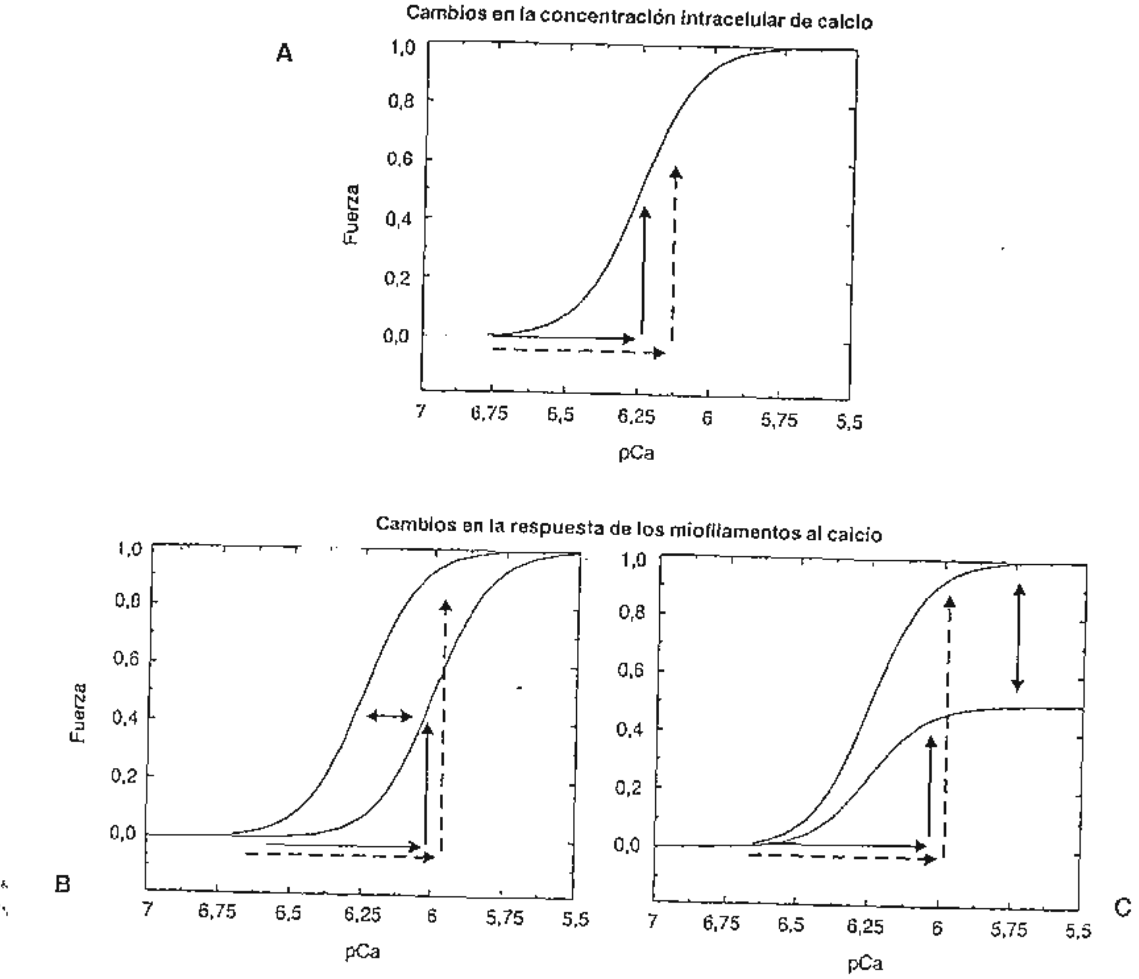


Fig. 4-29. Mecanismos subcelulares de los cambios de la contractilidad. *A*. Aumento de la contractilidad por aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$). El aumento de $[Ca^{2+}]_i$ produce un aumento de la fuerza desarrollada (*líneas entrecortadas*). La intervención no modifica la relación fuerza-pCa (pCa es el logaritmo negativo de $[Ca^{2+}]$), sino que produce un desplazamiento sobre la misma curva a valores mayores de fuerza. *B*. Aumento de la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+}. Hay un corrimiento en paralelo de la relación fuerza-pCa. Esto significa que la $[Ca^{2+}]_i$ umbral (la menor $[Ca^{2+}]_i$ a partir de la cual se empieza a desarrollar fuerza) es menor; que la $[Ca^{2+}]_i$ a la que se alcanza la fuerza máxima es menor, y que para cada $[Ca^{2+}]_i$ hay mayor fuerza desarrollada. *C*. Aumento de la fuerza máxima activada por Ca^{2+}. La fuerza máxima es mayor, pero se alcanza a la misma $[Ca^{2+}]_i$ que en la situación control. También la $[Ca^{2+}]_i$ umbral es la misma en ambas situaciones.

Si la relación entre la fuerza y el Ca^{2+} fuera única, la alteración de la concentración intracelular de Ca^{2+} sería el único mecanismo por el cual se puede regular la fuerza de la contracción miocárdica. Sin embargo, no es así porque, aunque un aumento del Ca^{2+} intracelular es el paso que desencadena la contracción, existen otros pasos esenciales en la generación de fuerza, como la unión del Ca^{2+} a la TnC y la capacidad de los puentes cruzados para producir fuerza. Un segundo mecanismo que puede determinar un cambio en la contractilidad es el *cambio en la sensibilidad de los miofilamentos al* Ca^{2+}. Un aumento de la sensibilidad se refleja, como se observa en la figura 4-29, *B*, en un desplazamiento paralelo hacia la izquierda de la relación fuerza-Ca^{2+}. Esto significa mayor fuerza a una concentración dada de Ca^{2+} intracelular, o menor concentración de Ca^{2+} para obtener una fuerza dada. El desplazamiento de la curva es hacia la derecha en el caso de una disminución de la sensibilidad al Ca^{2+}. El mecanismo más sencillo para ilustrar por qué podrían producirse cambios en la sensibilidad al Ca^{2+} de los miofilamentos es la alteración de la *afinidad* de la TnC por el Ca^{2+}. Esta afinidad está determinada por la relación entre la velocidad con que el Ca^{2+} se une a la TnC y la velocidad con que se desprende. Si, por ejemplo, la velocidad con que el Ca^{2+} se desprende de la TnC disminuye, el Ca^{2+} permanecerá más tiempo unido a la TnC; así, la afinidad de la TnC por el Ca^{2+} habrá aumentado. La fuerza que desarrollan las proteínas contráctiles a esa concentración de Ca^{2+} será entonces mayor y el músculo se relajará más lentamente. La fosforilación de la TnI (que puede producirse por medio de la activación de la PKA ante el aumento del cAMP) disminuye la afinidad de la TnC por el Ca^{2+}, lo cual facilitaría el desprendimiento del Ca^{2+} de la TnC y, por lo tanto, la relajación.

La figura 4-30 compara el efecto de la estimulación α_1-adrenérgica y el efecto del aumento de la concentración extracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_e$) sobre el incremento transitorio de $[Ca^{2+}]_i$ y la fuerza desarrollada por un músculo papilar. El aumento de $[Ca^{2+}]_e$ eleva la fuerza desarrollada al aumentar la $[Ca^{2+}]_i$ (mecanismo 1, fig. 4-29, *A*). Si se comparan los efectos de las dos intervenciones, se observa que para un aumento dado de la fuerza desarrollada el ascenso transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ es menor cuando la fuerza aumenta por estimulación α_1-adrenérgica que cuando lo hace por elevaciones del $[Ca^{2+}]_e$. Esto está indicando que la estimu-

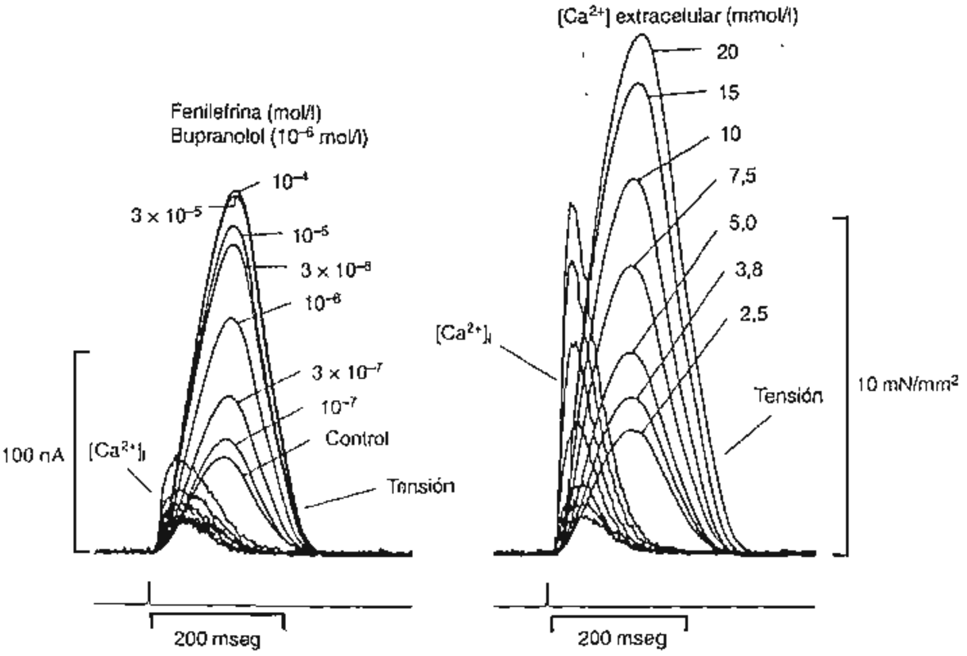


Fig. 4-30. Efecto de varias concentraciones de fenilefrina (*izquierda*) y de Ca^{2+} extracelular (*derecha*) sobre el aumento transitorio de Ca^{2+} y la contracción isométrica del mismo músculo papilar. La fenilefrina, un agonista α_1-adrenérgico, produce aumentos similares de la fuerza con menores aumentos del $Ca^{2+}{}_i$, lo que indica que provoca un incremento de la respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+}. El bupranolol es un bloqueador de los receptores adrenérgicos β, administrado juntamente con la fenilefrina para asegurar que los efectos producidos por ésta se deban exclusivamente a la estimulación de los receptores α-adrenérgicos. (Modificada de Endoh, M. y Blinks, J. R. Circ. Res. 62:247-265, 1988, con permiso de los autores.)

lación α_1-adrenérgica produce un incremento de la *respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+}*. Otro tipo de experimentos permitieron demostrar que este incremento en la respuesta se debe a un aumento de la sensibilidad al Ca^{2+} de los miofilamentos. La estimulación α_1-adrenérgica es, en efecto, un ejemplo fisiológico de un aumento de la contractilidad que ocurre no sólo por medio de un incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ (mecanismo 1), sino además por un aumento de la sensibilidad al Ca^{2+} (mecanismo 2, fig. 4-29, *B*).

El otro mecanismo por el que la generación de fuerza puede ser alterada en la célula muscular cardíaca es por alteración de la fuerza máxima que el miocardio puede realizar. Esto puede ocurrir por un cambio en el número de puentes cruzados, en el número de puentes cruzados unidos fuertemente a la actina (estado de generación de fuerza) o en la fuerza que pueda realizar cada uno de los puentes cruzados. La figura 4-29, *C* esquematiza un ejemplo de un aumento de la fuerza máxima.

En la práctica es difícil distinguir entre cambios en la sensibilidad al Ca^{2+} y cambios en la fuerza máxima. Esta es una de las razones por la que los dos mecanismos se han englobado con el nombre de alteraciones de la *respuesta al Ca^{2+}*. Aunque las intervenciones que alteran la sensibilidad al Ca^{2+} frecuentemente aumentan la fuerza máxima, los dos parámetros pueden ser afectados de manera diferente. En la tabla 4-5 se mencionan algunas intervenciones que modifican la sensibilidad al Ca^{2+} y/o la fuerza máxima.

Las células musculares son capaces de aumentar su capacidad de ejercer fuerza a medida que se las estira, es decir, a medida que aumenta su longitud inicial. La figura 4-31 muestra el aumento de la fuerza desarrollada (*panel superior*) y la máxima velocidad de desarrollo de la fuerza (*panel inferior*) en el músculo cardíaco a medida que aumenta su longitud inicial. Esta es la manifestación *in vitro* de lo que se conoce en el corazón intacto como mecanismo de Frank-Starling, el cual es de importancia fundamental en la regulación de la fuerza latido a latido (véase cap. 24).

El aumento de la longitud inicial es un ejemplo de una intervención por la que se eleva la capacidad del músculo para desarrollar fuerza por todos los mecanismos anteriormente descritos. Como se esquematiza en la figura 4-32, el aumento de la longitud inicial de la fibra produce un incremento inmediato de la respuesta al Ca^{2+} debido principalmente a un aumento de la sensibilidad al Ca^{2+} de los miofilamentos (1 a 2, fig. 4-32), producido por una mayor afinidad de la TnC por el Ca^{2+}. Tiene lugar además un aumento de la fuerza máxima (2 a 3, fig. 4-32), que puede atribuirse a un incremento del número de puentes transversales con posibilidad de interactuar con los sitios activos de la actina (véase, más adelante, Curva tensión-longitud). Al aumento de la fuerza que se produce inmediatamente después del estiramiento le sigue un aumento de la fuerza que ocurre lentamente y que es producido por un incremento en la amplitud del ascenso transitorio de Ca^{2+} (3 a 4, fig. 4-32).

Tabla 4-5. Intervenciones que afectan la respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+}

1. Cambios en la longitud inicial (ley de Starling del corazón)
2. Acidosis
3. Hipoxia
4. Isquemia
5. Estimulación α y β-adrenérgica
6. Fosforilación de las cadenas livianas de la miosina
7. Moduladores naturales (carnosina)

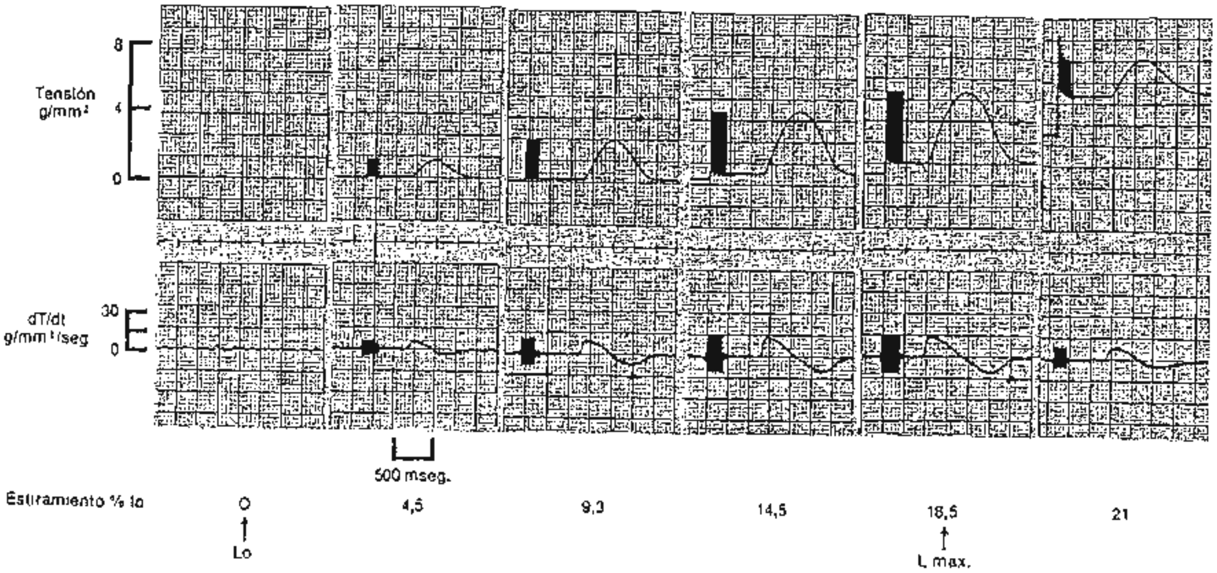


Fig. 4-31. Registros de tensión (*panel superior*) y velocidad de desarrollo de la tensión (*panel inferior*) obtenidos de contracciones isométricas a diferentes longitudes musculares iniciales. Obsérvese que a partir de $L_{máx}$ los aumentos de la longitud inicial elevan la tensión de reposo, pero disminuyen la tensión desarrollada y la máxima velocidad de desarrollo de la tensión (rama descendente de la ley de Starling). Preparado: músculo papilar de gato. Frecuencia de estimulación: 11/min. Temperatura: 30°C.

Músculo liso

Cambios en la respuesta al Ca^{2+}. El mecanismo desencadenante de la contracción del músculo liso es la fosforilación dependiente de Ca^{2+} de la MLC20 ($MLC20_f$) (fig 4-19). Por lo tanto, los aumentos de la $[Ca^{2+}]_i$, por ejemplo, por despolarización de la membrana celular, producirán un incremento de la $MLC20_f$ y, en consecuencia, de la tensión desarrollada por el músculo. El músculo se desplazará a lo largo de su curva tensión/$[Ca^{2+}]_i$, como se mostró para el músculo cardíaco (fig. 4-29, *A*).

El uso de indicadores del Ca^{2+} intracelular permitió comprobar que la relación entre la fuerza que hace el músculo liso y la $[Ca^{2+}]_i$ es sin embargo variable, como ya se vio en el cardíaco. Así, por ejemplo, esa relación es generalmente mayor cuando el músculo es activado por agonistas que cuando la activación ocurre por un aumento de $[Ca^{2+}]_i$ inducido por una despolarización. Esto indica un efecto "sensibilizador" de los agonistas.

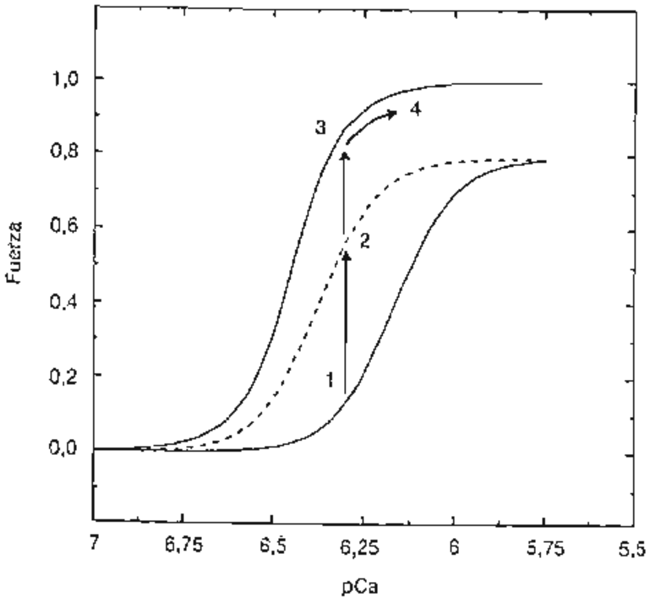


Fig. 4-32. Mecanismos subcelulares por los cuales aumenta la fuerza contráctil por aumentos en la longitud inicial del músculo (ley de Starling del corazón). *1* a *2*, aumento de la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+}; *2* a *3*, aumentos de la fuerza máxima; *3* a *4*, aumentos del Ca^{2+} intracelular.

¿Cuál o cuáles son los mecanismos que median este efecto? Distintos agonistas pueden alterar la fosforilación de la MLC20 a una concentración dada de Ca^{2+} (relación $MLC20_f/[Ca^{2+}]_i$, fig. 4-33, *A*) o pueden cambiar la tensión a una fosforilación dada de la MLC20 (relación fuerza/$MLC20_f$, fig. 4-33, *B*).

En el esquema de la figura 4-33, *A* se indica que el grado de fosforilación de la MLC20, como el de cualquier otra proteína, depende de las actividades relativas de la MLCK que la fosforila y de la fosfatasa (MLCP) que la desfosforila. Los aumentos de la fosforilación de la MLC20 ante una concentración dada de Ca^{2+} ocurrirían fundamentalmente (o quizás únicamente) por inhibición de la MLCP. El mecanismo por el cual los agonistas regulan la actividad de la MLCP no se conoce en detalle. Algunos de los pasos conocidos aparecen esquematizados en la parte superior de la figura 4-34. Las disminuciones en la fosforilación de la MLC20 a una concentración dada de Ca^{2+}, que favorecen la relajación, ocurrirían básicamente por inactivaciones de la MLCK (fig. 4-33, *A*). La MLCK se inactiva cuando se fosforila. Fisiológicamente esta fosforilación es producida por la cinasa dependiente de Ca^{2+} y CaM (CaMKII). Dado que la MLCK tiene mayor afinidad que la CaMKII por el complejo Ca^{2+}-CaM, la MLCK sería activada a las más bajas $[Ca^{2+}]_i$ y sería fosforilada e inactivada por la CaMKII cuando la $[Ca^{2+}]_i$ es elevada (fig. 4-34, parte inferior). La fosforilación de la MLCK evita la fosforilación excesiva de la MLC20, con lo que se limita el costo de ATP de los puentes que ciclan rápidamente.

Aunque la mayoría de los estímulos dan lugar a una única relación entre fuerza y $MLC20_f$, algunos agentes (como la estimulación α_1-adrenérgica y los ésteres de forbol, que remedan la activación de la PKC producida fisiológicamente por el DAG) cambian la relación fuerza/$MLC20_f$ y de esta manera pueden aumentar la fuerza desarrollada para

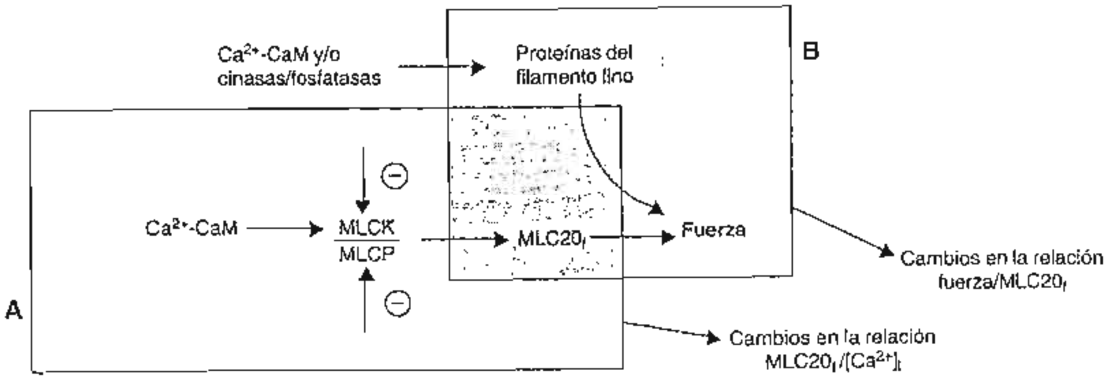

Ca²⁺-CaM y/o cinasas/fosfatasas
Proteínas del filamento fino
B
Ca²⁺-CaM
MLCK
MLCP
MLC20f
Fuerza
A
Cambios en la relación fuerza/MLC20f
Cambios en la relación MLC20f/[Ca²⁺]i

Fig. 4-33. Esquema general que ilustra los factores que determinan la dependencia de la fuerza respecto de la concentración intracelular de calcio (*[Ca^{2+}]$_i$*) en el músculo liso. *A*. Cambios en la relación entre la fosforilación de la cadena liviana de la miosina (*MLC20*) y la [Ca^{2+}]$_i$. El grado de fosforilación de la MLC20 es determinado por las actividades relativas de la cinasa que la fosforila (*MLCK*) y de la fosfatasa que la desfosforila (*MLCP*). Tanto la MLCK como la MLCP pueden ser inhibidas (–) por segundos mensajeros. *B*. Cambios en la relación fuerza/fosforilación de la MLC20 (*MLC20f*). Se enfatiza el rol de las proteínas del filamento fino en la regulación de la relación entre la fuerza y la fosforilación de la MLC20. Las proteínas regulatorias del filamento fino, caldesmón y calponina, por ejemplo, pueden ser reguladas por Ca^{2+}-CaM y por la actividad relativa de cinasas y fosfatasas que las fosforilan y desfosforilan, respectivamente. (Esquema basado en Kamm, K. y Grange, R., en Barany, M. (ed.): Biochemistry of Smooth Muscle Contraction. Academic Press, 1996, pp. 355-365.)

una fosforilación dada de la MLC20. Los responsables de este mecanismo serían las proteínas del filamento fino caldesmón (CD) y calponina (CP), como se esquematiza en la figura 4-33, *B*. Estas proteínas tienen la propiedad de inhibir la actividad ATPasa de la actomiosina sin afectar la fosforilación de la MLC20. Esta inhibición es revertida por la asociación de CD y CP con el complejo Ca^{2+}-CaM o por su fosforilación por distintas cinasas, entre ellas la PKC. La liberación de la inhibición permitiría reclutar puentes cruzados no fosforilados. La figura 4-35 muestra una de las posibles cascadas propuestas para este mecanismo.

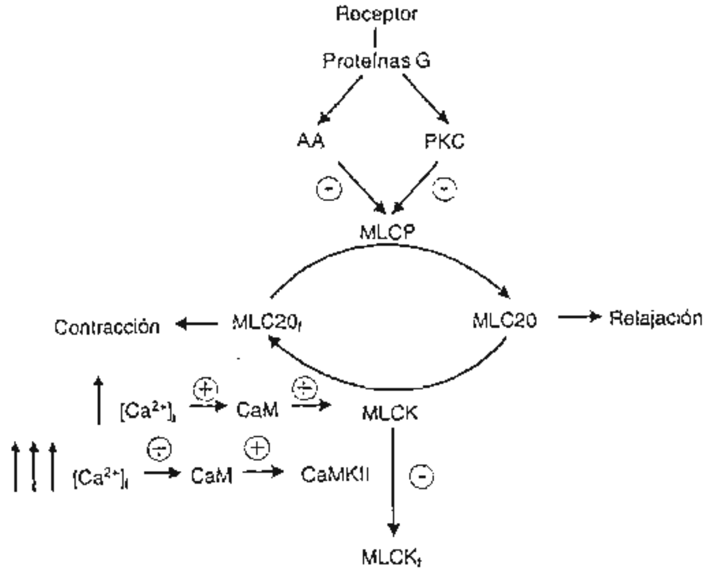

Receptor
Proteínas G
AA
PKC
⊖
⊖
MLCP
Contracción
MLC20f
MLC20
Relajación
[Ca²⁺]i
⊕
CaM
⊕
MLCK
[Ca²⁺]i
⊖
CaM
⊕
CaMKII
⊖
MLCKf

Fig. 4-34. Posibles mecanismos que alteran la relación entre la MLC20 fosforilada (*MLC20f*) y la [Ca^{2+}]$_i$. La inhibición de la MLCP es el principal mecanismo por el que aumenta la fosforilación de la MLC20 ante una concentración dada de Ca^{2+}. Este mecanismo estaría mediado por una proteína G. Dos posibles segundos mensajeros en esta cascada son el diacilglicerol, a través de la activación de la proteína-cinasa C (*PKC*), y el ácido araquidónico (*AA*), que se produce por activación de la fosfolipasa A$_2$. La disminución en la respuesta al Ca^{2+} de la fosforilación de la MLC20 se produciría por inhibición de la MLCK. Esta ocurre por fosforilación de aquélla por medio de la cinasa dependiente de Ca^{2+}-CaM (*CaMKII*).

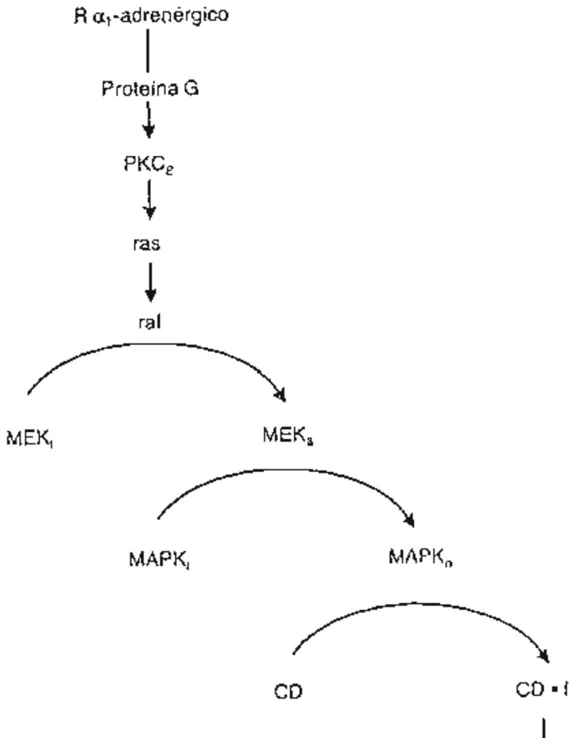

R α1-adrenérgico
Proteína G
PKCε
ras
raf
MEKi
MEKa
MAPKi
MAPKa
CD
CD • f
Contractilidad alterada

Fig. 4-35. Posibles mecanismos que alteran la relación entre la fuerza y la MLC20 fosforilada (MLC20$_f$). La cascada que se representa constituye uno de los mecanismos postulados por los cuales la fuerza puede alterarse a valores constantes de fosforilación de la MLC20. La estimulación α$_1$-adrenérgica determina la translocación (activación) de una de las isoformas de la proteína-cinasa C independientes del Ca^{2+}, la *PKC*$_\varepsilon$, asociada al sarcolema. La activación de la PKC activa la cascada de la proteína-cinasa activada por factores mitógenos (*MAPK*). Esta fosforilaría al caldesmón (*CD*), con lo que se liberaría la inhibición que el filamento fino ejerce sobre la Ca^{2+}-ATPasa de la actomiosina y aumentaría la contractilidad sin aumento de la fosforilación de la MLC20. *MEK*, cinasa de la MAPK; *raf*, cinasa que fosforila y activa a la MEK; *ras*, proteína G citosólica de bajo peso molecular.

Otro fenómeno estrechamente relacionado con el anterior proviene de experimentos en los que se demostró que el músculo liso puede desarrollar la máxima fuerza con un grado mínimo de fosforilación de la MLCK. Este fenómeno fue denominado *latch* en inglés por asimilarlo a los músculos aductores (*catch* en inglés) de los moluscos que tienen la capacidad de mantener cerradas sus valvas con muy bajo consumo de energía. En este fenómeno intervendrían también las proteínas regulatorias del filamento fino, ya sea enlenteciendo el desprendimiento de la actina de los puentes ya desfosforilados o permitiendo el reclutamiento de puentes no fosforilados.

RELAJACION MUSCULAR

Como ya se estudió, la contracción muscular ocurre en los tres tipos de músculo cuando el aumento del Ca^{2+} citosólico produce la interacción entre la actina y la miosina. El descenso de la concentración de Ca^{2+} citosólica desde los niveles alcanzados en la contracción determina la relajación. El Ca^{2+} vuelve a tener aquí un papel central. En realidad, la transición del estado de reposo (relajado) del músculo al de contracción y su vuelta al estado de reposo está reflejando fundamentalmente el aumento y la disminución del nivel de Ca^{2+} citoplasmático.

El retículo sarcoplasmático es el principal responsable de la relajación muscular. Este sistema de membranas es capaz de acumular Ca^{2+} en cantidad suficiente y a la velocidad adecuada para producir la relajación muscular en el tiempo requerido desde el punto de vista fisiológico. El Ca^{2+} citosólico es captado por el RS y transportado a través de las membranas de éste hacia su luz. Este transporte es activo (en el interior del RS, el Ca^{2+} está concentrado 1.000 veces o más con respecto al Ca^{2+} que se encuentra a nivel de los miofilamentos) y se realiza mediante una proteína de la membrana del RS, la Ca^{2+}-ATPasa. La Ca^{2+}-ATPasa del RS se denomina con las siglas SERCA (pág. 67). La SERCA es una enzima del tipo E_1E_2, como se analizó en el capítulo 2. Durante el proceso de transporte de Ca^{2+} se pueden describir las mismas etapas mencionadas en general para las ATPasas E_1E_2 (véase fig. 2-5), tal como aparecen en la figura 4-36. Aunque el RS está menos desarrollado en el músculo liso que en el músculo cardíaco y esquelético, la cantidad y velocidad con que el Ca^{2+} puede ser bombeado al interior del RS es suficiente para causar la relajación, aunque, como en el músculo cardíaco, existen otros mecanismos que también participan en su relajación (fig. 4-25).

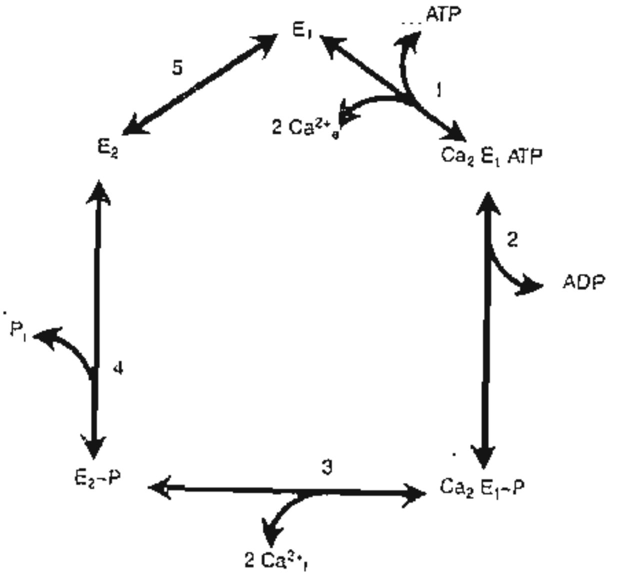


Fig. 4-36. Esquema del transporte de Ca^{2+} a través del retículo sarcoplasmático. A partir de la unión de Ca^{2+} y ATP a la enzima (*E*) (*paso 1*) en la superficie citosólica del retículo sarcoplasmático, se produce la formación de un intermediario fosforilado unido al Ca^{2+} (*paso 2*). Este intermediario libera el catión en la superficie interna del retículo sarcoplasmático (*paso 3*), y en una etapa posterior (*paso 4*) el fósforo inorgánico (P_i) es liberado hacia el citosol. La enzima E queda libre para reiniciar un nuevo ciclo. Los subíndices "*e*" e "*i*" indican Ca^{2+} ubicado en la parte externa e interna, respectivamente, de la membrana del retículo. E_1 y E_2 indican distintos estados conformacionales de la enzima que afectan su afinidad por el Ca^{2+}.

El RS cardíaco es capaz de regular su capacidad de transporte de Ca^{2+} por medio de la fosforilación de una proteína presente en su membrana, denominada *fosfolamban*. La fosfolamban, cuando está desfosforilada, inhibe a la Ca^{2+}-ATPasa del RS, fundamentalmente por disminuir la afinidad aparente de la bomba de Ca^{2+} por el Ca^{2+}. La fosforilación de la fosfolamban libera esta inhibición; se produce así un mayor secuestro de Ca^{2+} por el RS y un aumento de la velocidad de relajación. La fosfolamban es fosforilada a través de la activación de la proteína-cinasa cAMP-dependiente (PKA) a nivel del residuo serina 16 (Ser^{16}) y de la proteína-cinasa dependiente de Ca^{2+}-CaM (CaMKII) en el residuo treonina 17 (Thr^{17}) (fig 4-37). La estimulación β-adrenérgica (por ejemplo, adrenalina) aumenta el cAMP intracelular y la entrada de Ca^{2+} a través de los canales L del sarcolema. El aumento del cAMP activa a la PKA y el de Ca^{2+} activa a la CaMKII. De esta manera, durante la estimulación β-adrenérgica, la fosforilación de la fosfolamban se incrementa por las dos vías descritas. Este aumento de la fosforilación de la fosfolamban sería el principal mecanismo del efecto relajante de la estimulación β-adrenérgica sobre el corazón. Por otra parte, el aumento de la velocidad con que es recapturado el Ca^{2+} eleva el contenido de Ca^{2+} del RS. Esto produce un aumento de la liberación de Ca^{2+} del RS para la contracción a través del mecanismo de liberación de Ca^{2-} inducida por el Ca^{2+}. El grado de fosforilación de la fosfolamban regula entonces tanto la relajación como la contractilidad miocárdicas.

El músculo liso y el esquelético lento también expresan fosfolamban. La importancia de esta proteína en la regulación de la actividad de la Ca^{2+}-ATPasa y la velocidad de relajación en estos dos tipos de músculo es todavía poco conocida.

Papel de otros sistemas de membranas celulares en la relajación muscular y la homeostasis del Ca^{2+}. Aunque la relajación muscular es llevada a cabo principalmente por la actividad del RS, existen otros sistemas de membrana capaces de transportar Ca^{2+} que deben ser mencionados para tener un panorama completo de cómo se realiza la homeostasis del ion Ca^{2+} (fig. 4-24). Estos sistemas se encuentran a nivel de la membrana celular y son el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (al trabajar en su modo revertido) y la Ca^{2+}-ATPasa (bomba expulsora de Ca^{2+} de la membrana). Estos dos mecanismos constituyen la vía de salida de Ca^{2+} de la célula en reposo. Todo el Ca^{2+} que entra en la célula desde el espacio extracelular, tanto en el músculo cardíaco como en el liso, sale al mismo espacio a través de estos dos mecanismos. De esta manera la célula es capaz de mantener una baja concentración de Ca^{2+} intracelular e impedir la sobrecarga de los reservorios intracelulares. En el músculo cardíaco, el intercambiador Na^+/Ca^{2+}, por otra parte, no sólo actuaría sacando Ca^{2+} en reposo sino que competiría con la bomba de Ca^{2+} del RS para disminuir el Ca^{2+} citosólico durante la relajación. La Ca^{2+}-ATPasa del sarcolema es activada por interacción directa con la calmodulina.

Las mitocondrias poseen gran capacidad para acumular Ca^{2+}, pero su afinidad por éste es muy baja en relación con la del RS como para participar activamente en la recaptación de Ca^{2+} en condiciones fisiológicas. Sólo en condiciones de gran sobrecarga de Ca^{2+}, las mitocondrias podrían desempeñar un papel de mayor significación en la recaptación de Ca^{2+} y, por lo tanto, en la relajación muscular.

MECANICA MUSCULAR

La función principal del músculo es mecánica: producir fuerza y acortarse. El acortamiento del músculo ante una carga, a la cual levanta, genera la producción de trabajo.[9]

El estudio del comportamiento de los músculos en el animal intacto ha sido fundamental para la comprensión de distintos fenómenos como, por ejemplo, cómo se mueven las extremidades, cómo el útero expulsa el feto en el momento del parto, etc. Los estudios en el animal entero no son, sin embargo, adecuados para estudiar los mecanismos básicos de la contracción muscular. Las influencias nerviosas y hormonales necesarias para satisfacer los requerimientos funcionales del momento hacen que bajo estas circunstancias los músculos varíen su capacidad para generar fuerza y producir movimiento. Si queremos analizar al músculo y los mecanismos básicos de su contracción, debemos despojarlo de toda influencia de los procesos reguladores del organismo. El camino más sencillo es separar al músculo del animal. Un músculo aislado puede continuar funcionando durante horas y aun días en un medio adecuado que satisfaga sus necesidades nutritivas. Se puede afirmar que la mayor parte de nuestro conocimiento sobre fisiología muscular proviene de experimentos *in vitro* sobre músculos aislados.

Tipos de contracción muscular

Cuando los músculos se contraen naturalmente en el cuerpo, experimentan frecuentemente cambios simultáneos de longitud y tensión. Una primera etapa en el estudio de la mecánica muscular consistió en describir la relación entre estas dos variables. Clásicamente, en los experimentos en músculos aislados se mantuvo uno de los dos parámetros constante. Los músculos se estudiaron así en condiciones *isotónicas* o en condiciones *isométricas*.[10] Cuando un músculo se acorta al levantar una carga constante, y por lo tanto realiza una fuerza constante durante el acortamiento, la contracción es isotónica. Isométrica significa igual medida o longitud. En este tipo de contracción, el músculo desarrolla fuerza a longitud constante, es decir, sin acortarse. Existe otro tipo de contracción denominada *auxotónica*. En ella uno de los extremos del músculo está unido a un cuerpo elástico fijo. En este caso el músculo se acorta mientras hace fuerza, y estira a las estructuras elásticas a las que está unido. En la contracción auxotónica, el músculo disminuye su longitud a medida que aumenta la fuerza que realiza. Todos los procesos fisicoquímicos que estudiamos antes, y que producen la contracción muscular, son los mismos para los diferentes tipos de contracción. Cambian las condiciones externas impuestas al músculo, frente a las cuales éste tiene que contraerse. Los diferentes tipos de contracción están además estrechamente relacionados entre sí. Por ejemplo, y como se verá más adelante, un músculo puede acortarse isotónicamente al levantar cargas impuestas cada vez mayores. Si en un momento la carga que debe levantar es muy grande, superior a la máxima fuerza que puede realizar, desarrollará fuerza, pero no la suficiente para poder levantar la carga. Realizará entonces una contracción isométrica.

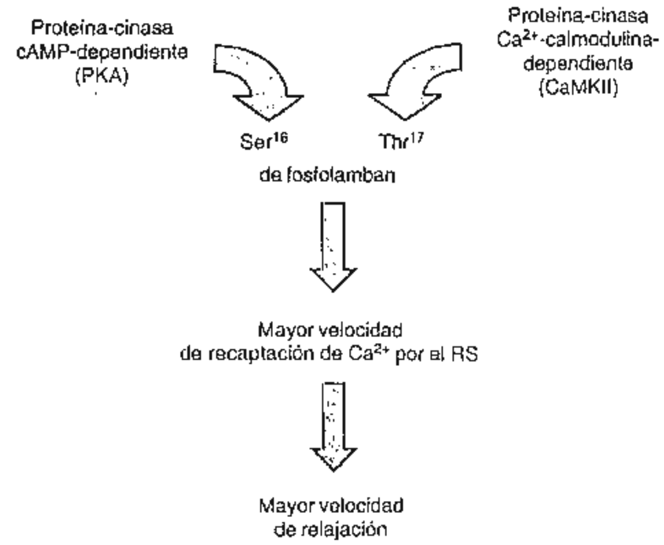

Proteína-cinasa cAMP-dependiente (PKA)
Proteína-cinasa Ca^{2+}-calmodulina-dependiente (CaMKII)
Ser^{16}
Thr^{17}
de fosfolamban
Mayor velocidad de recaptación de Ca^{2+} por el RS
Mayor velocidad de relajación

Fig. 4-37 Las dos vías de fosforilación de la fosfolamban en el músculo cardíaco.

Contracción isométrica. En la figura 4-27, *A* se mostró el método general por el que puede obtenerse una contracción isométrica en músculos aislados. Uno de los extremos del músculo se une a un soporte rígido y el otro a un *transductor* de fuerza. Antes de comenzar el experimento se estira el músculo, fijándose así la longitud a la que va a trabajar. Este estiramiento origina una tensión pasiva (el músculo se comporta como un cuerpo elástico) denominada tensión de reposo (TR). Para un estiramiento dado, la magnitud de la tensión de reposo es diferente y depende del tipo de músculo. La figura 4-27, *B* muestra ejemplos de contracciones isométricas en un músculo liso. La figura 4-28, de contracciones isométricas (simples o tetánicas) en un músculo esquelético. La figura 4-31 muestra contracciones isométricas en el músculo cardíaco a distintas longitudes iniciales.

Tensión (T) es la fuerza (F) que hace un músculo por unidad de superficie de sección de éste (A):

$$\boxed{T = F/A}$$

La fuerza se expresa en gramos, dinas o newtons, en tanto que la tensión en gramos, dinas o newtons por unidad de área

---

[9] Si aplicamos sobre un cuerpo una fuerza (F) tal que produce el desplazamiento (L) de aquél en el sentido de la fuerza aplicada, estamos realizando un trabajo (W) (W = FL).

[10] En las últimas décadas, los equipos para la detección y registro de la tensión y la longitud han evolucionado considerablemente. Los aparatos usados históricamente son todavía responsables, sin embargo, de gran parte del vocabulario utilizado en la mecánica muscular y son los que esquemáticamente describiremos en este capítulo.

(mm², cm², etc.). Si un músculo realiza 10 g de fuerza y su superficie de sección es de 2 mm², significa que es capaz de realizar 5 g por cada mm² de superficie de sección. Diremos entonces que el músculo realiza una tensión de 5 g/mm². En muchos casos nos referiremos a las propiedades contráctiles del músculo, empleando indistintamente los términos fuerza o tensión. Así, podemos decir que la fuerza aumenta o la tensión aumenta cuando el músculo se contrae y que la fuerza disminuye o la tensión disminuye cuando éste se relaja. No estamos explicitando unidades y ambos parámetros varían de igual manera, ya que uno resulta de dividir al otro por una constante (la superficie de sección del músculo). Cuando queremos referirnos cuantitativamente al comportamiento de un músculo, es esencial expresar el resultado por mm² o cm² de superficie de sección, es decir, en términos de tensión, y no equiparar los dos términos, fuerza y tensión. De otro modo, la comparación entre músculos diferentes carece de sentido, salvo en el caso excepcional de que los músculos que se comparan tengan la misma superficie de sección.

Modelos mecánicos de músculo. Estos modelos consisten, en esencia, en un número pequeño de componentes o elementos simples que simulan las propiedades de un sistema real —el músculo— más complejo y, por tanto, permiten comprender el comportamiento mecánico del músculo en reposo y durante la actividad. Los diferentes elementos que forman este tipo de modelos no necesariamente tienen que guardar relación directa con las estructuras reales del músculo. De todas maneras, mencionaremos aquí las posibles contrapartes estructurales de los distintos elementos en un intento de facilitar su comprensión. Distintos tipos de experimentos indican que el músculo se comporta, desde el punto de vista mecánico, como formado por tres elementos:

1) El *elemento contráctil* (EC). Este es el elemento que produce fuerza o se acorta activamente luego del estímulo. En reposo es, en cambio, libremente extensible. En otras palabras, no ofrece ninguna resistencia cuando se lo estira. Sus características fundamentales sólo pueden estudiarse, entonces, cuando el músculo está en actividad. La contraparte estructural del EC estaría constituida por las proteínas contráctiles que conforman los filamentos finos y gruesos. Como ya se vio (fig. 4-12), estos miofilamentos interactúan entre sí cuando aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ luego del estímulo. De esta interacción resulta la capacidad del músculo para producir fuerza o acortarse. En reposo, en cambio, no interactúan y, por lo tanto, al estirar al músculo se deslizan libremente unos sobre otros.

2) Distintos experimentos demuestran la existencia de un segundo elemento, denominado *elemento elástico en serie* (ES). Por ejemplo, si durante una contracción isométrica como la de la figura 4-38, *A*, en la que el músculo está fijo en sus dos extremos, uno de esos extremos se suelta, se libera y permite que el músculo se acorte, se produce inmediatamente un acortamiento brusco de éste, demasiado rápido como para que pueda ser atribuido al acortamiento activo del EC. Ocurre como si se hubiera soltado un resorte previamente estirado (fig. 4-38, *B*). A este acortamiento brusco le sigue uno más lento atribuido al acortamiento activo del EC. La primera fase de acortamiento del músculo se atribuye a la presencia de un elemento elástico ubicado a continuación, es decir, en serie con el EC. Este elemento elástico reside principalmente en los tendones en el caso del músculo esquelético. Existe además una elasticidad en serie que residiría en los mismos elementos productores de fuerza, los puentes transversales. La figura 4-38, *C* muestra un modelo de músculo de dos componentes: el EC en serie con el ES.

3) Por otra parte, el músculo en reposo se comporta como un cuerpo elástico. Al estirarlo, genera una fuerza pasiva o de reposo (tensión de reposo si la fuerza se expresa por unidad de área, fig. 4-39, *A*). Si se acepta que el EC sólo puede realizar fuerza durante el período de actividad y que en reposo es libremente extensible y no ofrece, por lo tanto, ninguna resistencia al estiramiento, ésta debe atribuirse a la presencia de un *elemento elástico en paralelo* (EP) con el sistema de dos componentes antes mencionado (ningún elemento elástico colocado en serie con el EC puede ofrecer resistencia cuando se estira el músculo, al ser el EC libremente extensible). El EP podría estar en paralelo con el EC y el ES o con el EC solamente (fig. 4-39, *A*, recuadro). En este último caso, el ES también contribuiría a la elasticidad del músculo en reposo. En la figura apare-

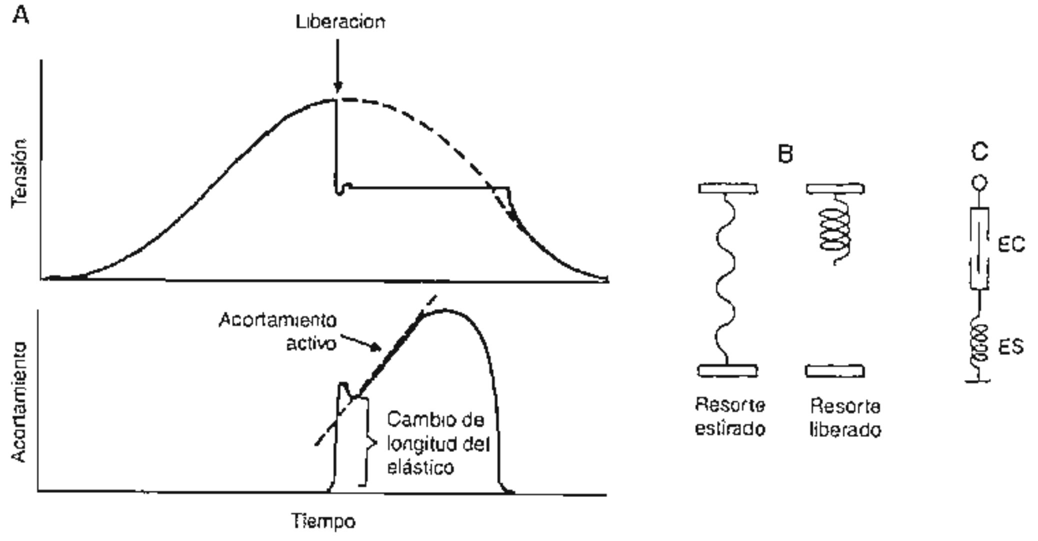


Fig. 4-38. *A*. Liberación de uno de los extremos del músculo en el pico de una contracción isométrica. La línea cortada en la contracción isométrica indica cómo hubiera sido el registro de tensión de no haberse liberado el músculo. Obsérvese que el acortamiento ocurre en dos fases con dos pendientes diferentes. *B*. Esquema que representa el estiramiento y la liberación de un resorte. *C*. Modelo simplificado de dos componentes propuesto para el músculo. *EC*, elemento contráctil; *ES*, elemento elástico en serie.

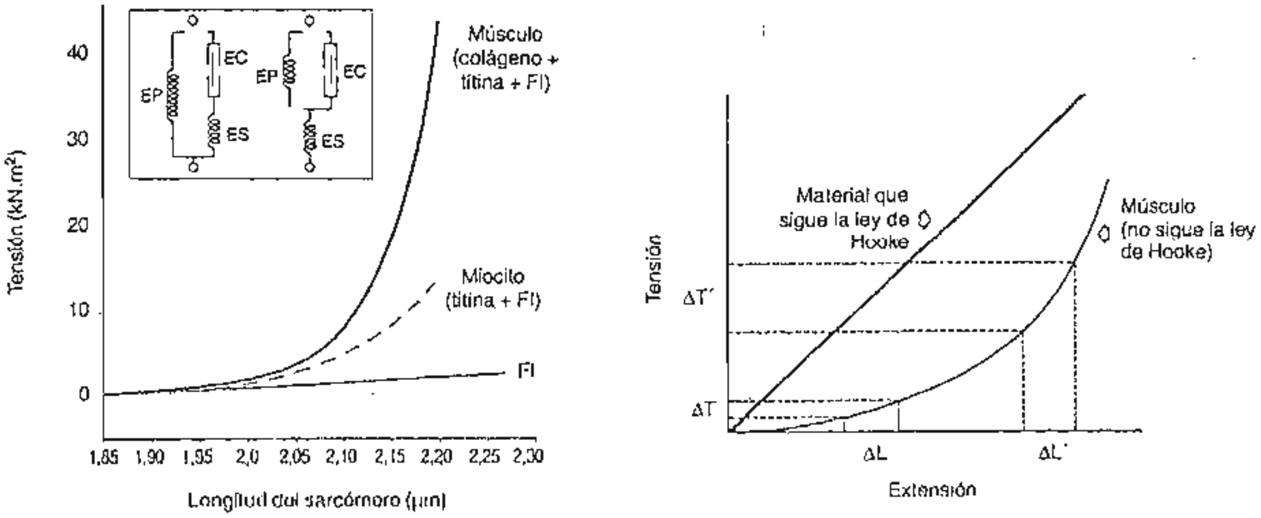


Fig. 4-39. *A.* Relación entre la longitud del sarcómero y la tensión pasiva en un músculo cardíaco. Por medios químicos se "disecó" la contribución relativa de los distintos elementos estructurales que contribuyen a la tensión de reposo. Cuando se eliminan las fibras de colágeno que se encuentran en el intersticio celular queda la tensión de reposo del miocito aislado. Esta es producida fundamentalmente por la titina, una proteína del sarcómero (véase fig 4-8), ya que su eliminación produce una tensión de reposo muy pequeña atribuida a los filamentos intermedios (*FI*). (Modificada de Granzier e Irving, Biophys. J. 68:1027-1044, 1995, con permiso de los autores.) En el recuadro aparecen dos modelos de músculo de tres componentes en los que un elemento elástico está en paralelo (*EP*), con el elemento contráctil (*EC*) y con el elemento elástico en serie (*ES*) o sólo con el EC. *B.* Curva tensión-extensión de un resorte (que sigue la ley de Hooke) y del músculo en reposo (no sigue la ley de Hooke).

cen "disecados" los distintos elementos estructurales del músculo que determinan la tensión de reposo.

La relación existente entre el estiramiento del músculo y la tensión necesaria para estirarlo es muy diferente de la que resulta al estirar un cuerpo elástico o resorte común (fig. 4-39, *B*). La línea gruesa de la figura muestra la relación entre tensión y estiramiento en un resorte común. Se ve que en este caso la relación es lineal. A iguales cambios en la tensión, ΔT, se producen iguales estiramientos, ΔL, independientemente del grado de estiramiento previo que tenga el resorte. Esta es la llamada ley de Hooke, que siguen los resortes comunes. La rigidez, es decir, el aumento de la tensión (ΔT) que hay que hacer para producir un estiramiento dado (ΔL), no cambia a todo lo largo del estiramiento del resorte. El músculo en reposo es un cuerpo elástico que no sigue la ley de Hooke. A medida que el músculo en reposo se estira, se vuelve más y más inextensible o, en otros términos, más y más rígido. La relación ΔT/ΔL es cada vez mayor. La curva representativa de la relación entre tensión de reposo y estiramiento del músculo se vuelve más y más empinada. Esto significa, como se indica en la figura, que cuando el músculo no está estirado, un aumento de la tensión relativamente pequeño (representado por ΔT) produce un estiramiento dado (ΔL). Pero a medida que el músculo se estira, se necesita una tensión mucho mayor (ΔT′) para lograr igual estiramiento (ΔL′) que el anterior.

Cuando se realizan experimentos para estudiar las propiedades mecánicas del músculo activo, se acostumbra a trabajar a longitudes del músculo en las que la tensión del músculo en reposo es cercana a cero. El músculo se comporta entonces como si estuviera formado únicamente por dos componentes, el EC y el ES.

¿Cómo se comportan estos dos componentes durante una contracción isométrica? En la parte inferior de la figura 4-40 aparece un registro de tensión isométrica y el de su primera derivada con respecto al tiempo (dT/dt). Este último registro indica la velocidad con que se desarrolla la tensión

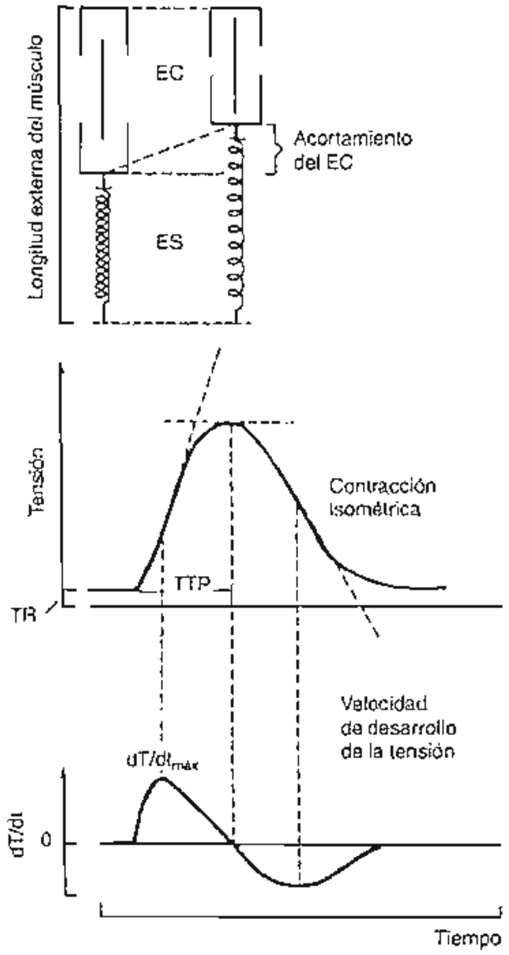


Fig. 4-40. Esquema del comportamiento del elemento contráctil (*EC*) y del elemento elástico en serie (*ES*) durante una contracción isométrica en un modelo de músculo de dos elementos. *TTP,* tiempo hasta la tensión pico; *dT/dt,* variación de la tensión con respecto al tiempo; $dT/dt_{máx}$, velocidad máxima de desarrollo de la tensión.

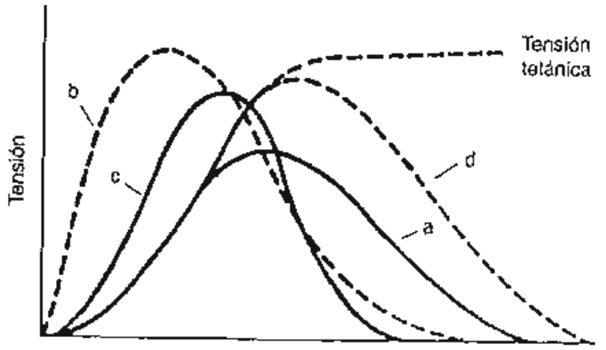


Fig. 4-41. Distintas contracciones isométricas. *a* representa una contracción simple. En *b* se esquematiza la contracción que se hubiera obtenido si el músculo no tuviese elemento elástico en serie (ES). En *c*, si la velocidad de acortamiento del elemento contráctil fuera mayor que en *a* o ES fuera más rígido; en *d*, si el músculo se contrajera durante un tiempo mayor que en *a*.

instante a instante. Su punto más alto ($dT/dt_{máx}$) coincide entonces con el punto de mayor pendiente de la curva de tensión (*línea entrecortada*), es decir, el punto en que la tensión se desarrolla más velozmente. Cuando la derivada pasa por cero, la velocidad con que se desarrolla la fuerza es cero. Este punto coincide con el de la máxima tensión o tensión pico (pendiente de la curva de tensión igual a cero).

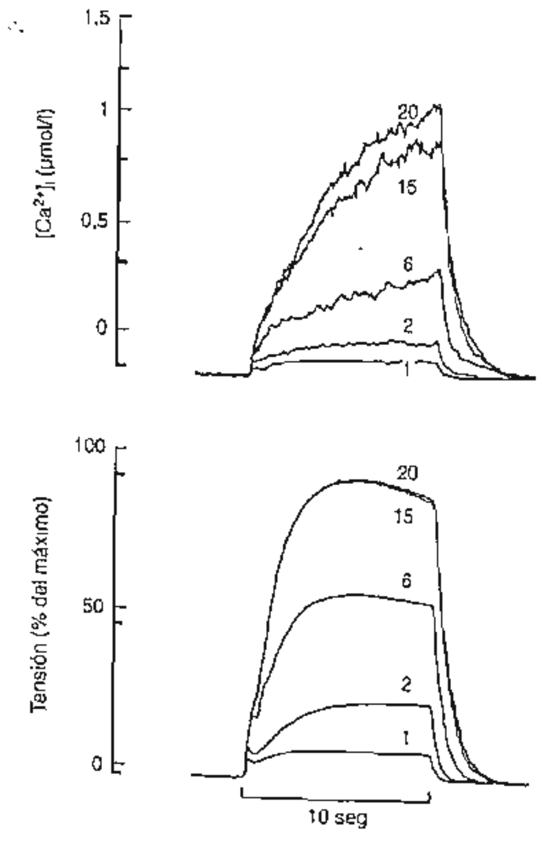


Fig. 4-42. Representación del aumento del Ca^{2+} intracelular y de la tensión en contracciones tetánicas obtenidas en el músculo cardíaco a concentraciones extracelulares de Ca^{2+} crecientes hasta la obtención de la fuerza máxima. Este tipo de contracción puede obtenerse experimentalmente en el músculo cardíaco estimulando el músculo a alta frecuencia (por ejemplo, 12 Hz) en presencia de rianodina, para anular funcionalmente el retículo sarcoplasmático.

Sobre el gráfico de tensión aparece marcado el tiempo hasta el pico de la tensión (TTP), que es el lapso que transcurre desde el comienzo de la contracción hasta el pico de ésta. En la parte superior de la figura aparece esquematizado el comportamiento de los elementos que conforman el modelo de músculo en dos momentos diferentes: antes del estímulo y en el pico de la contracción isométrica. Al estimular el músculo, el EC se activa y comienza a contraerse; se acorta así y estira al ES, hasta el momento en que sobreviene la relajación, en la que ocurre el proceso inverso. La contracción isométrica es entonces, en realidad, seudoisométrica. En consecuencia: 1) durante la contracción isométrica el músculo no realiza trabajo externo, ya que no se acorta externamente, pero el EC sí lo hace; se produce entonces trabajo interno; 2) la velocidad con que se desarrolla la tensión (dT/dt) depende, en cada momento, de las características de los dos elementos del músculo colocados en serie, el EC y el ES, es decir, de la velocidad con que se acorta el EC (derivada de la longitud con respecto al tiempo, dl/dt) y de las características de mayor o menor rigidez del ES, dadas por la variación de tensión que se produce al estirarlo (expresada en rigor por dT/dl, derivada de la tensión con respecto a la longitud). La fuerza que realiza el EC tarda en manifestarse, porque lo hace a través del ES que se va estirando. En otras palabras, el aumento de la tensión que ocurre en una contracción isométrica se produce más lentamente de lo que sucedería si no existiese el ES. Si éste fuera el caso, la tensión del músculo subiría muy rápidamente hasta alcanzar el valor máximo que el músculo puede desarrollar (comparar los registros *a* y *b* de la figura 4-41). Por otra parte, si el EC se acortara más rápidamente por influencia de cualquier intervención, sin cambios en el ES, también la velocidad con que se desarrolla la tensión sería mayor y la tensión alcanzada estaría más cerca de la máxima o tensión *tetánica*. Esto daría lugar, por ejemplo, al registro *c* de la figura 4-41, que también podría obtenerse si el ES fuera más rígido que en *a*.

La tensión pico en una contracción simple depende, además, de un tercer factor: el tiempo durante el cual se contrae el músculo (TTP). En el músculo esquelético, que puede tetanizarse, la tensión máxima se alcanza durante el tétanos. En el tétanos el músculo permanece "activado" durante todo el período que dura el "tren" de estímulos. Esto le da tiempo al EC para estirar al ES y llegar así a la tensión máxima. El tiempo durante el cual el músculo desarrolla tensión activamente en una contracción simple no dura en cambio lo suficiente para que el músculo alcance la tensión máxima. El calcio liberado, que activa al músculo, es vuelto a secuestrar por el retículo sarcoplasmático y se produce la relajación. Si el TTP fuera mayor (registro *d* de la figura 4-41), aun sin aumentar la velocidad con que desarrolla la tensión, el EC tendría también más tiempo para estirar al ES y alcanzar una tensión más cercana a la máxima antes que ocurriera la relajación.

La contracción isométrica es, como se ve, un fenómeno complejo que depende de la interacción de los factores antes mencionados. De todos los parámetros estudiados, la $dT/dt_{máx}$ es la que nos permite conocer más directamente lo que ocurre a nivel del EC. A pesar de eso, sigue siendo una manera indirecta de evaluación del EC, ya que $dT/dt_{máx}$ depende además, como se vio, de las características del ES. La tensión tetánica, en cambio, es una medida mecánica directa de la capacidad del EC para generar fuerza. Existen maniobras experimentales que han hecho posible la "tetanización" del músculo cardíaco. De esta manera se han podido cuantificar en un preparado intacto (a diferencia del preparado sin membrana, fig. 4-14) las fuerzas desarrolladas por los miofilamentos (elemento contráctil) a diferentes concentraciones de Ca^{2+} hasta alcanzar la máxima fuerza desarrollada (fig. 4-42).

La curva tensión-longitud del músculo en actividad y la teoría del deslizamiento de los filamentos. Estudios realizados en fibras esqueléticas aisladas en que se midió, para cada longitud de la fibra, la correspondiente longitud del sarcómero permitieron conocer las bases ultraestructurales de gran parte de la relación tensión-longitud (fig. 4-43). Teniendo en cuenta las longitudes de los filamentos de actina y miosina y la longitud del sarcómero, para cada estiramiento se puede conocer el grado de superposición entre los filamentos finos y gruesos para cada longitud del sarcómero. Esto es lo que aparece ilustrado en la parte superior de la figura. En *A*, la tensión desarrollada activamente es cero, coincidiendo con un grado de estiramiento del sarcómero en el que la zona de superposición entre los filamentos finos y gruesos es nula. Desde *A* a *B*, la tensión desarrollada aumenta con el acortamiento del sarcómero y proporcionalmente al grado de superposición de los filamentos finos con la zona del filamento de miosina provista de puentes transversales. Desde *B* a *C* la tensión desarrollada permanece constante. Los filamentos se han deslizado aún más, pero el grado de superposición de los filamentos finos con la parte de la miosina dotada de puentes transversales sigue siendo el mismo que en *B*, ya que la zona central del filamento grueso es una zona "desnuda", desprovista de puentes (véanse figs. 4-3, 4-4 y 4-5). Entre *B* y *C* se encuentra la zona con mayor grado de superposición efectiva entre los filamentos finos y gruesos. A partir de *C*, el choque y la superposición de los filamentos de actina entre sí (dado que la longitud del sarcómero es menor que la suma de las longitudes de los filamentos de actina de cada lado) podría explicar que la proporción de puentes transversales de la miosina en contacto con los sitios activos de la actina disminuya, con lo que disminuiría además la tensión desarrollada (*C* a *D*). La caída de la tensión desarrollada que ocurre a partir de 1,65 µm, que corresponde a la suma de las longitudes del filamento grueso y de las bandas Z, ha sido explicada por diferentes hechos estructurales, como la flexión de los filamentos finos que se encuentran con los filamentos finos de la otra mitad del sarcómero o el choque de los filamentos gruesos con las ban-

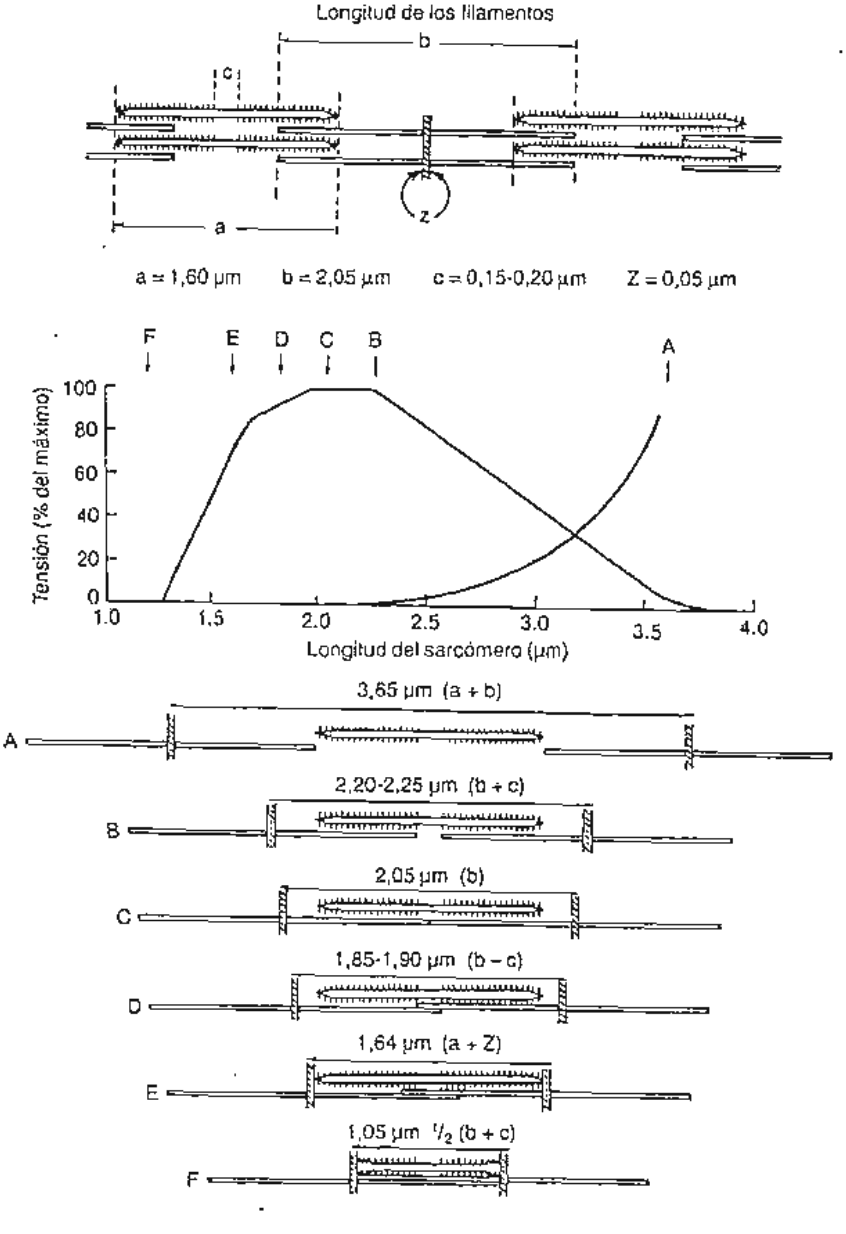


Fig. 4-43. Curva tensión-longitud del sarcómero obtenida en una fibra muscular esquelética aislada. Las letras y flechas indican puntos críticos en la superposición de los miofilamentos, tal como aparecen en la parte inferior de la figura. En la parte superior se indica la longitud de los filamentos. Se representa además la curva tensión-longitud de reposo. (Modificada de Gordon, A.; Huxley, A. F. y Julian, F. J. Physiol. (Lond.) 184: 170, 1966.)

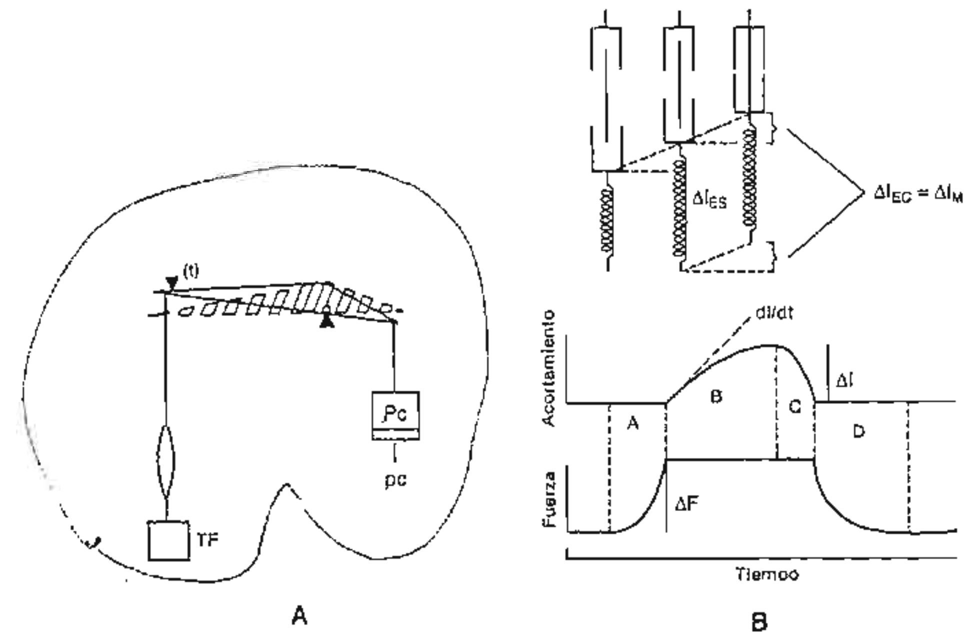


Fig. 4-44. *A*. Esquema del montaje *in vitro* de un preparado muscular para que se contraiga en condiciones isotónicas. *Pc*, poscarga; *pc*, precarga; *t*, tope; *TF*, transductor de fuerza. *B*. Distintas fases de la contracción isotónica a poscarga. El músculo realiza fuerza (ΔF) hasta igualar el peso de la carga que tiene que levantar. A partir de ese momento comienza a acortarse levantando esa carga, que es constante durante todo el período de acortamiento. Sobre el gráfico de acortamiento se ha marcado la tangente de la curva en el punto de mayor pendiente (*dl/dt*), cuyo valor indica la máxima velocidad con que el músculo puede acortarse frente a esa carga. En la parte superior aparece esquematizado el comportamiento del elemento contráctil (EC) y el elemento elástico (ES) del músculo durante una contracción isotónica a poscarga. Δ*l* significa la cantidad que se acortó el músculo o el EC, o que se alargó el ES. Como se ve, a partir del momento en que el músculo comienza a acortarse, el acortamiento del músculo y la velocidad con que se acorta corresponden a los del EC.

das Z. Actualmente, sin embargo, se sabe que en la parte ascendente de la curva tensión-longitud del músculo intervienen otros factores, como los cambios de la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} o las variaciones del Ca^{2+} intracelular. Un aumento de la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} es el principal mecanismo del incremento de la tensión que ocurre en el músculo cardíaco en la rama ascendente de la curva tensión-longitud, en que normalmente trabaja el corazón (ley de Frank Starling del corazón, fig. 4-32). Este cambio de la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} con la longitud es más pronunciado en el músculo cardíaco y esquelético lento que en el esquelético rápido.

La conclusión más importante que surge del estudio de la relación tensión-longitud es que la generación de fuerza es directamente proporcional al grado de superposición de los miofilamentos a partir de longitudes del sarcómero correspondientes a la máxima superposición. La inferencia más obvia que puede extraerse de esta conclusión es que en el músculo la fuerza es generada realmente entre los filamentos de actina y miosina, en la zona de superposición de éstos, a través de la interacción de los puentes transversales de la miosina con la actina, tal como lo establece la teoría del deslizamiento de los filamentos.

La figura 4-43 muestra además el aumento de la tensión de reposo que ocurre al aumentar la longitud de la fibra muscular. A la longitud del sarcómero entre 2,0 y 2,2 µm, a la que se obtiene la máxima tensión desarrollada, la tensión de reposo en el músculo esquelético es apenas perceptible. La tensión de reposo que produce el miocito cardíaco a esa longitud del sarcómero es mayor (fig. 4-39, *A*). Esa diferencia se debe fundamentalmente a las diferentes características de la titina en los dos tipos de músculo.

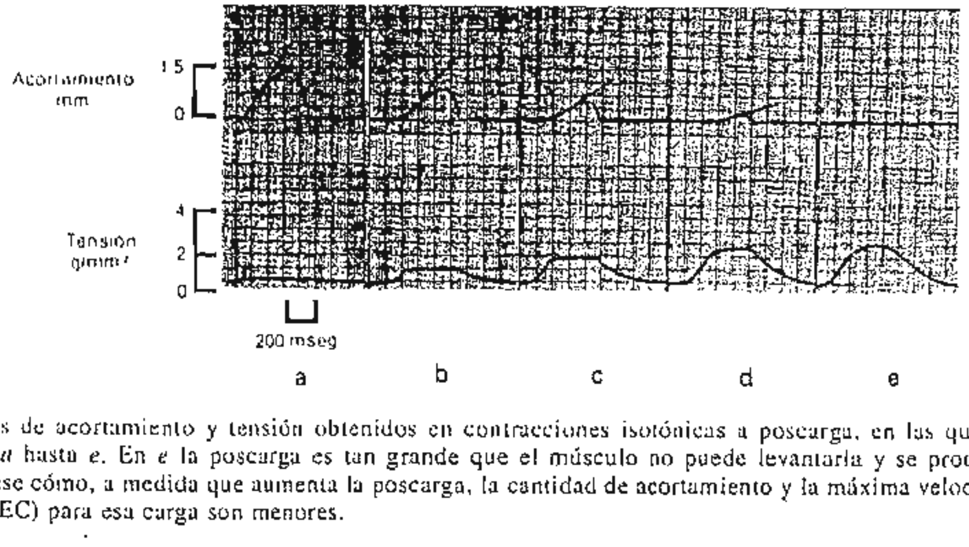


Fig. 4-45. Registros de acortamiento y tensión obtenidos en contracciones isotónicas a poscarga, en las que la poscarga ha ido aumentando desde *a* hasta *e*. En *e* la poscarga es tan grande que el músculo no puede levantarla y se produce una contracción isométrica. Obsérvese cómo, a medida que aumenta la poscarga, la cantidad de acortamiento y la máxima velocidad de acortamiento del músculo (y del EC) para esa carga son menores.

La contracción isotónica. Como ya se mencionó, cuando el músculo se acorta para levantar una carga constante, el tipo de contracción se denomina isotónica. Las características de este tipo de contracción pueden estudiarse en un músculo aislado si se coloca al preparado en las condiciones que muestra la figura 4-44, *A*. Un extremo del músculo se fija al extremo libre de una palanca móvil. El otro extremo permanece fijo a un *transductor* de fuerza. Los movimientos de la palanca son captados por un *transductor* de desplazamiento acoplado a ella. Se fija la longitud del músculo a la cual se realizará el experimento colocando un pequeño peso o carga, denominado *precarga*, en el otro extremo de la palanca. Esta eleva el extremo libre de la palanca y estira el músculo. Se fija esa nueva posición de la palanca mediante un tope (*t*) colocado en su parte anterosuperior. Cualquier peso o carga (*poscarga*) que se agregue ahora a la precarga no podrá ser "sentido" por el músculo y no tendrá ninguna influencia sobre su longitud de reposo. A este tipo de contracción isotónica se la denomina *contracción isotónica a poscarga*. Al estimular el músculo, éste comienza a desarrollar fuerza en condiciones isométricas (*fase A*, fig. 4-44, *B*). Cuando el músculo desarrolla una fuerza suficiente para levantar la carga que se encuentra del otro lado de la palanca, comienza el acortamiento isotónico, durante el cual la carga permanece constante (*fase B*). Cuando la contracción finaliza, el músculo empieza a relajarse. Primero se alarga hasta su longitud inicial (*fase C*) y luego la fuerza desciende a cero, como al final de la contracción isométrica (*fase D*). En la parte superior de la figura se muestra cómo se comportan el elemento contráctil y el elástico en serie en el transcurso de esta contracción. En la fase *A*, a medida que se desarrolla la fuerza isométricamente, el EC se acorta y estira al ES. En *B* el músculo se acorta frente a una carga constante, lo que significa que la longitud del ES permanecerá también constante. El grado de acortamiento del músculo y la velocidad con que lo hace indicarán cuánto se acortó y la velocidad con que lo hizo el EC. De esta manera, estudiando al músculo en una contracción isotónica a poscarga, se pueden obtener las propiedades de acortamiento del EC, independientemente de las del ES. Si repetimos el experimento anterior con diferentes poscargas, obtendremos los resultados que aparecen en la figura 4-45. A medida que la poscarga es mayor —desde *a* hasta *e*— se observa lo siguiente: 1) el tiempo durante el cual se contrae el músculo isométricamente es mayor; 2) la cantidad de acortamiento del músculo (realmente del EC) es menor; si eventualmente la carga frente a la que tiene que acortarse un músculo fuera tan grande que no la puede levantar, éste no se acortaría y se produciría una contracción isométrica; 3) la velocidad máxima con la que el músculo, y por lo tanto el EC, se acorta frente a cada carga también es menor. Esto se puede observar en los registros de acortamiento de la figura 4-45. La máxima velocidad de acortamiento para cada carga aparece señalada por el trazado de la tangente al punto de mayor pendiente de la curva (dl/dt). Si se grafica esta máxima velocidad de acortamiento del EC en función de la carga, se obtiene una relación inversa entre ambas, que constituye la denominada *relación fuerza-velocidad* (fig. 4-46, *A*) descrita por A. V. Hill para el músculo esquelético. Esta curva refleja el comportamiento característico del elemento contráctil: cuanto mayor es la fuerza que tiene que levantar, menos velozmente la levanta. La figura 4-46, *B* muestra además cómo disminuye el grado de acortamiento del músculo a medida que aumenta la carga que tiene que levantar. Estas propiedades se comprueban en la experiencia de todos los días. Se puede levantar alto y muy rápidamente el lápiz que se tiene en la mano, a menor altura y menos rápidamente el libro con el que se está estudiando, y muy poco y muy lentamente, si es que se puede, el escritorio sobre el que se está apoyado. Si éste no se puede levantar, significa que su peso supera la fuerza que pueden realizar nuestros músculos y entonces éstos harán una contracción isométrica. En la figura 4-46, *A* aparecen señalados dos puntos de la curva, uno de ellos es P_0. Este es, para el músculo cardíaco, la fuerza isométrica desarrollada por el músculo a una longitud inicial dada (fig. 4-45, *e*). En ese punto la velocidad de acortamiento es cero. Para el músculo esquelético, P_0 es la tensión tetánica y coincide entonces con la máxima fuerza que el músculo desarrolla a una lon-

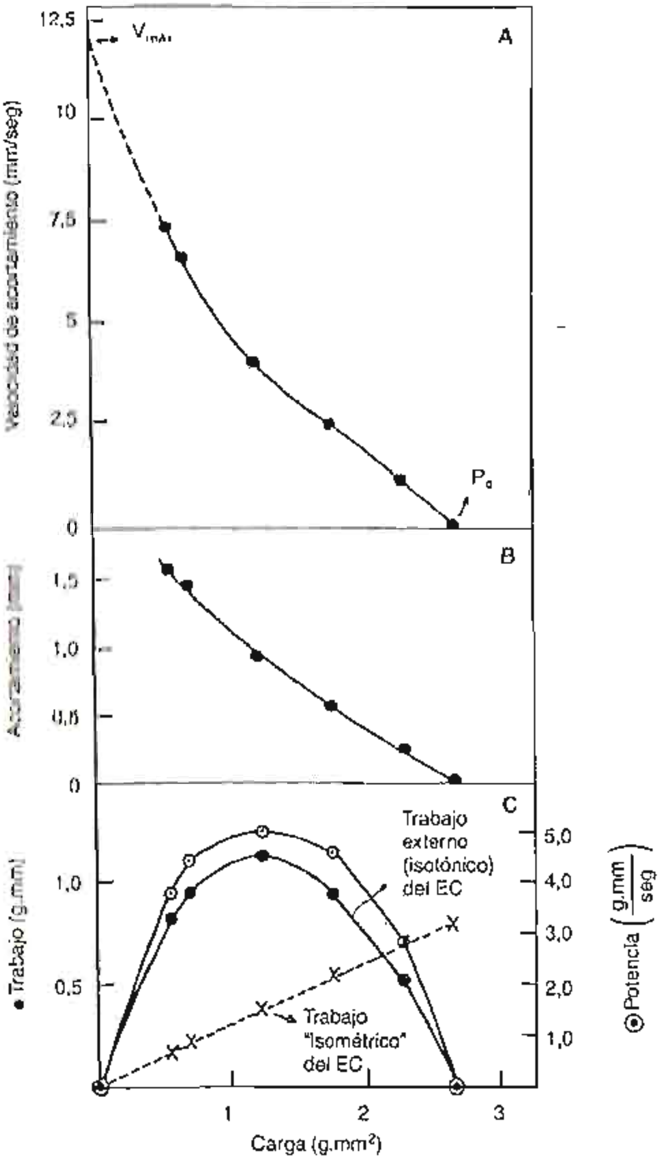


Fig. 4-46. *A*. Curva fuerza-velocidad construida a partir del experimento mostrado en la figura 4-45. A medida que la carga es mayor, la velocidad con que el EC se acorta es menor. Se señalan dos puntos de la curva: $V_{máx}$, que es la velocidad de acortamiento del elemento contráctil cuando la carga es cero, y P_0, que es la máxima tensión desarrollada isométricamente. *B*. Acortamiento; y *C*, trabajo externo realizado por el EC y potencia en función de la carga. En *C* aparece, además, el trabajo *interno* o *isométrico* del EC, que es directamente proporcional a la carga.

gitud inicial dada. Esta fuerza está determinada, como se vio anteriormente, por el número de puentes transversales unidos a los sitios activos de la actina. El otro punto señalado en la curva es $V_{máx}$, la velocidad que desarrolla el EC a carga cero, es decir, cuando se acorta sin levantar ninguna carga. $V_{máx}$ no puede obtenerse experimentalmente, ya que siempre es necesaria la precarga para fijar la longitud inicial del músculo. Sólo puede obtenerse extrapolando la curva (*línea cortada*) al eje de las ordenadas. Como la relación fuerza-velocidad sigue una función hiperbólica en el músculo esquelético, la extrapolación a carga cero se hace siguiendo dicha función. El mismo tipo de extrapolación se ha usado para el músculo liso y cardíaco. Sin embargo, la hiperbolicidad de esta relación, por lo menos para el músculo cardíaco, ha sido seriamente cuestionada.

$V_{máx}$ refleja la velocidad con que los filamentos de actina y miosina pueden deslizarse uno sobre otro, libremente, sin carga. Cuanto más rápidamente los puentes transversales desdoblen el ATP al interactuar con la actina, mayor será la velocidad con que se produce el deslizamiento de los miofilamentos.

La actividad ATPasa de la miosina se correlaciona muy bien con la velocidad máxima de acortamiento del músculo: a mayor actividad ATPasa, mayor velocidad máxima de acortamiento del músculo. Estudios realizados en distintos tipos de músculos lisos indican que tanto $V_{máx}$ como la velocidad de desdoblamiento del ATP son 100 a 1.000 veces menores que en el músculo estriado. Por esta razón el músculo liso está especializado para contracciones sostenidas y prolongadas sin fatiga y con poco gasto de energía. P_o, aunque muy variable en los distintos tipos de músculo liso, puede llegar a ser tan grande o mayor que la del músculo esquelético, y por ende es mayor la carga que aquéllos pueden soportar durante períodos largos. La energía consumida en este proceso, medida por el consumo de O_2, es menor que la del músculo esquelético por un factor de 100 a 500.

De lo dicho se deduce que, aunque existan diferencias cuantitativas entre los valores de $V_{máx}$ y P_o entre el músculo estriado y el liso, la mayor parte de los estudios revela que la carga determina la velocidad de acortamiento de manera similar en ambos tipos de músculo. Esta similitud indica mecanismos básicos de transducción químicomecánica semejantes a nivel de sus proteínas contráctiles.

Trabajo y potencia

El *trabajo externo* realizado por el músculo, que es igual al producto de la carga que levanta por la longitud que se acorta al levantarla, es cero en los dos extremos de la relación fuerza-velocidad: en $V_{máx}$, cuando la fuerza que se opone al acortamiento es cero (acortamiento sin carga), y en P_o, cuando el músculo no se acorta, es decir, hace la máxima fuerza. Lo mismo ocurre con la *potencia* (P), que resulta de dividir el trabajo (W) realizado por el músculo por el tiempo en que lo realizó (Δt):

$$\boxed{P = \frac{W}{\Delta t}}$$

donde W = F × ΔL; F, fuerza, y ΔL, espacio recorrido. P puede entonces escribirse:

$$P = \frac{F \times \Delta L}{\Delta t}$$

Pero ΔL/Δt es velocidad (v). De donde:

$$\boxed{P = \frac{F \times \Delta L}{\Delta t} = F \times v}$$

A valores intermedios de carga, el trabajo y la potencia resultan de la interacción de sus dos determinantes que cambian en sentido inverso con la carga: a mayor carga, menor acortamiento y menor velocidad de acortamiento. A consecuencia de esto se obtienen curvas del tipo de las de la figura 4-46, *C*. El trabajo y la potencia suben hasta un óptimo, que se obtiene aproximadamente cuando la carga tiene un valor que equivale a un tercio o a la mitad de P_o, para luego descender.

Durante el período isométrico de una contracción isotónica a poscarga, el EC se acorta y estira al ES (fig. 4-44). La cantidad de acortamiento *interno* del EC durante la contracción isométrica para cada una de las cargas puede saberse si se conocen las características del ES, es decir, cómo varía la longitud del ES para cada carga. Esta relación puede determinarse experimentalmente y a partir de ella establecer cuánto se acorta el EC para cada carga y cuál es el trabajo *interno* o isométrico que éste realiza. El cálculo efectuado de esta manera indica que el trabajo *interno* del EC aumenta en forma directamente proporcional a la carga, como se muestra en la figura 4-46, *C* (*línea cortada*). Para cada carga, el trabajo total del EC es la suma del trabajo *interno* o isométrico y del trabajo *externo* o isotónico.

BIBLIOGRAFIA

Allen, B. G. and Walsh, M. P.: The biochemical basis of the regulation of smooth-muscle contraction. TIBS 19:362-368, 1994.

Berridge, M. J.: Elementary and global aspects of calcium signalling. J. Physiol. 499:291-306, 1997.

Brenner, B.: Changes in calcium sensitivity at the cross-bridge level. In Lee, J. A. and Allen, D. G. (eds.): Modulation of Cardiac Calcium Sensitivity. A New Approach to Increasing the Strength of the Heart. Oxford University Press, 1993, pp. 197-212.

Fabiato, A.: Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. Am. J. Physiol. 245 (Cell Physiol. 14): C1, 1983.

Franzini-Armstrong, C. and Protasi, F.: Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions. Physiol. Rev. 77:699-729, 1997.

Fuchs, F.: Mechanical modulation of the Ca^{2+} regulatory protein complex in cardiac muscle. NIPS 10:6-12, 1995.

Granzier, H. L., and Irving, T.: Passive tension in cardiac muscle: Contribution of collagen, titin, microtubules and intermediate filaments. Biophys. J. 68:1027-1044, 1995.

Hill, A. V.: The heat of shortening and the dynamic constant of muscle. Proc. Roy. Soc. B. 126:136, 1938.

Horowitz, A.; Menice, C. B.; Laporte, R.; Morgan, K. G.: Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol. Rev. 76:967-1003, 1996.

Huxley, A.F.; Niedergerke, R.: Interference mycroscopy of living muscle fibres. Nature 173:971-973, 1954.

Huxley, H. E.; Hanson, J.: Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their ultrastructural interpretation. Nature 173:973-976, 1954.

Jewell, B. R.; Wilkie, D. R.: Analysis of the mechanical component in frog's striated muscle. J. Physiol. 143:515, 1958.

Katz, A.; Tada, M.; Kirchberger, M. A.: Control of calcium transport in the myocardium by the cyclic AMP-protein kinase system. Adv. Cyclic Nucleotide Res. 5:453-472, 1975.

Katz, A. M.: Physiology of the Heart. Raven Press, New York, 1992.

Kentish, J. C.; Wrzosek, A.: Changes in force and cytosolic Ca^{2+} concentration after length changes in isolated rat ventricular trabeculae. J. Physiol. 506:431-444, 1998.

Klein, M. G.; Cheng, H.; Santana, L. F.; Jiang, Y. H.; Lederer, W. J.;

SECCION II – SANGRE E INMUNIDAD

5

Fisiología de la sangre

Carlos E. Bozzini

www.el12cirujano.blogspot.com

Todas las células del organismo necesitan del aporte continuo de oxígeno y sustancias nutritivas para cumplir con los fenómenos vitales que les son característicos. Necesitan, además, poder liberarse de sus productos de desecho metabólico. Todas las células, con excepción de las sanguíneas, se encuentran sumergidas en aquella porción del medio interno conocida con el nombre de *líquido intersticial*. Este constituye el medio externo inmediato para cada célula, con el que realiza un activo intercambio: obtiene de él el oxígeno y las sustancias nutritivas y cede a él sus productos de desecho. Para que el líquido intersticial pueda efectuar tales funciones, brindar sustancias a las células y liberarlas de sus excretas, es necesario que, a su vez, reciba a las primeras y pueda liberarse de las segundas. Para satisfacer estas necesidades, el líquido intersticial se encuentra en íntimo contacto con la *sangre* a través de los capilares sanguíneos del sistema aórtico, del que recibe continuamente oxígeno y alimentos y al que cede los productos de desecho metabólico.

La sangre está formada por varios tipos diferentes de células suspendidas en una fase líquida, llamada *plasma*. Este es uno de los líquidos constituyentes del *líquido extracelular* o *medio interno*, y puede ser definido como la porción del medio interno confinada anatómicamente en el aparato cardiovascular.

La sangre constituye el principal sistema de transporte del cuerpo, de modo que todas las funciones que se le han atribuido son enteramente dependientes de su circulación. Por lo tanto, las funciones de la sangre están estrechamente ligadas a las del aparato circulatorio: éste se encarga de crear la energía necesaria para que la sangre circule y sea así distribuida por todo el organismo. Debe comprenderse, entonces, que el aparato circulatorio (continente) y la sangre (contenido) constituyen una unidad: el primero no tiene razón de ser si está vacío, la segunda no cumple ninguna función separada de aquél.

Debido a la función de transporte que tiene la sangre, participa en forma directa o indirecta en todas las funciones del cuerpo. Pueden ser consideradas así: 1) *función respiratoria:* la sangre transporta los gases respiratorios, oxígeno y dióxido de carbono, entre los capilares de la circulación pulmonar —donde se equilibran con los gases contenidos en el aire que llena los alvéolos pulmonares— y los capilares del sistema aórtico —donde tales gases se equilibran con los presentes en el liquido intersticial—; 2) *función nutritiva:* la sangre transporta los nutrientes necesarios para la vida celular, que obtiene a nivel del aparato digestivo o de los órganos de reserva y que cede al líquido intersticial; 3) *función excretora:* la sangre transporta las sustancias de desecho metabólico que deben ser eliminadas del organismo hacia los órganos de excreción, aunque no interviene directamente en su eliminación; 4) *función inmunitaria:* la sangre transporta células especializadas y sustancias químicas llamadas anticuerpos, que forman parte del sistema de defensa del organismo contra la invasión de agentes extraños; 5) *función de correlación humoral:* la sangre transporta hormonas que, desde sus sitios de producción en las células endocrinas, deben llegar a otras células para influir en sus acciones; 6) *función de regulación térmica:* la sangre, por su rápida circulación, distribuye el calor y tiende a igualar las temperaturas de las distintas partes del cuerpo; además, cuando sea necesario, contribuye a la pérdida de calor desde la superficie corporal, y 7) *función amortiguadora del pH:* la sangre posee importantes sistemas amortiguadores del pH que contribuyen a mantener constante la concentración de hidrogeniones en los líquidos corporales.

VOLEMIA

El volumen total de sangre que posee un individuo recibe el nombre de *volemia*, la cual puede determinarse con relativa facilidad aplicando el *método de dilución*. Dado que la sangre está constituida por dos fracciones, *células sanguíneas* y *plasma*, la volemia representa la suma del volumen que ocupan las células —*volemia globular*— y del volumen que ocupa el plasma —*volemia plasmática*—. Puesto que la cantidad de eritrocitos circulantes es muy superior a la de las demás células sanguíneas, el término volemia globular hace referencia a la volemia globular roja o *masa roja circulante*.

La medición más exacta de la volemia por el método de dilución se obtiene cuando se determinan separadamente la volemia globular (empleando eritrocitos marcados con ^{51}Cr o ^{32}P) y la volemia plasmática (empleando seroalbúmina yodada con ^{131}I [RISA]) y luego se suman ambos valores.

La volemia guarda cierta relación con el peso corporal del sujeto; los individuos más grandes, por lo general, poseen más sangre que los individuos pequeños. Por esta razón es común expresar los valores de la volemia en ml/kg de peso corporal, lo que permite efectuar comparaciones entre los diversos individuos. Los valores promedio para varones y mujeres adultos se muestran en la tabla 5-1.

La volemia, sin embargo, y en especial la volemia globular, es más una función de la *masa magra* del individuo que del peso corporal. La masa magra representa la masa corporal menos el líquido extracelular, los depósitos gra-

Tabla 5-1. Valores promedio de la volemia en el ser humano determinada mediante el método de dilución

	Volemia globular (ml/kg de peso corporal)	*Volemia plasmática (ml/kg de peso corporal)*	*Volemia total (ml/kg de peso corporal)*
Varón	30,5	43,5	74,0
Mujer	23,5	43,5	67,0

sos y las sales óseas. Muldowney, estudiando 22 individuos de ambos sexos cuyo contenido de grasa oscilaba entre 5 y 50% del peso corporal, observó que la masa roja circulante estaba relacionada con la masa magra y no con el peso corporal (correlación = 0,95). Una correlación similar (r = 0,96) fue encontrada por Bozzini y col. en la rata. Este hecho no debe sorprender. La masa magra representa el principal tejido que consume oxígeno en el cuerpo. Como la función primaria de los eritrocitos es el transporte de este gas, teóricamente debería existir una estrecha correlación entre el vehículo transportador de oxígeno y la demanda del gas. Si los valores de la volemia globular son expresados en función de la masa magra, hay tendencia a que desaparezca la diferencia sexual que se observa al expresar los resultados en función del peso corporal, debido a que el varón posee mayor masa magra que la mujer. La grasa es un tejido bastante avascular, por lo que proporciona peso, pero no sangre. Este hecho reviste importancia en los individuos obesos, en los que la medida del volumen sanguíneo es mejor expresarla en ml/kg de masa magra o ml/m^2 de superficie corporal.

En la práctica, el volumen de la masa roja circulante rara vez se mide en forma directa, sino que se la estima a partir de la concentración de hemoglobina o el hematócrito. Por fortuna, ambos brindan una buena estimación de su tamaño en la mayoría de las anemias y en las policitemias moderadas. En las policitemias severas, sin embargo, su volumen es subestimado.

El volumen sanguíneo tiende a mantenerse constante y se ajusta con rapidez cuando se administran líquidos por vía oral o parenteral. En las transfusiones de sangre, los aumentos de la volemia son transitorios en el individuo normal, pues los componentes líquidos de la sangre inyectada se eliminan con rapidez a través de los tejidos y riñones.

Cuando la volemia es inferior a los valores normales, se habla de *hipovolemia;* cuando es mayor, de *hipervolemia*. El término *normovolemia* sugiere la presencia de un valor normal de volemia. Normovolemia, hipovolemia e hipervolemia pueden, a su vez, ser *normocitémicas, oligocitémicas* o *policitémicas* de acuerdo con el valor de la volemia globular. Durante el embarazo el volumen plasmático puede aumentar hasta un 40%, lo que explica la anemia fisiológica característica de este estado. En los casos de hemorragia el volumen sanguíneo total disminuye, pero la cantidad de plasma se restablece pronto por el aporte de líquido proveniente de los tejidos. En la mayoría de las anemias el volumen sanguíneo total está poco disminuido, ya que el descenso del volumen de eritrocitos es compensado por un mayor volumen plasmático. En general, con valores de hematócrito (véase más adelante) entre 20 y 50%, pero no fuera de esos límites, existe una correlación bastante estrecha entre el hematócrito y la masa roja circulante.

COMPOSICION Y FRACCIONES DE LA SANGRE

La sangre es un líquido complejo en el que están suspendidos diversos tipos celulares. Su peso específico varía entre 1,050 y 1,060 y su viscosidad es 5 a 6 veces superior a la del agua, en relación con la concentración de eritrocitos, el tipo celular más abundante. Por lo común, el movimiento constante de la sangre mantiene a las células suficientemente dispersas en el plasma, pero si se deja reposar una muestra de sangre evitando que coagule mediante el agregado de algún anticoagulante, los elementos celulares se depositan en el fondo del recipiente (por su mayor peso específico) y se separan así del elemento líquido. Este proceso puede acelerarse mediante centrifugación. El líquido recibe el nombre de *plasma* y contiene un amplio espectro de proteínas, sustancias orgánicas e inorgánicas, hormonas, anticuerpos y otros componentes. La composición del plasma debe consultarse en los textos de bioquímica y no será considerada aquí.

Si se permite la coagulación de la sangre, el coágulo formado se retrae al cabo de cierto tiempo y exuda un líquido llamado *suero*. La composición del suero es similar a la del plasma sanguíneo, con la diferencia de que no posee fibrinógeno y otros factores que han sido consumidos durante el proceso de coagulación. El suero fresco contiene *trombina*, enzima que no se encuentra en el plasma.

Constituye un hecho común clasificar a las células sanguíneas maduras en tres clases: *eritrocitos, leucocitos* y *plaquetas*. Y es común también subdividir a los leucocitos en *neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos* y *monocitos*. Todas estas clases y subclases celulares presentan tres rasgos característicos: 1) la mayoría de las células dentro de cada clase son células maduras y usualmente muy diferenciadas; 2) la mayoría de las células maduras posee una vida media corta, de semanas o días; 3) con excepción de los linfocitos, todas las células sanguíneas maduras son incapaces de realizar actividad proliferativa, es decir, han perdido la capacidad de efectuar mitosis.

La limitada vida media de las células sanguíneas maduras y su incapacidad de efectuar mitosis hacen necesaria la existencia de poblaciones celulares cuya función es generar células maduras de cada clase de célula sanguínea. Estas poblaciones celulares constituyen las llamadas *células poyéticas* o *generadoras*. Así, las células *eritropoyéticas* son aquellas con capacidad proliferativa y madurativa para generar eritrocitos maduros, mientras que las células *granulopoyéticas* son aquellas que generan granulocitos. Todo el sistema de poblaciones celulares que generan células sanguíneas recibe el nombre de *sistema de células hematopoyéticas* o *sistema hematopoyético*.

HEMATOCRITO O RELACION GLOBULOS-PLASMA

Valor hematócrito o *hematócrito* es el volumen que ocupan los eritrocitos en un volumen dado de sangre. Este valor se expresa en porcentaje y se obtiene mediante centrifugación en tubos especiales de sangre hecha incoagulable.

Las células sanguíneas, por tener un peso específico superior al del plasma, se depositan en el fondo del tubo. Se observa así (fig. 5-1, *izquierda*) una banda roja de eritrocitos, sobre ésta una delgada capa de leucocitos y sobre ésta una banda clara de plasma. El valor alcanzado por la banda roja se lee directamente en el tubo graduado y constituye el hematócrito. Si en lugar de tubos graduados se emplean tubos capilares especiales, la lectura debe realizarse con instrumentos o tablas especiales. Para una determinada velocidad de centrifugación, el hematócrito disminuirá a medida que aumente el tiempo de centrifugación (fig. 5-1, *A*) hasta alcanzar un valor constante. Sin embargo, esto no indica que el valor sea real, ya que si se realiza una centrifugación a mayor velocidad se alcanzará un valor constante menor. Por lo tanto, el valor del hematócrito depende de la velocidad de la centrifugación (fig. 5-1, *B*), así como también del anticoagulante usado (que puede alterar el volumen de los eritrocitos) y de la forma y tamaño del tubo en que se realiza la medida. Por estas razones, para la determinación del hematócrito deben seguirse técnicas estandarizadas que permitan una comparación entre valores obtenidos en distintas condiciones.

El hematócrito de la sangre venosa es llamado *hematócrito venoso*, que representa el hematócrito de la sangre periférica y que tiende a exagerar la proporción de eritrocitos en la sangre circulante total. En el lecho capilar el hematócrito es menor que en la sangre venosa, de manera que el *hematócrito corporal*, que representa la relación entre el volumen total de eritrocitos (volemia globular) y el volumen sanguíneo total (volemia total), es aproximadamente el 91% del hematócrito venoso. Por esta razón, y para determinaciones precisas, el hematócrito venoso debe ser multiplicado por el factor 0,91.

El valor exacto del hematócrito depende, en última instancia, de la cantidad de plasma que queda "atrapada" entre los eritrocitos centrifugados, y cuyo valor oscila entre el 2 y el 8%. Por este motivo, el hematócrito debe ser corregido también por el factor 0,98 para obtener un resultado lo más real posible.

Los valores promedio del hematócrito venoso sin corrección por los factores señalados son: varón = 47% (42-49%); mujer = 42% (38-45%).

ERITROSEDIMENTACION

La sangre es, en esencia, una suspensión de corpúsculos en el plasma. Como éstos poseen mayor peso específico, en la sangre hecha incoagulable los eritrocitos se depositan gradualmente en el fondo del recipiente, fenómeno llamado *eritrosedimentación*. En la gran mayoría de las personas normales la eritrosedimentación se realiza lentamente, pero en muchas enfermedades se hace rápida y en algunos casos esta rapidez es proporcional a la gravedad de la enfermedad. La determinación de la velocidad de eritrosedimentación constituye una prueba de laboratorio que ha resultado ser útil en el diagnóstico de enfermedades ocultas o en la confirmación y evolución de ciertas manifestaciones de enfermedad.

Por lo general, la eritrosedimentación se determina colocando sangre hecha incoagulable en pipetas especiales (pipetas de Westergren de 2,5 mm de diámetro, graduadas en mm de 0 a 200) y midiendo la distancia en milímetros que los eritrocitos caen por unidad de tiempo, generalmente una hora.

Resta aún mucho por conocer acerca de la verdadera naturaleza de este fenómeno. El factor determinante se encuentra en el plasma, porque cuando los eritrocitos de una sangre con alta velocidad de sedimentación son pasados a un plasma normal la eritrosedimentación se normaliza. La velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos es mayor en el plasma que en el suero (éste no contiene fibrinógeno). Las modificaciones de la densidad del plasma no constituyen el factor causal, ya que la dilución de la sangre con solución fisiológica no acelera la eritrosedimentación. El agregado de fibrinógeno aumenta muchísimo la velocidad de sedimentación globular, y el hallazgo de que la concentración de fibrinógeno plasmático suele estar aumentada cuando la eritrosedimentación está acelerada sugiere que la concentración de aquél es importante en su determinación. El agregado de otras fracciones proteicas a la sangre también acelera la eritrosedimentación, aunque el efecto es menos pronunciado que el que produce el agregado de fibrinógeno.

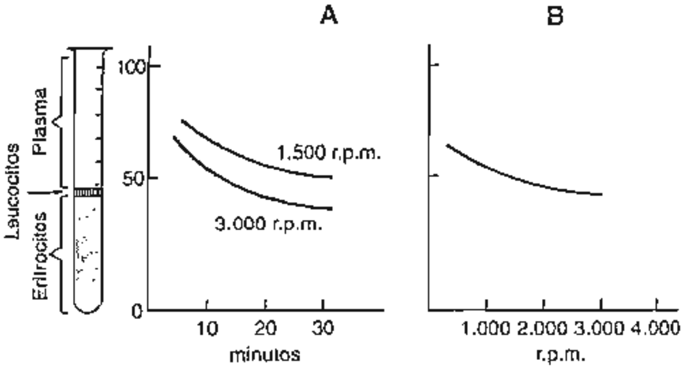


Fig. 5-1. Medida del hematócrito que muestra: *A*, el distinto resultado final usando dos centrífugas de diferente velocidad (r.p.m.), y *B*, el valor final dependiente de la velocidad de la centrífuga.

El tamaño de la partícula que sedimenta constituye un factor de importancia primordial como determinante de la velocidad de eritrosedimentación. Cuanto mayor sea el volumen de la partícula, menor será su superficie relativa y menor la superficie expuesta al medio. En muchas enfermedades se afecta mucho la *seudoaglutinación* de los eritrocitos, quizá porque se alteran sus cargas superficiales. Esto conduce a la formación de conglomerados globulares de gran volumen con una superficie relativamente pequeña, de modo que la sedimentación se acelera. Esta es la causa principal de la aceleración de la eritrosedimentación que se observa en las enfermedades y en el embarazo.

Poco se sabe ahora sobre el motivo de esta seudoaglutinación. Sólo puede decirse que las variaciones de la eritrosedimentación se deben a modificaciones en la carga superficial de los eritrocitos, lo cual determina que se aglomeren, y que estas modificaciones guardan relación con alteraciones plasmáticas. Los eritrocitos están cargados negativamente y normalmente se repelen entre sí. Es probable que la alteración de la composición química del plasma modifique las cargas eléctricas y que como resultado de ello los eritrocitos se aglomeren.

Cuando el número de eritrocitos por unidad de volumen es mayor o menor que el normal, se modifica la verdadera velocidad de eritrosedimentación. Esta es mayor en las anemias y menor en las policitemias. Por esta razón, cuando el hematócrito no es normal, existen tablas de corrección para averiguar la verdadera velocidad de eritrosedimentación.

Los valores normales de la eritrosedimentación son distintos en el varón y en la mujer. En el primero es de 3,7 mm en la primera hora (entre 0 y 6,5 mm) y en la segunda de 9,6 mm (entre 0 y 15 mm). La diferencia entre ambos se explica por la diferente concentración de eritrocitos que presentan. Corrigiendo estos valores para un hematócrito de 47%, la eritrosedimentación para la mayoría de varones y mujeres está comprendida entre 0 y 6 mm.

En condiciones normales, lá eritrosedimentación se mantiene constante. Existe cierta variación durante la menstruación, pero sin significación clínica. Aumenta francamente durante el embarazo, a partir del tercer mes, y se normaliza hacia la tercera o cuarta semana del puerperio.

La prueba de la eritrosedimentación constituye un signo inespecífico, comparable al de la temperatura corporal, el pulso arterial o el recuento de leucocitos, porque proporciona información de carácter general. Indica, por lo común, la presencia y la intensidad de procesos morbosos en el organismo. No pocas veces se encuentra acelerada aunque los estudios clínicos y de laboratorio arrojen resultados negativos. Estos hallazgos deben considerarse como un desafío a la capacidad del médico o el odontólogo para establecer su causa. Debe recordarse que una eritrosedimentación acelerada sugiere una enfermedad orgánica y no un trastorno funcional.

FRAGILIDAD DEL ERITROCITO

Los eritrocitos, como cualquier otra célula, disminuyen su volumen cuando son colocados en soluciones hipertónicas con respecto al plasma. En soluciones hipotónicas se hinchan, se vuelven esféricos y, eventualmente, pierden la hemoglobina que contienen, proceso que recibe el nombre de *hemólisis*. La hemoglobina de las células hemolizadas difunde en el medio, al que tiñe de un color rojizo. Una solución de cloruro de sodio al 0,9% es isotónica con el plasma. Cuando la *fragilidad osmótica* de los eritrocitos es normal, las células comienzan a hemolizarse cuando son suspendidas en soluciones de cloruro de sodio al 0,48% *(resistencia globular mínima)*, y la hemólisis se hace completa frente a soluciones al 0,33% *(resistencia globular máxima)*. En la esferocitosis hereditaria, los eritrocitos son esféricos en el plasma normal *(esferocitos)* y muestran menor resistencia a las soluciones hipotónicas *(fragilidad celular)*.

La hemólisis puede ser inducida por drogas o por infecciones. La susceptibilidad de los eritrocitos a ser lisados por estos agentes aumenta en la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, que cataliza la etapa inicial de oxidación de la glucosa vía hexosa-monofosfato, la cual genera el NADPH necesario para el mantenimiento de la fragilidad normal del eritrocito.

BIBLIOGRAFIA

Berlin, N. I.; Van Dyke, D. C.; Huff, R. L. et al.: The blood volume of the adult rat, as determined by Fe 59 and P 32 labeled red cells. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71:76, 1949.

Bozzini, C. E.: Decrease in the number of erythrogenic elements in the blood-forming tissues as the cause of anemia in hypophysectomized rats. Endocrinology 47:977, 1965.

Bozzini, C. E.; Kofoed, J. A.; Niotti, F. H. et al.: Relationship of the red cell mass and energy metabolism to lean body mass in the hypophysectomized rat. J. Appl. Physiol. 29:10, 1970.

Bozzini, C. E.: Fisiología de la Sangre. Tekné, Buenos Aires, 1977.

Erslev, A. J. and Gabudza T. G.: Pathophysiology of Blood. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1979.

Erslev, A. J.: Clinical erithrokinetics: a critical review. Blood Reviews 11:160, 1997.

Muldowney, F. P.: The relationship of total red cell mass to lean body mass in man. Clin. Sci. 16:163, 1957.

Weed, R. I.; LaCelle, P. L. and Merrill, E. W.: Metabolic dependence of red cell deformability. J. Clin. Invest. 48:795, 1969.

6 Hemopoyesis

E. Oscar Zangheri

www.el12cirujano.blogspot.com

SISTEMA HEMOPOYETICO

Las células maduras o funcionales de la sangre, *leucocitos, eritrocitos y plaquetas,* que desempeñan funciones vitales como las de defensa e inmunidad, transporte de oxígeno, regulación del pH y hemostasia, tienen muy corta vida —excepto algunos linfocitos— y fundamentalmente han perdido su capacidad de reproducción, de modo que existe un flujo continuo de esas células desde su lugar de formación, los órganos hemopoyéticos, hacia la sangre. A estos tipos de tejidos, cuyas células deben ser reemplazadas continuamente, se los denomina *sistemas de renovación continua,* al igual que la piel, el epitelio intestinal, etc. Para dar una idea de la renovación de sus células, diariamente, por kg de peso corporal, los órganos hemopoyéticos vierten a la sangre $1,6 \infty 10^9$ granulocitos neutrófilos, $3 \infty 10^9$ glóbulos rojos, $2,8 \infty 10^9$ plaquetas, etc., para reemplazar a las células que mueren y mantener así un equilibrio estable del sistema.

Por técnicas histológicas, al observar al microscopio extendidos coloreados de las células de la médula ósea, se pueden identificar las *células precursoras,* que dan origen a las células maduras de la sangre. Las más primitivas (blastos) de las líneas eritrocítica, leucocítica y megacariocítica son, respectivamente, el *proeritroblasto,* el *mieloblasto* y el *megacarioblasto.* Al multiplicarse, diferenciarse y madurar, cada una da origen a una familia de células perfectamente caracterizadas y diferenciables entre sí, hasta llegar a formar, respectivamente, los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas (véase en textos de histología o de hematología el detalle de estas poblaciones celulares). Pero sucede que estas células precursoras, morfológicamente conocidas, tienen *escasa actividad proliferativa* y, a medida que se van reproduciendo, se van diferenciando y madurando. En determinado momento del proceso *pierden la propiedad de reproducirse* y sólo continúan su maduración final hasta la producción de las células funcionales (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) que pasan a la sangre. De modo que son poblaciones celulares que *no se automantienen* (se agotan).

Todos los hechos relatados llevaron desde antiguo a la necesidad de postular la existencia de uno o más tipos de células muy primitivas, que permitirían mantener la hemopoyesis normal durante toda la vida del individuo, para dar origen, continuamente, a las *células precursoras* que hemos mencionado.

A esas células muy primitivas, no caracterizadas morfológicamente, pero sí fisiológicamente, se las denomina *células hemopoyéticas troncales pluripotentes:* CHTP (*stem cells* en inglés). La primera demostración de su existencia la dieron Till y McCulloch en 1964, en el ratón irradiado a dosis letal; estos animales mueren fundamentalmente por el cese de su hemopoyesis, a menos que se les inyecten, por vía endovenosa, células nucleadas de la médula ósea de otro ratón sano de la misma cepa *(homoinjerto medular),* donde existen algunas CHTP capaces de repoblar el sistema hemopoyético dañado del ratón receptor; este hecho tiene lugar mayormente en el bazo, órgano hemopoyético importante en estos animales. Estos trabajos constituyeron la base experimental para los trasplantes de médula ósea en seres humanos.

La concentración de las CHTP en la médula ósea es de 1 a 2 cada 1.000 células nucleadas. Por medio de drogas citotóxicas, se ha establecido que sólo una pequeña parte de su población se encuentra en ciclo celular (1 al 25%), es decir, sintetizando ácido desoxirribonucleico (DNA) para poder multiplicarse, en consonancia con las necesidades hemopoyéticas del momento. Las CHTP poseen dos características fundamentales que les permiten mantener la hemopoyesis durante toda la vida del individuo, sin importar cuán larga sea ésta: 1) son células capaces de *automantener su población celular* al reproducirse casi ilimitadamente —población que perdura durante toda la vida del individuo—; 2) *pueden diferenciarse,* o sea, originar otro tipo de células, denominadas células progenitoras comprometidas, que, a su vez, originarán todas las células reconocibles de la médula ósea, o células precursoras. El microambiente específico en el cual se desarrollan desempeña un importante papel en las posibilidades del sistema.

Las *células progenitoras comprometidas,* que tampoco han sido caracterizadas morfológicamente, se originan por diferenciación de las CHTP. Su población celular, mucho más numerosa que la de las CHTP, es muy heterogénea. Es más primitiva e indiferenciada a medida que su generación está más próxima a las CHTP que le dieron origen, y responde a factores multilínea como, por ejemplo, la interleuquina 3 (IL-3). A medida que las células progenitoras comprometidas se van multiplicando, van desarrollando receptores para factores de crecimiento más específicos (eritropoyetina, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, etc.) (véase Factores de crecimiento), para dar lugar a las *células precursoras* de cada línea celular hemopoyética conocidas morfológicamente: leucocítica, eritrocítica y megacariocítica. A diferencia de las CHTP, la mayoría de las células progenitoras comprometidas (55% a 75%) están en ciclo celular; por lo tanto, son afectadas en su mayor parte por las drogas citotóxicas del ciclo. En lo que atañe al origen de los linfoci-

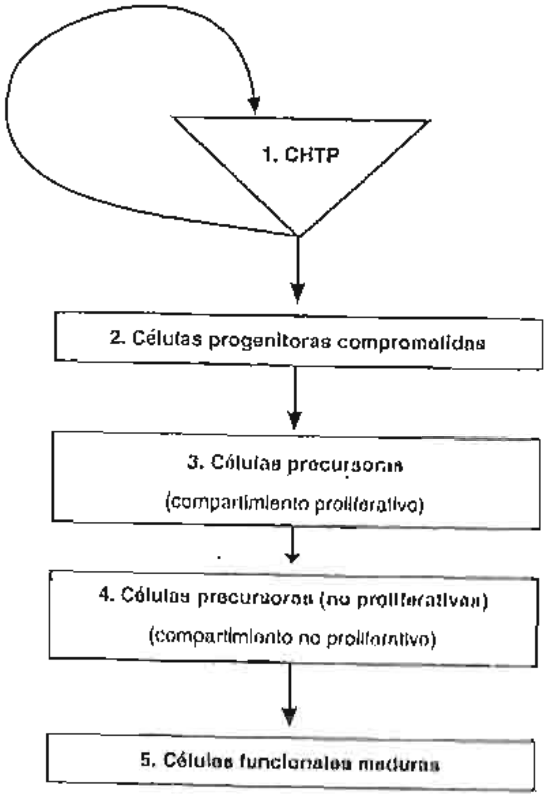

1. CHTP
2. Células progenitoras comprometidas
3. Células precursoras
(compartimiento proliferativo)
4. Células precursoras (no proliferativas)
(compartimiento no proliferativo)
5. Células funcionales maduras

Fig. 6-1. Esquema que representa los compartimientos de las poblaciones de células hemopoyéticas.

tos, los datos existentes apoyan la hipótesis de que sus células progenitoras más primitivas se generarían por diferenciación directa de las CHTP, de modo que constituirían una especie de células progenitoras comprometidas para la línea linfocitaria.

Por lo tanto, las *poblaciones de las células hemopoyéticas* (fig. 6-1) se constituyen en cinco compartimientos consecutivos, *cada uno de los cuales se origina en el que le precede*, excepto el compartimiento de CHTP (1), cuyas células automantienen su población:

1. Compartimiento de *células hemopoyéticas troncales pluripotentes* (CHTP).
2. Compartimiento de *células progenitoras comprometidas*.
3. Compartimiento *proliferativo de células precursoras*, reconocibles morfológicamente.
4. Compartimiento *no proliferativo de células precursoras*, reconocibles morfológicamente.
5. Compartimiento *funcional*.

Estos compartimientos celulares presentan las siguientes características: a) la actividad proliferativa va disminuyendo desde el 1, donde es máxima, hasta el 3, donde es mínima; b) las células van diferenciándose y madurando sucesivamente hasta llegar al estado funcional (5); c) los compartimientos 1, 2, 3 y 4 están localizados en los órganos hemopoyéticos —médula ósea, en el ser humano adulto—, aunque las células de los compartimientos 1 y 2 pueden circular en pequeñas cantidades en la sangre; d) el compartimiento funcional (5) se sitúa en la sangre (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) y en los tejidos (leucocitos y macrófagos).

MICROAMBIENTE HEMOPOYETICO

Las células hemopoyéticas no se desarrollan en cualquier tejido del organismo, sino en los llamados órganos hemopoyéticos —*médula ósea*— del hombre adulto. La razón fundamental de este hecho es que las células no hemopoyéticas existentes en la médula ósea: *células de la estroma*, como macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, lipídicas y linfocitos, y la *matriz extracelular* —fibras de colágeno, reticulina y proteínas adhesivas (laminina, proteoglicanos, fibronectina, hemonectina)—, les ofrecen a las células hemopoyéticas un ambiente y mediadores celulares (citocinas) adecuados para su mantenimiento, reproducción y diferenciación. A este tejido se lo denomina *microambiente hemopoyético*. Este microambiente regula la producción de las células de la sangre por medio de mecanismos complejos, no totalmente aclarados, entre los cuales podemos mencionar, de acuerdo con nuestros conocimientos actuales: 1) acciones mediadas por *contactos celulares* y la acción de los glicosaminoglicanos de la *matriz extracelular*, que concentra los factores de crecimiento hemopoyéticos, y 2) producción por las células del microambiente de los *factores de crecimiento hemopoyéticos y factores inhibidores*, que actúan a corta distancia y que describiremos enseguida.

El funcionamiento normal del microambiente es condición esencial para una hemopoyesis normal. Se han observado fallas de injertos medulares en gemelos univitelinos debido a la disfunción del microambiente hemopoyético. Este hecho ya se conocía en ratones (Sl/Sld) que presentan un defecto en el cromosoma 10, con imperfecciones congénitas del microambiente, por lo cual desarrollan anomalías hemáticas, como anemia macrocítica. Estos animales sólo pueden curarse ofreciéndoles un microambiente normal por trasplante del bazo de un ratón sano (órgano que, en estos animales, posee un microambiente hemopoyético adecuado).

FACTORES DE CRECIMIENTO DE LAS CELULAS HEMOPOYETICAS

En la tabla 6-1 se describen los factores de crecimiento hemopoyético más importantes. Son citocinas, sustancias liberadas por las células de su microambiente que actúan a corta distancia como mediadores celulares, con excepción de la eritropoyetina y la trombopoyetina, que se comportan como hormonas clásicas y se describen en secciones aparte. Estos factores comenzaron a caracterizarse biológicamente

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CFC	Célula formadora de colonias
CHTP	Célula hemopoyética troncal pluripotente
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HPP-CFC	Célula formadora de colonias de alto potencial proliferativo
IFN	Interferón
IL	Interleuquina
LIF	Factor inhibidor de la leucemia del ratón
M-CSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos
SCF	Factor promotor de la multiplicación de CHTP
TGF	Factor transformador del crecimiento
TNF	Factor de necrosis tumoral

Tabla 6-1. Factores de crecimiento hemopoyéticos*

*Factor***	*Células productoras*	*Acción hemopoyética*
SCF	Células de la estroma de la médula ósea	Multiplicación de CHTP —en acción sinérgica con IL-1 e IL-6— y células progenitoras muy primitivas Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de células cebadas
GM-CSF	Macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células endoteliales	Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de neutrófilos y monocitos-macrófagos (y eosinófilos). Factor multilínea
G-CSF	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de neutrófilos
M-CSF o CSF-1	Monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, astrocitos, etc.	Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de monocitos-macrófagos. Acción sinérgica para células primitivas
IL-1α, IL-1β	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Acción sinérgica en la multiplicación de células muy primitivas. Inductor de IL-2 en linfocitos
IL-2	Linfocitos T	Activación de linfocitos T e inducción de la secreción de factores hemopoyéticos
IL-3	Linfocitos T	Multiplicación de células progenitoras muy primitivas, sin diferenciación celular: *factor multilínea*
IL-4	Linfocitos T	Acción sobre linfocitos T y B. Diferenciación de células cebadas. Inhibe la secreción de IL-1α, IL-6 y TNF
IL-5	Linfocitos T	Multiplicación y diferenciación de linfocitos B y eosinófilos
IL-6	Linfocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Cofactor de SCF. Pasaje de CHTP a ciclo celular. Acción sobre neutrófilos

* La *eritropoyetina* se describe en el capítulo 7. La *trombopoyetina* en el capítulo 8 (Plaquetas). Ambas son hormonas en el sentido clásico.

** Las abreviaturas de los factores se explican en el texto.

gracias al desarrollo de técnicas de cultivo *in vitro*, en medio semisólido, de células de la médula ósea, por investigadores israelíes (D. Pluznik y H. Sachs) y australianos (R. Bradley y D. Metcalf), a mediados de la década de 1960. Este tipo de cultivo permite estudiar la secuencia de la generación de las células en esos *cultivos clonales;* es decir, que cada colonia —agrupamiento celular— que se forma en la cápsula de cultivo se desarrolla por *multiplicación de una única célula progenitora*, de modo que forma un clon o familia de células y, por consecuencia, se puede seguir su curso comprobando la acción de los factores de crecimiento para el desarrollo y diferenciación de cada tipo celular.

Estas citocinas (tabla 6-1) son glicoproteínas ácidas, en general de bajo peso molecular (alrededor de 20 kDa). Algunas conservaron su nombre original como factores estimulantes de colonias (en inglés, *colony-stimulating factor:* CSF). Así, por ejemplo, al factor que promueve la multiplicación y diferenciación de las células progenitoras de granulocitos neutrófilos (G) y monocitos-macrófagos (M), que poseen una célula progenitora común a ambos, se lo conoce con las siglas GM-CSF *(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)*. Otros son el G-CSF *(granulocyte colony-stimulating factor)*, que actúa sobre las células progenitoras de granulocitos neutrófilos; el M-CSF *(macrophage colony-stimulating factor)*, también llamado CSF-1, que promueve la multiplicación y diferenciación de las células progenitoras de los monocitos-macrófagos; el SCF *(stem cell factor)*, que con la acción sinérgica de otras citocinas (IL-1 e IL-6) promueve la multiplicación de las CHTP y células progenitoras muy primitivas; también estimula la multiplicación de las células progenitoras y la diferenciación de las células cebadas.

Otras citocinas formadas preferentemente por linfocitos, o que actúan tanto en las células progenitoras linfoides como mieloides, han sido denominadas *interleuquinas* (IL), agregando un número para cada una (IL-1, IL-2, IL-3, ..., IL-17), con el objeto de unificar su nomenclatura (tabla 6-1).

Estos factores de crecimiento son responsables de la *multiplicación* y *diferenciación* de las células progenitoras, y aun de las *acciones fisiológicas* de las células maduras de la sangre. Además, el mantenimiento de la vida de las células progenitoras en cultivo depende de la presencia de los factores de crecimiento para cada una de ellas.

Como decíamos anteriormente, las acciones de los factores de crecimiento hemopoyéticos fueron descubiertas, en su mayor parte, gracias a los cultivos de células de la médula ósea en medio semisólido, que pasamos a explicar. Si se toma una muestra representativa de las células nucleadas de la médula ósea, estará compuesta por todas sus células: CHTP, células progenitoras comprometidas, células precursoras y células maduras. Para cultivar algunas de estas células y hacer que se multipliquen y formen colo-

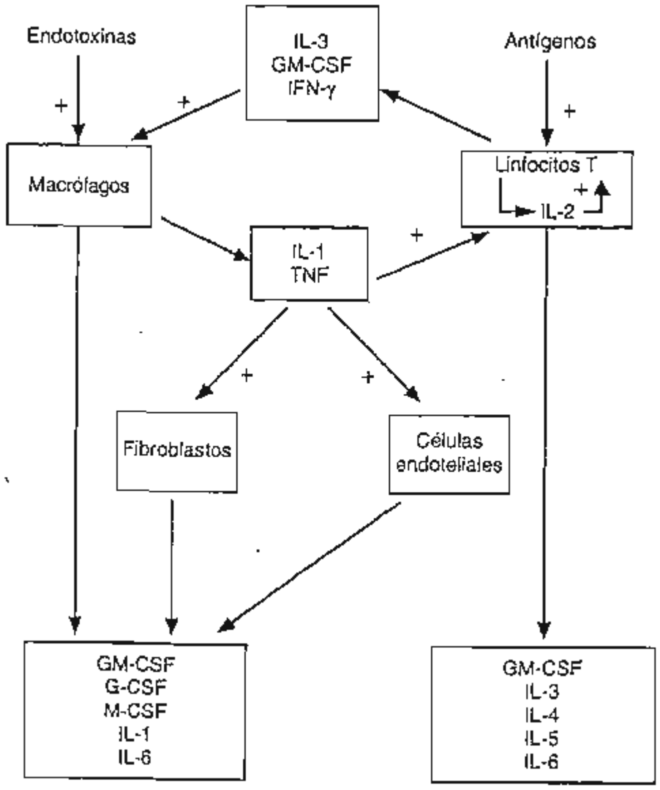


Fig. 6-2. Interacciones estimulantes (+) en la producción de factores de crecimiento hemopoyético.

nias de uno o varios tipos celulares, en el cultivo deberán estar presentes el factor o los factores de crecimiento específicos de la línea o las líneas celulares que se deseen obtener. El factor o los factores presentes estimularán la multiplicación de la célula o las células progenitoras correspondientes e inducirán la diferenciación celular respectiva en las colonias, hasta producir las células maduras. El resto de las células de la médula ósea, que no han sido estimuladas por falta de los factores de crecimiento específicos para ellas, no se multiplicarán y perecerán en el cultivo. Por ejemplo, si sólo agregamos al cultivo el factor G-CSF, se obtendrán colonias de neutrófilos; si sólo agregamos GM-CSF, se obtendrán colonias de neutrófilos y monocitos-macrófagos con algunos eosinófilos; si sólo agregamos M-CSF, obtendremos únicamente monocitos-macrófagos, etcétera.

Si, además, en cada cultivo está presente la IL-3, se obtendrán, en cada uno de ellos, colonias de mayor tamaño, debido a que esta interleuquina aumenta la proliferación de las células progenitoras comprometidas de todas las líneas celulares, sin diferenciarlas, característica por la cual se la denomina *factor multilínea*. El tamaño de cada colonia informa acerca de la capacidad de multiplicación de la célula progenitora que le dio origen: mientras mayor sea el tamaño de la colonia —más células—, mayor será la capacidad de multiplicación y, por lo tanto, más primitiva habrá sido la célula progenitora que le dio origen. Los factores de crecimiento tienen gran actividad *in vitro*, pues desarrollan colonias en concentraciones de 1×10^{-11} mol/l.

En general, los factores de crecimiento hemopoyéticos desarrollan acciones *redundantes*, es decir, varios factores poseen acciones similares sobre un mismo tipo celular hemopoyético (tabla 6-1); además, poseen acciones *polifuncionales:* actúan en sistemas celulares no hemopoyéticos. Como sustancias polifuncionales intervienen en la regulación del trofoblasto del embarazo (CSF-1), en procesos de inflamación (IL-1, IL-6), en la producción de ciertas proteínas hepáticas, como, por ejemplo, las plasmáticas de fase aguda (IL-1, IL-6), etcétera.

Entre las células productoras de citocinas tienen lugar *interacciones estimulantes para la producción de los factores de crecimiento* (fig. 6-2). Así, por ejemplo, ante la entrada en el organismo de antígenos y endotoxinas sucede lo siguiente: los macrófagos fagocitan las toxinas; este hecho activa a estas células, las que entonces secretan IL-1 y otra citocina denominada TNF (del inglés *tumor necrosis factor*) o factor necrosante de tumores, también llamada caquectina, relacionada en patología con el shock séptico. Estas dos citocinas, a su vez, actúan por una parte sobre los linfocitos T, los cuales se activan y producen IL-2, que estimula aún más específicamente a estos y a otros linfocitos T y lleva así a la producción por estas células de GM-CSF, IL-3 e interferón γ (IFN-γ), que a su vez estimulan nuevamente al macrófago que produce así otros factores de crecimiento (GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1, IL-6, etc.), lo cual cierra el ciclo de estimulación recíproca con el linfocito, que también produce GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, etc. El linfocito puede ser activado a su vez por un antígeno, lo que da inicio al ciclo que acaba de describirse (fig. 6-2). Por otra parte, la IL-1 y el TNF producidos por los macrófagos activan también a los fibroblastos y a las células endoteliales, con lo cual se incrementa la producción de los factores de crecimiento mencionados (fig. 6-2).

Varios de los factores de crecimiento se han purificado y se obtienen por técnicas de ingeniería genética, por clonación de DNA recombinante. Algunos de ellos (eritropoyetina, GM-CSF, G-CSF, IL-3, IL-2, etc.) se suministran a pacientes con distintos fines terapéuticos (agranulocitosis, aplasias medulares primarias y producidas por quimioterapia, injertos medulares, tumores, etc.).

No podríamos dejar de mencionar a los *factores inhibidores de la hemopoyesis*, como el TNF, el factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) de las plaquetas, los interferones (IFN) α y β, el factor inhibidor de la leucemia del ratón (LIF, *leukemia inhibiting factor*) y otros, como la lactoferrina de los granulocitos, las isoferritinas ácidas, la prostaglandina E_1 para los leucocitos, etc., aunque el papel fisiológico de estos factores no ha sido todavía dilucidado. El TGF y el TNF, en ciertas condiciones, pueden ser estimulantes.

RECEPTORES CELULARES

Las acciones de los factores de crecimiento se ejercen a través de receptores específicos que se encuentran en la superficie de las células blanco hemopoyéticas. Existen dos tipos generales o familias de receptores: 1) la familia de receptores para la hormona de crecimiento y la prolactina, que incluye a IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, GM-CSF, G-CSF, y 2) la familia de los receptores de tirosinacinasa, que constan de estructuras similares a las de las inmunoglobulinas, en los cuales tienen acción el SCF, el M-CSF o CSF-1. Estos receptores, muy extendidos en diferentes tejidos, desempeñan papeles en la regulación del *crecimiento, diferenciación, sobrevida* y *función* de las células hemopoyéticas.

7

Fisiología del eritrón

Carlos E. Bozzini

www.el12cirujano.blogspot.com

Los eritrocitos circulantes muestran tres características importantes: 1) son células maduras, altamente diferenciadas para el transporte de los gases respiratorios, oxígeno y dióxido de carbono; 2) presentan una vida media limitada, variable según las especies (hombre = 120 días; rata = 60 días), y 3) han perdido la capacidad de efectuar mitosis. Las dos últimas características determinan que deban ser formados de manera continua (proceso que recibe el nombre de *eritropoyesis*) y que exista en el organismo un *compartimiento generador,* integrado por las denominadas *células eritropoyéticas,* las que, mediante procesos de proliferación y maduración, darán origen a los eritrocitos maduros, que cumplirán sus funciones de transporte en un *compartimiento funcional (sangre).*

Los eritrocitos maduros circulantes y las células eritropoyéticas forman en su conjunto el eritrón, que puede ser considerado como un órgano que posee una *porción fija (eritrón fijo),* constituida por las células eritropoyéticas relativamente fijas en los órganos eritropoyéticos, y una *porción circulante (eritrón circulante),* representada por los reticulocitos y los eritrocitos maduros de la sangre.

Es conveniente dividir a las células del eritrón en cuatro categorías: 1) *células nucleadas o blastos* (proeritroblasto, eritroblastos), 2) *reticulocitos medulares,* 3) *reticulocitos sanguíneos* y 4) *eritrocitos maduros.*

El eritrón puede ser definido como una unidad diferenciada para el transporte de oxígeno y dióxido de carbono, debido al desarrollo de dos importantes proteínas, la *hemoglobina* y la *anhidrasa carbónica.* Considerado en conjunto, es un órgano mucho más grande que el hígado y, como cualquier órgano, es susceptible de sufrir *atrofia* o *hipertrofia.* La atrofia, o más propiamente la disminución del tamaño del eritrón circulante, recibe el nombre de *anemia.* Su hipertrofia, o aumento de tamaño, se denomina *policitemia.*

En el ser humano adulto, las células que constituyen el eritrón fijo se ubican en la médula ósea. Estudios realizados empleando el isótopo ^{52}Fe, emisor de positrones, y la cámara de centelleo de positrones, han permitido determinar la distribución topográfica del eritrón fijo *in vivo.* Se ha observado así que en el ser humano normal las células del eritrón fijo están concentradas en vértebras, pelvis, esternón, costillas, huesos del cráneo y porciones proximales del húmero y el fémur (fig. 7-1). Cuando la médula ósea de un ser humano es llamada a producir eritrocitos en una magnitud superior a la normal, la hipertrofia del eritrón fijo necesaria para ese fin ocurre a expensas de la grasa que se encuentra en aquellas áreas citadas del esqueleto que contienen normalmente células eritropoyéticas. En estas circunstancias, la distribución topográfica de la médula ósea permanece normal. Cuando la necesidad de hipertrofia es mayor que la que puede ser satisfecha mediante el reemplazo de la grasa, o cuando los sitios usuales están ocupados por otros elementos, como células tumorales o tejido fibroso, la médula se expande hacia los huesos de las extremidades. En ciertas condiciones la médula falla totalmente y el eritrón fijo se reubica en sitios extramedulares, como el bazo o el hígado. En el conejo, el eritrón fijo se distribuye en la médula ósea del esqueleto en su totalidad, como ocu-

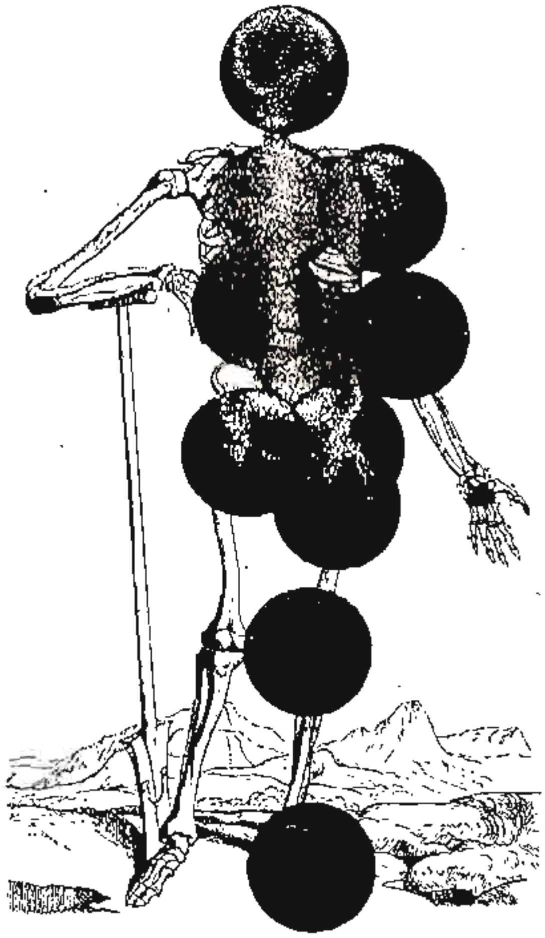


Fig. 7-1. Distribución del eritrón fijo en un ser humano normal. Los puntos blancos señalan la ubicación de las células sintetizadoras de hemoglobina que captan ^{52}Fe. Cada círculo negro representa una fotografía obtenida mediante una cámara polaroid asociada a la cámara de centelleo de positrones.

rre en el niño, hecho que, con excepción de la cola, también se observa en la rata y el ratón. En este último roedor, en condiciones normales y durante la vida adulta, una importante porción del eritrón fijo se ubica en el bazo.

El tejido eritropoyético se origina en el *saco vitelino* y pasa al *hígado* y *bazo* durante la vida fetal. A partir del 5°-7° mes de vida intrauterina comienza a desplazarse hacia su lugar de residencia permanente en la *cavidad medular del esqueleto*, donde reside a partir del nacimiento. La distribución de la médula roja en el ser humano adulto, como se ha dicho, está limitada al esqueleto axial y porción proximal de los huesos largos. Aunque la estructura de sostén persiste en el esqueleto distal, el tejido eritropoyético es allí reemplazado por grasa, fenómeno que puede ser reversible.

La estructura de la médula brinda un ambiente especial para la proliferación y maduración de las células eritropoyéticas. Estas son sostenidas en una malla fina de reticulina por la que cursan sinusoides vasculares que terminan en un seno venoso central. Las paredes sinusoidales permiten el libre acceso de los nutrientes plasmáticos, pero retienen a las células en maduración hasta que las propiedades reológicas permitan su penetración a través de la barrera endotelial. Las células tienden a formar grupos (*clusters*) que se disponen alrededor de un macrófago central, lo que puede ser importante para el proceso madurativo.

El eritrocito se desarrolla a partir de una célula grande e inmadura, el *proeritroblasto*, que constituye la célula más inmadura del eritrón fijo. Esta célula está genéticamente programada para efectuar 3 o 4 divisiones mitóticas y para sintetizar hemoglobina hasta que cada una de sus 8 o 16 células hijas contenga una cantidad de moléculas del pigmento calculada en 300 millones. Este proceso tiene requerimientos *generales*, comunes a todas las células proliferantes, entre los que se incluyen todas las sustancias necesarias para la construcción celular, y requerimientos *especiales*, es decir, sustancias necesarias para la síntesis y protección de la hemoglobina.

La transformación del proeritroblasto en eritrocito implica una serie de cambios sucesivos, entre los que merecen citarse la disminución del tamaño celular, con contracción y aumento de la densidad del núcleo, la pérdida de los nucléolos, cambios citoplasmáticos asociados con la síntesis de hemoglobina y, finalmente, pérdida del núcleo.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ALA	Acido δ-aminolevulínico
BC	Bilirrubina conjugada
BNC	Bilirrubina no conjugada
CHCM	Concentración hemoglobínica corpuscular media
CO	Monóxido de carbono
CPG	Coproporfirinógeno
Epo	Eritropoyetina
GlcUA	Acido glucurónico
GT	Glucuronosiltransferasa
HbA	Hemoglobina del adulto
HbE	Hemoglobina embrionaria
HbF	Hemoglobina fetal
HbO_2	Oxihemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular media
PBG	Porfobilinógeno
UPG	Uroporfirinógeno
VCM	Volumen corpuscular medio

Como este proceso es continuo, en las preparaciones histológicas es conveniente caracterizar más específicamente las etapas de maduración. Las formas más inmaduras (proeritroblasto y eritroblasto basófilo) son usualmente grandes, con un ancho anillo de citoplasma pálido a azul oscuro, en relación con su contenido de RNA; la cromatina nuclear es densa y los nucléolos no están bien delineados. La siguiente etapa de desarrollo se caracteriza por la presencia de células formadoras de hemoglobina (eritroblastos policromatófilo y ortocromático), que muestran un núcleo más compacto y citoplasma cuyo color varía entre el azul grisáceo y el gris salmón, de acuerdo con la cantidad de hemoglobina sintetizada. Al progresar el proceso madurativo, el color gris salmón predomina, mientras que el núcleo se achica y se convierte en una masa sin estructura, hasta que es eliminado de la célula. Estas células sin núcleo se distinguen de los eritrocitos maduros por su color grisáceo y por su mayor tamaño. Presentan residuos de RNA que pueden precipitar con tratamientos apropiados para formar gránulos y retículos, susceptibles de ser teñidos de azul con varios colorantes supravitales. Estas células son llamadas *reticulocitos*. Una vez que el núcleo ha sido expulsado, la síntesis de hemoglobina continúa, aunque en magnitud menor, durante 3 o 4 días. La síntesis de hemoglobina, por lo tanto, es realizada por las *células eritropoyéticas de la médula ósea* y por los *reticulocitos sanguíneos*, aunque en menor proporción.

Las células pierden los receptores para transferrina, el número de mitocondrias disminuye y los polirribosomas se desagregan. Cuando, finalmente, los ribosomas desaparecen, las células pierden las características funcionales de los reticulocitos y se transforman en eritrocitos maduros. Las células disminuyen también su tamaño y pierden la adhesividad característica de las células inmaduras, hecho que facilita su pasaje hacia la sangre.

Por lo expuesto, puede decirse que existen en el eritrón: 1) *Eritrocitos inmaduros* o *nucleados*, que en condiciones normales no circulan y que constituyen las células de la *progenie eritrocítica* o *eritroide*. Son los comúnmente denominados *eritroblastos* o *normoblastos*. 2) *Reticulocitos*, así llamados por presentar un retículo de sustancia cromática. Existen tanto en los órganos eritropoyéticos (*reticulocitos medulares*) como en la sangre circulante (*reticulocitos sanguíneos*). Constituyen la última etapa de maduración dentro del eritrón fijo y la forma en que los eritrocitos llegan a la sangre. Sin embargo, no todos los eritrocitos ingresan al torrente circulatorio como reticulocitos, ya que pueden hacerlo como eritrocitos. En la sangre, el retículo desaparece en alrededor de 24 horas. El número de reticulocitos en la sangre asciend en los casos en que aumenta la producción eritrocitaria, y disminuye en caso contrario. Por tanto, su número es un índice aceptable de la magnitud de la eritropoyesis efectiva. 3) *Eritrocitos maduros*, que se hallan en el torrente circulatorio.

El eritrocito inmaduro posee las organelas y los sistemas enzimáticos que le posibilitan la maduración celular, la síntesis de compuestos y de hemoglobina, y la obtención de energía a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y a través de mecanismos anaeróbicos. Las células más avanzadas de esta progenie son incapaces de efectuar división mitótica. Los reticulocitos son anucleados, por lo que no efectúan mitosis. Tienen una capacidad mínima de síntesis de proteínas y de hemoglobina debido a la presencia de restos de RNA. Obtienen energía por los mismos mecanismos citados. El eritrocito maduro no se divide, no posee RNA, no sintetiza ni proteína ni hemoglobina, no obtiene energía mediante el ciclo de Krebs y sólo lo hace por mecanismos anaeróbicos.

ESTRUCTURA Y FUNCION DEL ERITROCITO

El *eritrocito, hematíe* o *glóbulo rojo* es una célula anucleada, con gran concentración de hemoglobina, que vive en el ser humano aproximadamente 120 días y cuya única función pareciera ser la de transportar y proteger a la hemoglobina, que es necesaria para incrementar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

Concentración de eritrocitos

Los eritrocitos mantienen una concentración en la sangre circulante que permanece constante dentro de ciertos límites en el individuo normal. Esta concentración muestra diferencia sexual: es de $5{,}4 \times 10^6/\text{mm}^3$ en el varón adulto y de $4{,}8 \times 10^6/\text{mm}^3$ en la mujer adulta. Es algo mayor en el recién nacido y un poco menor en la infancia, durante la cual no existe diferencia sexual.

La determinación de la concentración eritrocitaria tiene en realidad una importancia relativa, pues puede variar en casos en que haya modificaciones del volumen plasmático sin que exista una variación real del número total de eritrocitos, como ocurre durante la deshidratación o la sobrehidratación.

Las variaciones más comunes de la cantidad de eritrocitos obedecen a las siguientes causas:

1. *Exceso o deficiencia de formación.* La cantidad de eritrocitos depende, en general, del balance entre su producción y su destrucción. Si la vida media de los eritrocitos no está acortada (es decir, si no es inferior a 120 días), una formación excesiva o disminuida se traducirá, respectivamente, en una cantidad mayor o menor.

2. *Exceso de destrucción.* En ciertas situaciones patológicas se desarrolla el denominado *estado hemolítico*, en el cual los eritrocitos viven menos de 120 días en la circulación. Esto determinará una reducción de su cantidad, que será evidente sólo en aquellos casos en que la médula ósea no pueda compensar, mediante un adecuado aumento de producción, la alteración de la vida media del eritrocito. En este caso se habla de estado hemolítico *no compensado* y se observa anemia. Si la médula ósea puede compensar el aumento de la destrucción de hematíes, se habla de estado hemolítico *compensado* y no se observa anemia.

3. *Pérdida.* La pérdida de eritrocitos, como se observa durante una hemorragia, origina disminución de su cantidad. En condiciones normales, ésta es temporaria, pues la médula ósea compensa esa disminución aumentando la producción hasta que la cantidad se normalice.

Además de alterar la cantidad total de eritrocitos circulantes, las condiciones citadas en 1 a 3 pueden inducir cambios en la concentración de eritrocitos.

4. *Aumento o disminución del volumen plasmático.* La concentración de eritrocitos mide, en realidad, el número de hematíes por mm^3 de sangre. Si el número total de eritrocitos circulantes es normal y el volumen plasmático desciende (como ocurre a consecuencia de vómitos o de diarreas intensas y deshidratación), la cantidad de sangre disminuirá, en tanto que se elevará la concentración de hematíes. Lo contrario ocurre cuando el volumen plasmático aumenta: la cantidad de sangre también lo hace y la concentración eritrocitaria disminuye. En estos casos se habla de policitemias y anemias *relativas.*

5. *Contracción del bazo.* El bazo es el órgano más vascularizado del organismo. En condiciones normales, el bazo humano contiene eritrocitos maduros que guarda como reserva disponible para casos de emergencia. La contracción esplénica es capaz, por lo tanto, de alterar el equilibrio que existe normalmente entre eritrocitos y plasma circulantes. Se cree que de los 120 días que vive un eritrocito, por lo menos dos los pasa en el bazo. La adrenalina produce una intensa contracción del bazo y el pasaje hacia la sangre de los eritrocitos retenidos en él.

Concepto de anemia y de policitemia. La disminución de la concentración de eritrocitos y de hemoglobina o del volumen total del eritrón circulante recibe el nombre de *anemia.* El fenómeno contrario es llamado *policitemia.* Las anemias pueden ser *relativas,* cuando se deben a un aumento del volumen plasmático sin modificaciones del número total de eritrocitos, o *absolutas,* cuando existe un déficit real de células rojas. Las causas generales de anemia son: 1) *déficit de formación,* 2) *exceso de destrucción,* y 3) *pérdida de eritrocitos.*

De la misma forma, las policitemias pueden ser también *relativas,* cuando son el resultado de una disminución del volumen plasmático sin modificaciones del número eritrocitario, o *absolutas,* cuando representan un real incremento del número total de eritrocitos circulantes. La policitemia absoluta puede ser *primaria,* cuando ocurre sin razón aparente, como en la policitemia vera, o *secundaria,* cuando es el resultado de una adaptación orgánica a condiciones de hipoxia *(policitemia secundaria necesaria)* o a una producción autónoma de eritropoyetina *(policitemia secundaria innecesaria).* La eritropoyetina es la hormona que dirige la tasa de producción de eritrocitos en los órganos eritropoyéticos (véase más adelante).

Variaciones fisiológicas de la concentración de eritrocitos. En condiciones normales existen pequeñas variaciones de la concentración de eritrocitos, que pueden ser:

1. *Variaciones diarias.* Aparentemente, durante la inactividad completa la variación diaria es escasa. No existen variaciones en relación con la ingestión de alimentos, pero sí con la ingestión excesiva de líquidos, por aumento transitorio del volumen plasmático.

2. *Actividad muscular.* En los atletas se observa una mayor concentración de eritrocitos, aunque de escasa significación.

3. *Sexo.* Existe una clara diferencia sexual en lo que a concentración de eritrocitos se refiere, ya citada, la cual no se manifiesta antes de la pubertad. Esa diferencia no se observa entre los aborígenes australianos, cuyas mujeres tienen escasa pérdida menstrual y cuya dieta posee un alto contenido de hierro. En los animales que no menstrúan no se aprecia diferencia sexual. Otra posible causa de esta diferencia sería hormonal: se ha probado que los andrógenos estimulan la eritropoyesis y que los estrógenos la inhiben. También debe recordarse que el varón presenta mayor desarrollo de su masa magra y, por lo tanto, mayor consumo de oxígeno, lo que haría necesaria una mayor cantidad de eritrocitos para transportarlo.

4. *Altura.* La concentración de eritrocitos es mayor en las personas o en los animales que habitan en grandes alturas que en aquellos que viven a nivel del mar. La cantidad de

oxígeno que se combina con la hemoglobina y que, por lo tanto, transporta cada eritrocito depende de la presión parcial de oxígeno en el aire alveolar. La presión atmosférica disminuye a medida que nos elevamos por sobre el nivel del mar, lo cual reducirá la presión parcial de oxígeno alveolar pese al incremento compensatorio del volumen minuto respiratorio. Esto hará que cada eritrocito transporte menos oxihemoglobina y que el sistema compense el déficit de oxígeno resultante incrementando la eritropoyesis e induciendo así la denominada *policitemia de las alturas.*

5) *Edad.* La variación más notable en la concentración eritrocitaria se relaciona con la edad. Es muy alta en el momento del nacimiento (el feto vive en un ambiente similar al existente en la altura) y permanece elevada durante la primera semana de vida. Luego comienza a declinar y aparecen eritrocitos pequeños, por lo cual disminuyen más la concentración de hemoglobina y el hematócrito de la sangre periférica que la concentración eritrocitaria. Esto se observa hasta los 3-5 meses de edad. Posiblemente este fenómeno se deba a la carencia de hierro de la dieta. A partir del segundo año de vida se observa un aumento gradual hasta que, en la pubertad, los valores en jóvenes de ambos sexos son iguales a los correspondientes a mujeres adultas. A partir de ese momento existe un aumento de la concentración en el varón.

6) *Embarazo.* Durante el embarazo, y sobre todo entre el 5° y 8° mes, se observa una disminución de la concentración de eritrocitos, causada principalmente por un aumento del volumen plasmático (*anemia relativa* o *por dilución*) pese a existir un moderado incremento de la masa roja circulante.

Vida media de los eritrocitos

El tiempo que los eritrocitos viven en la circulación recibe el nombre de *vida media.* La primera estimación razonable de ella fue hecha por Ashby en 1929 mediante la transfusión de células compatibles pero inmunológicamente competentes que podían ser identificadas por aglutinación en distintos tiempos desde el momento de la transfusión. Las técnicas disponibles actualmente se basan en el empleo de materiales radiactivos que "marcan" los eritrocitos en el momento de su formación o cuando son adultos y circulan en la sangre.

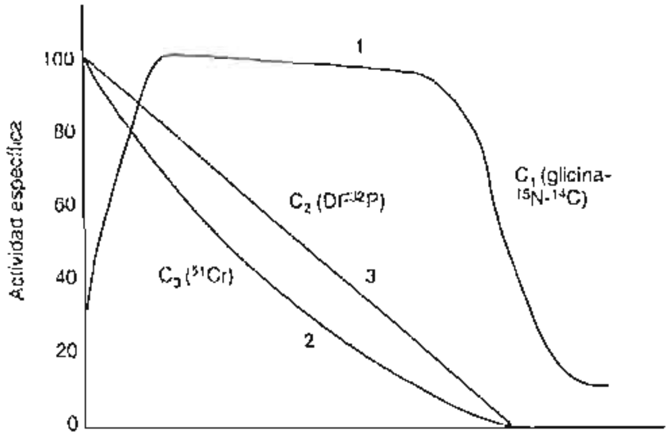


Fig. 7-2. Determinación de la vida media eritrocitaria mediante el empleo de glicina marcada con ^{51}Cr y DF^{32}P. Véase la explicación en el texto.

El primero de estos métodos utiliza isótopos de hierro (^{59}Fe) o moléculas precursoras de la hemoglobina, empleándose generalmente glicina marcada con ^{15}N, ^{14}C, ^{3}H. Las moléculas marcadas inyectadas son incorporadas a la hemoglobina de los eritrocitos que se están formando en la médula ósea (eritroblastos) y que luego pueden ser seguidos midiendo la radiactividad que poseen desde que ingresan en la sangre hasta que mueren y desaparecen (curva 1 de la figura 7-2). El segundo método implica la marcación *in vitro* de las células rojas adultas circulantes con ^{51}Cr, DF^{32}P o ^{14}C, seguida de autotransfusión de las células marcadas y posterior análisis de la caída de la radiactividad sanguínea en función del tiempo transcurrido desde la autotransfusión (curvas 2 y 3 de la figura 7-2).

El DF^{32}P se une a la colinesterasa del eritrocito, unión que persiste durante toda la vida de este último. El cromato de Na penetra en el eritrocito, donde es reducido a su estado crómico. El cromo forma así un quelato con las cadenas de la hemoglobina. Utilizando el primer método se observa que los eritrocitos marcados con glicina-^{15}N lo han sido durante su formación, durante el proceso de síntesis de hemoglobina, y que emergen en la circulación casi simultáneamente. La radiactividad de la sangre alcanza, por lo tanto, rápidamente un valor máximo. Luego cae muy lentamente durante 4 meses debido a la muerte accidental de algunas células, y seguidamente lo hace con rapidez formando una curva sigmoidea que representa la integral de la frecuencia de distribución de la vida individual de los eritrocitos. El punto medio de la curva descendente indica la vida media de los eritrocitos (120 días). Si las células tienen una vida media menor (estado hemolítico), la curva aparecerá corrida hacia la izquierda. Si existe una destrucción de células al azar una vez que han pasado a la circulación, se observará una caída inmediata de la radiactividad sanguínea, y pocas células llegarán a vivir el mismo tiempo que lo hacen las células normales.

En el método de marcación *in vitro,* las células marcadas poseen entre 1 y 120 días de edad. Por lo tanto, al ser autotransfundidas podrá observarse una caída rápida de la radiactividad debido a que las células más viejas mueren antes que las más jóvenes (curvas 2 y 3). La pendiente de la curva constituye un índice de la vida media celular. Si ésta se halla acortada, la pendiente de la curva será mayor. La curva de ^{51}Cr es curvilínea dado que una pequeña cantidad del ^{51}Cr incorporado a los eritrocitos escapa de éstos, fenómeno que se conoce con el nombre de *elución* del ^{51}Cr. Existen tablas para corregir las consecuencias de este fenómeno.

Indices eritrocíticos (o hematimétricos)

Las concentraciones de eritrocitos y de hemoglobina y el valor hematócrito pueden ser usados para el cálculo de ciertos índices que definen el tamaño y el contenido de hemoglobina del eritrocito. Los principales índices eritrocíticos son: 1) volumen corpuscular medio (VCM), 2) hemoglobina corpuscular media (HCM) y 3) concentración hemoglobínica corpuscular media (CHCM).

El *VCM* expresa el volumen promedio de los eritrocitos circulantes en micrómetros cúbicos (μm³). Puede ser calculado aplicando la siguiente ecuación:

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hematócrito} \times 10}{\text{Concentración de eritrocitos}}$$

Los eritrocitos normales presentan un VCM de 87 ± 5 μm³. Se llaman, por lo tanto, *normocitos*. Son *microcitos* aquellos eritrocitos cuyo VCM es inferior a 82 μm³, y *macrocitos* los que poseen un VCM superior a 92 μm³. El VCM representa solamente la medida del volumen medio de los eritrocitos. Es imperativo, por lo tanto, interpretar sus valores junto con una cuidadosa inspección citológica, ya que es posible obtener un VCM normal en sangres con gran cantidad de microcitos y macrocitos.

La *HCM* constituye una expresión, en unidades absolutas, del peso medio de la hemoglobina contenida en un eritrocito. Puede ser calculada así:

$$\text{HCM} = \frac{\text{Concentración de hemoglobina} \times 10}{\text{Concentración de eritrocitos}}$$

Los eritrocitos normales contienen 29 ± 2 picogramos (pg) de hemoglobina. Este valor es mayor en el recién nacido debido a que el VCM es mayor, y es menor en las anemias por deficiencia de hierro.

Mientras que la HCM representa el peso medio de la hemoglobina en cada eritrocito, la *CHCM* expresa la concentración media de hemoglobina en cada célula. Puede ser calculada aplicando la siguiente ecuación:

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Concentración de hemoglobina}}{\text{Hematócrito}}$$

El resultado se expresa como porcentaje. Los eritrocitos adultos normales contienen 34 ± 2% de hemoglobina. El eritrocito normal contiene todas las moléculas de hemoglobina que puede, lo cual hace casi imposible que la CHCM sea superior al valor normal (hipercromía). Por el otro lado, independientemente del tamaño celular, la célula puede poseer baja concentración de hemoglobina, lo cual indica que es hipocrómica.

ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA HEMOGLOBINA

La hemoglobina (Hb) constituye el principal componente del eritrocito, a la que éste debe su capacidad de transportar oxígeno y dióxido de carbono. Cien mililitros de plasma que no contengan hemoglobina, equilibrados con una mezcla gaseosa con P_{O_2} = 100 mm Hg, transportan 0,3 ml de oxígeno disuelto; en cambio, 100 ml de sangre, con concentración normal de hemoglobina y equilibrados con una atmósfera similar, transportan 20,3 ml de oxígeno. Por lo tanto, la hemoglobina es responsable del transporte del 99,2% del oxígeno presente en la sangre. Un gramo de hemoglobina completamente saturada de oxígeno transporta 1,34 ml del gas.

La cantidad de pigmento presente en 1 dl de sangre recibe el nombre de *concentración de hemoglobina*. Su valor promedio muestra diferencia sexual, ya que es de 15,4 g/dl (14,5-16,7 g/dl) en el varón adulto y de 13,8 g/dl (12,2-15,0 g/dl) en la mujer adulta. La concentración de hemoglobina presenta considerables variaciones fisiológicas, que coinciden en forma más o menos exacta con las señaladas anteriormente para los eritrocitos. Su valor es menor en el niño (11,0 g/dl al año de vida, 13,0 g/dl a los 10 años), y no se observa diferencia sexual. Los valores del adulto se alcanzan alrededor de los 20 años de vida posnatal. Debe recordarse que la sangre capilar muestra una concentración de hemoglobina ligeramente inferior a la correspondiente a la sangre venosa, hecho explicable por el distinto hematócrito que caracteriza a ambas sangres.

Durante su desarrollo en los órganos eritropoyéticos y en la sangre, cada eritrocito sintetiza alrededor de 30 pg (27-32 pg) de hemoglobina, valor conocido con el nombre de *hemoglobina corpuscular media* (HCM). La cantidad total de hemoglobina circulante en un individuo adulto normal de 70 kg de peso corporal alcanza a 750 g; la producción y destrucción diarias oscilan alrededor de 0,5 g.

Estructura de la hemoglobina

En los seres humanos, como en todos los mamíferos, la hemoglobina es una proteína conjugada con un peso molecular cercano a 68 kDa. Su molécula está formada por dos componentes químicamente distintos: una metaloporfirina llamada *hem* (grupo prostético) y una proteína llamada *globina*. Existen cuatro núcleos hem en cada molécula de hemoglobina, cada uno de los cuales contiene un átomo de hierro ligado por uniones covalentes a los átomos de nitrógeno de una estructura heterocíclica llamada *protoporfirina IX*. Esta fue denominada así por ser la novena de una serie de estructuras isoméricas de anillos pirrólicos unidos por puentes de meteno con cadenas laterales de *metilo, vinilo* y *ácido propiónico*. El núcleo hem es responsable del color rojo característico de la hemoglobina.

La molécula de hemoglobina está formada por *cuatro subunidades* (tetrámero) de peso molecular cercano a 17 kDa (17 kDa × 4 = 68 kDa); cada subunidad está constituida por un grupo hem y una cadena polipeptídica. La molécula de hemoglobina, por lo tanto, está integrada por *cuatro grupos hem y cuatro cadenas polipeptídicas*, que en su conjunto conforman la *globina*.

La globina constituye el 96% de la molécula de hemoglobina y, en todos los mamíferos, está compuesta por *cuatro cadenas polipeptídicas* que aparecen como dos pares no idénticos. En la hemoglobina que predomina en los eritrocitos del ser humano adulto (HbA), dos cadenas polipeptídicas (un par idéntico) contienen 141 aminoácidos, y se denominan *cadenas alfa (α)*. El par restante de cadenas idénticas contiene 146 aminoácidos, y son llamadas *cadenas beta (β)*.

Aunque podría pensarse que la hemoglobina de un individuo normal constituye una especie molecular única, éste no es realmente el caso. Cuando se preparan hemolizados de eritrocitos de un individuo y se los estudia mediante electroforesis o cromatografía de intercambio iónico, métodos empleados comúnmente para separar proteínas, se observan varias especies de hemoglobina. Todas ellas contienen dos cadenas α y otras dos no α. La especie denominada HbA, compuesta por dos cadenas alfa y dos beta ($\alpha_2\beta_2$), representa el 90% del total de la hemoglobina presente. Una segunda especie, presente en cantidades menores (2,5% del total) y llamada HbA_2, contiene dos cadenas alfa y dos delta ($\alpha_2\delta_2$). La cadena δ está formada, al igual que la β, por 146 aminoácidos, y se diferencia de ella por la distinta secuencia de 8 aminoácidos específicos. Además de estas dos hemoglobinas, otras seis adicionales se encuentran en pequeñas cantidades en los hemolizados. La significación exacta de estas formas y la manera precisa en que difieren de las hemoglobinas A y A_2 deben todavía establecerse.

Además de esta heterogeneidad presente en un individuo, se observa heterogeneidad de la hemoglobina durante la maduración. En el curso de la vida fetal, la principal proteína respiratoria de los eritrocitos está representada por la HbF (fetal), formada por dos cadenas alfa y dos gamma ($\alpha_2\gamma_2$), las que difieren considerablemente de las cadenas β (37 aminoácidos). Durante la vida embrionaria aparece otra especie, la HbE (embrionaria), en la cual las cadenas alfa se combinan con cadenas épsilon ($\alpha_2\varepsilon_2$). Un tercer tipo de heterogeneidad de la hemoglobina en los seres humanos resulta de mutaciones de genes que controlan la secuencia de aminoácidos en las cadenas α y β, lo que da lugar a la aparición de *hemoglobinas anormales*.

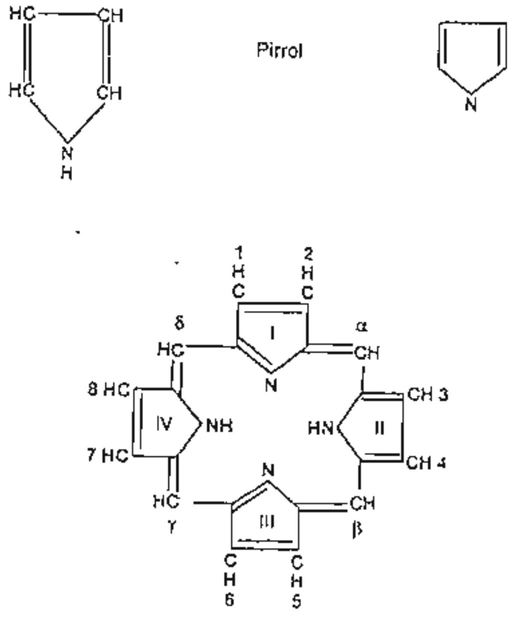


Fig. 7-3. Modelo esquemático de las moléculas de pirrol y porfina.

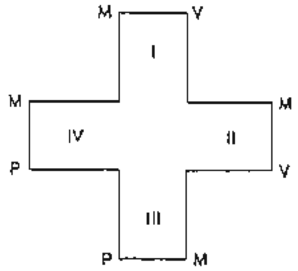


Fig. 7-4. Modelo esquemático de la molécula de porfirina III. *M*, metilo; *V*, vinilo; *P*, ácido propiónico.

El hem constituye el 4% de la molécula de hemoglobina. Es una metaloporfirina o ferroporfirina que resulta de la combinación de un metal, el hierro, con una *porfirina*. Esta es un derivado de la *porfina*, en la que se han reemplazado ocho hidrógenos por ciertos radicales.

La porfina (fig. 7-3) es un compuesto cíclico tetrapirrólico formado por *cuatro núcleos pirrólicos* unidos entre sí por puentes de meteno (=CH–). Los núcleos de la molécula de porfina se denominan I, II, III y IV. Los H de sustitución en los núcleos se numeran como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Los puentes de meteno se designan α, β, γ y δ.

Si en el núcleo de porfina se reemplazan los H numerados de 1 a 8 por los siguientes radicales: 4 metilos ($-CH_3$) en las posiciones 1, 3, 5 y 8; 2 vinilos ($-CH{=}CH_2$) en las posiciones 2 y 4, y 2 ácidos propiónicos ($-CH_2-CH_2-COOH$) en las posiciones 6 y 7. se obtendrá la porfirina tipo III (IX) que forma parte del hem, como se muestra esquemáticamente en la figura 7-4.

El hierro forma parte integrante de la molécula de hemoglobina en una proporción del 0,34%, en la que actúa con una valencia de coordinación de 6. De estas valencias, cuatro se combinan con los átomos de nitrógeno de los anillos pirrólicos de la porfirina, mientras que las dos restantes se combinan con grupos *imidazólicos* de dos residuos *histidina* de la globina (fig. 7-5).

La combinación de la hemoglobina con el oxígeno se realiza mediante la ruptura de una valencia del hierro con la histidina, con formación del enlace hierro-oxígeno (fig. 7-6).

La forma en que las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina se pliegan específicamente unas sobre otras y se combinan con los cuatro grupos hem da origen a una molécula globular y funcional, que puede ser estudiada mediante difracción de rayos X. Estudios de este tipo han sido realizados por Kendrew y col. y por Perutz y col. en la Universidad de Cambridge y han mostrado que cada una de las moléculas polipeptídicas se arrolla formando ocho hélices (fig. 7-7) y da origen a una molécula con forma ovoide y con una cavidad central.

Cada una de las regiones helicoidales de las cadenas polipeptídicas se denomina con una letra del alfabeto (de A a H) y cada residuo aminoacídico de la cadena tiene un número específico. En consecuencia, es posible designar un aminoácido por su número (por ejemplo, B99) y por su posición helicoidal (B99 sería H3, por ser el tercer residuo de la hélice H). Las regiones entre las hélices se denominan AB, BC, y así sucesivamente, y las de los extremos NH y CO se llaman NA y HC, respectivamente.

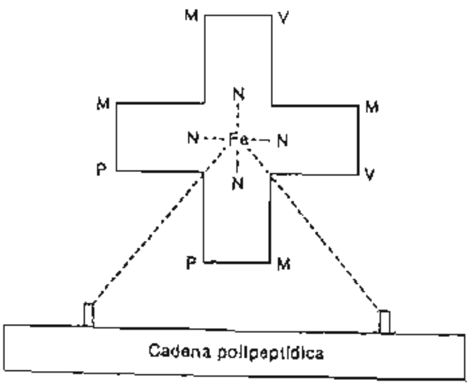


Fig. 7-5. Modelo esquemático de la molécula de desoxihemoglobina (cada cuarto de la molécula representa una subunidad).

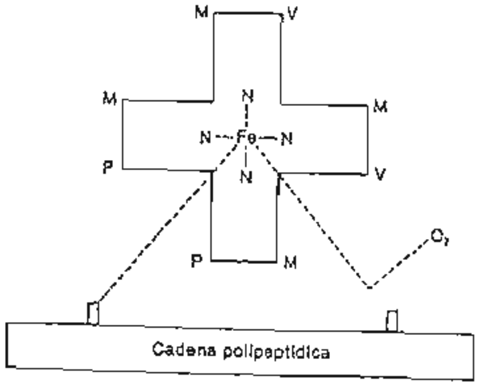


Fig. 7-6. Modelo esquemático de la molécula de oxihemoglobina (cada cuarto de la molécula representa una subunidad).

Los residuos aminoacídicos polares, hidrofílicos, cubren la superficie, mientras que los residuos hidrofóbicos tapizan cuatro cavidades superficiales, cada una ocupada por un grupo hem con sus átomos de hierro ubicados entre dos residuos de histidina. La histidina proximal está unida firmemente al átomo de hierro, mientras que la histidina distal brinda una unión lábil, reversible, para el hierro. Estos radicales de histidina se ubican en posiciones 58 y 87 en las cadenas α y en posiciones 63 y 92 en las β.

Características de la hemoglobina

La hemoglobina de los mamíferos presenta las siguientes características:

① Cada uno de los átomos de hierro de los grupos hem reacciona directamente con oxígeno molecular (O_2). Cada átomo de hierro puede fijar una molécula de oxígeno, de lo que resulta que una molécula de hemoglobina puede transportar cuatro moléculas del gas. Para que esta reacción ocurra, el hierro debe encontrarse en la forma divalente (Fe^{2+}, ferroso). Este estado no se modifica cuando el hierro reacciona con el oxígeno: existe *oxigenación* y no *oxidación* de la hemoglobina. Cuando el átomo de hierro es oxidado a su forma trivalente (Fe^{3+}, férrico), como ocurre en la *metahemoglobina*, no reacciona con oxígeno, y la hemoglobina pierde la capacidad de transportarlo. En condiciones normales *in vivo*, el sistema metahemoglobina-reductasa del eritrocito mantiene al hierro de la molécula en su estado divalente.

② La combinación de la hemoglobina con el oxígeno da lugar a la formación de *oxihemoglobina* (HbO_2). Esta combinación es reversible y depende de la P_{O_2} del medio que rodea a la molécula. La combinación del oxígeno con el hierro se efectúa a través de la valencia del metal unida laxamente a la histidina distal.

La incorporación y liberación de oxígeno por la molécula de hemoglobina *(oxigenación y desoxigenación)* están asociadas a un reordenamiento espacial de la molécula, responsable de la forma de la *curva de disociación de la oxihemoglobina* (véase más adelante). La afinidad de la desoxihemoglobina por el oxígeno es baja, de modo que es necesario un importante aumento de la P_{O_2} para que una molécula de oxígeno se una al primer grupo hem. Sin embargo, la oxigenación de este grupo ocasiona un desplazamiento molecular, posiblemente iniciado por cambios en la histidina distal que se encontraba unida al átomo de hierro. Un movimiento de desplazamiento en el área de contacto α–β reduce el tamaño de la cavidad central, lo que determina que los restantes grupos hem queden más expuestos, de manera tal que dos moléculas adicionales de oxígeno puedan ser incorporadas con sólo un pequeño incremento de la P_{O_2}. Un nuevo reordenamiento molecular determina que el último hem muestre una baja afinidad por el oxígeno, lo que demandará una P_{O_2} considerable para oxigenarlo. Los cambios en la configuración molecular de la hemoglobina responsables de los cambios de afinidad por el oxígeno han sido denominados *interacción hem-hem.*

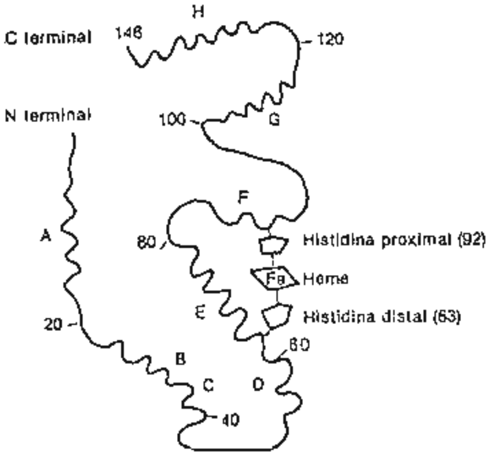
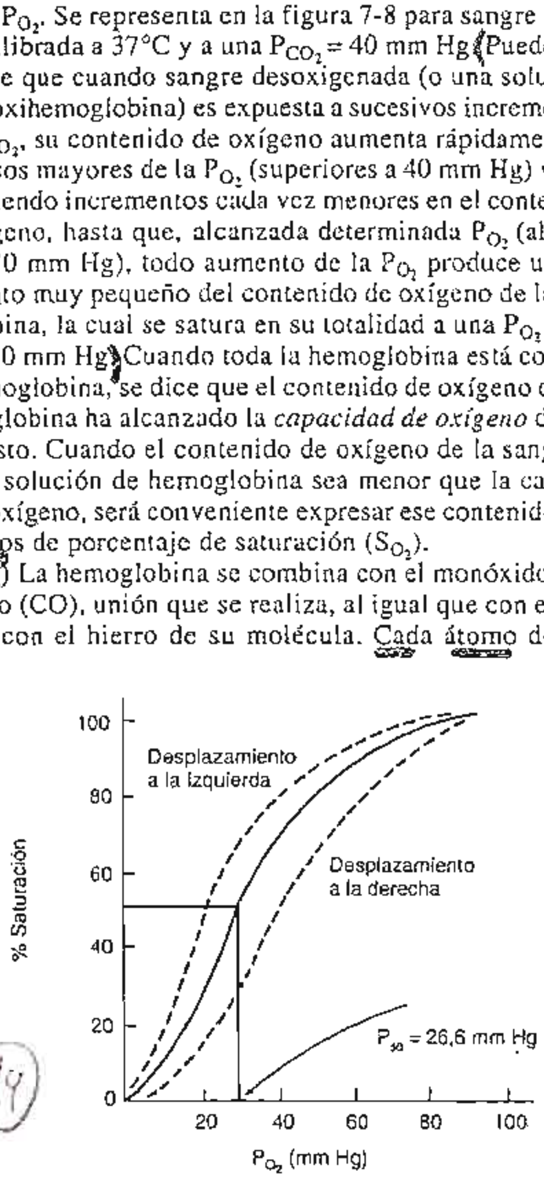


Fig. 7-7. Diagrama de la cadena polipeptídica β de la hemoglobina con sus ocho hélices (A-H) y el grupo hem asociado a los residuos de histidina. (Adaptada de Erslev y Gabuzda: Pathophysiology of Blood. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1979.)

La proporción de desoxihemoglobina que se transforma en oxihemoglobina al ponerla en contacto con oxígeno depende de la P_{O_2}. Se denomina *curva de disociación de la oxihemoglobina* o *curva de equilibrio de la hemoglobina con el oxígeno* a la representación gráfica de la relación existente entre el porcentaje de saturación de la hemoglobina con oxígeno (porcentaje de oxihemoglobina formada) y la P_{O_2}. Se representa en la figura 7-8 para sangre humana equilibrada a 37°C y a una $P_{CO_2} = 40$ mm Hg. Puede observarse que cuando sangre desoxigenada (o una solución de desoxihemoglobina) es expuesta a sucesivos incrementos de la P_{O_2}, su contenido de oxígeno aumenta rápidamente. Ascensos mayores de la P_{O_2} (superiores a 40 mm Hg) van produciendo incrementos cada vez menores en el contenido de oxígeno, hasta que, alcanzada determinada P_{O_2} (alrededor de 70 mm Hg), todo aumento de la P_{O_2} produce un incremento muy pequeño del contenido de oxígeno de la hemoglobina, la cual se satura en su totalidad a una P_{O_2} cercana a 250 mm Hg. Cuando toda la hemoglobina está como oxihemoglobina, se dice que el contenido de oxígeno de la hemoglobina ha alcanzado la *capacidad de oxígeno* del compuesto. Cuando el contenido de oxígeno de la sangre o de una solución de hemoglobina sea menor que la capacidad de oxígeno, será conveniente expresar ese contenido en términos de porcentaje de saturación (S_{O_2}).

③ La hemoglobina se combina con el monóxido de carbono (CO), unión que se realiza, al igual que con el oxígeno, con el hierro de su molécula. Cada átomo de hierro



(14)

Fig. 7-8. Curva de disociación de la oxihemoglobina, que muestra su desplazamiento hacia la derecha con aumento de la P_{50} en condiciones de acidosis o de 2,3-DPG aumentado o en ciertas hemoglobinas anormales, y su desplazamiento hacia la izquierda con disminución de la P_{50} en condiciones de alcalosis o de 2,3-DPG disminuido o en ciertas hemoglobinas anormales.

puede fijar una molécula de CO. El producto resultante recibe el nombre de *carboxihemoglobina.*

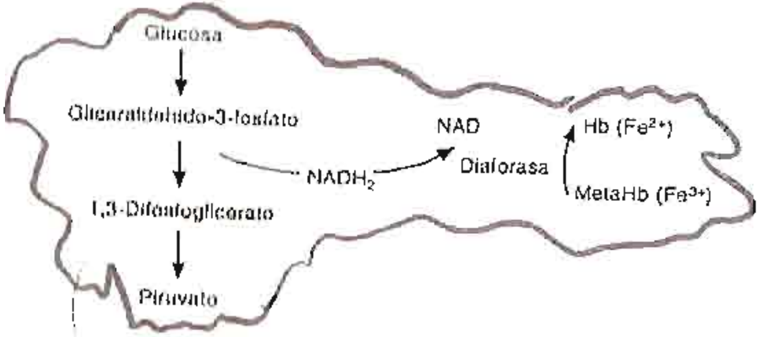
El monóxido de carbono, producido por la combustión incompleta del carbono (braseros, estufas, gas de alumbrado, motores de explosión), se combina más fácilmente con la hemoglobina que el oxígeno, ya que el pigmento presenta una afinidad por el gas 200 a 300 veces mayor que la que posee para el oxígeno. El peligro de la intoxicación por monóxido de carbono radica en el hecho de que la carboxihemoglobina no transporta oxígeno *(hemoglobina ocupada).* Si un tercio del total de la hemoglobina circulante está ocupado por CO aparecen cefaleas y vómitos; si lo está un 50% la vida peligra, y si lo está un 60-70% se produce la muerte por asfixia.

El tratamiento de un intoxicado con monóxido de carbono consiste en retirarlo de la atmósfera que contiene el gas, practicarle respiración artificial y hacerle inhalar oxígeno puro. En casos extremos deben practicarse sangrías y transfusiones.

④ La hemoglobina se combina con el dióxido de carbono para formar la *carbohemoglobina.* Esta combinación no se efectúa con el hem sino con la globina de la molécula, mediante la formación de *compuestos carbámicos.*

La formación de compuestos carbámicos varía muy poco frente a cambios de la P_{CO_2}, pero aumenta considerablemente cuando desciende la saturación con oxígeno.

⑤ El hierro de la hemoglobina sufre constantemente procesos de oxidación, lo que da lugar a un compuesto llamado *metahemoglobina.* Este proceso ocurre en una magnitud equivalente al 3% del total de la hemoglobina por día. Como la metahemoglobina es inerte como transportador de oxígeno, el eritrocito requiere de un mecanismo que convierta la metahemoglobina en hemoglobina. Este mecanismo es catalizado por la enzima *diaforasa* que acopla la $NADH_2$ generada por la GAPD (gliceraldehído-fosfato-deshidrogenasa) en la reacción de Embden-Meyerhof con la reducción de la metahemoglobina, como se muestra en el esquema siguiente:



La conversión de una fracción de la hemoglobina en metahemoglobina tiene un efecto similar al de la carboxihemoglobina sobre la curva de disociación de la oxihemoglobina. Cuando en una muestra de sangre ambas están presentes, sus efectos se suman.

La concentración de metahemoglobina circulante recibe el nombre de *metahemoglobinemia.* Existen varios mecanismos que producen acumulación excesiva de metahemoglobina dentro del eritrocito. Una forma la constituye la *metahemoglobinemia hereditaria,* que se caracteriza por una disminución de la actividad de la diaforasa y que genera niveles circulantes de metahemoglobina entre el 15 y el 40% de la hemoglobina total. Más comúnmente, la metahemoglobinemia es *adquirida* y ocurre como resultado de la acción de drogas oxidantes (nitritos, nitratos, derivados de la anilina) para luego desaparecer cuando se suspende la administración de las drogas. También existe metahemoglobinemia en algunos individuos con hemoglobinas anormales.

⑥ La hemoglobina, en presencia de agua oxigenada, actúa como una *peroxidasa* que libera oxígeno naciente, lo cual se aprovecha para demostrar su presencia por medio de reacciones coloreadas.

Metabolismo de la hemoglobina

El metabolismo de la hemoglobina comprende dos procesos opuestos, el de su *síntesis* y el de su *catabolismo,* que serán analizados por separado.

Síntesis de la hemoglobina. La hemoglobina es sintetizada en los órganos eritropoyéticos por las células de la progenie eritrocítica y su síntesis continúa brevemente en los reticulocitos circulantes. Los mecanismos que determinan que la célula progenitora eritrocítica inicie la síntesis de hemoglobina, y realice así su última etapa de diferenciación, son poco conocidos. La célula más primitiva del eritrón fijo, el *proeritroblasto,* contiene pequeñas cantidades de mRNA para globina, de modo que puede, presumiblemente, estar sintetizando hemoglobina aunque ésta no sea visible mediante coloración con bencidina. La hemoglobina es sintetizada y acumulada continuamente durante el período de 5-6 días que dura la maduración eritrocítica humana. Los eritrocitos adultos contienen virtualmente sólo moléculas completas de hemoglobina; las moléculas de hem libres o de cadenas alfa o no alfa son muy escasas. Esto implica la existencia de una regulación estricta durante la eritropoyesis que asegura una síntesis balanceada de cada componente de la hemoglobina. El compuesto no se sintetiza a nivel de los eritrocitos maduros durante el resto de su vida en la circulación.

Ontogenia de la síntesis de hemoglobina. La eritropoyesis humana —y por lo tanto la síntesis de hemoglobina— comienza muy pronto en la vida fetal en el saco embrionario a nivel de las células eritroides. En esta etapa predominan *hemoglobinas primitivas:* Gower$_1$ y Gower$_2$. Más tarde, cuando el sitio de la eritropoyesis pasa al hígado y a la médula ósea, la hemoglobina Gower desaparece y aparece la hemoglobina fetal (HbF). Durante el resto de la gestación van apareciendo en cantidades crecientes las hemoglobinas A y A_2 hasta que, alrededor del momento del nacimiento, cesa la síntesis de HbF.

En todas las especies estudiadas, la *cadena alfa* es un componente constante de las diversas hemoglobinas producidas durante las vidas fetal y posnatal. Los genes de la cadena alfa se expresan siempre en su totalidad, mientras que los genes de las cadenas no alfa sólo lo hacen en diferentes etapas de desarrollo, lo que sugiere la existencia de mecanismos de control separados.

Síntesis del hem. La capacidad de sintetizar hem es una función común a todas la células aeróbicas. Esta sustancia es requerida para la síntesis de hemoglobina, citocromos, catalasas y peroxidasas. En las plantas, el hem interviene en la constitución de la molécula de clorofila, aunque es modificado.

El hem es sintetizado en una serie secuencial de reacciones controladas enzimáticamente (fig. 7-9); la médula ósea y el hígado son los productores más importantes del compuesto. La síntesis comienza en las mitocondrias y requiere energía. Las etapas intermedias tienen lugar en el citosol, y el proceso se completa en las mitocondrias con la inserción del hierro en la molécula de porfirina.

Los elementos básicos para la síntesis del hem son dos moléculas pequeñas y ampliamente distribuidas, *glicina* y *succinato*. En la primera etapa enzimática, estas moléculas se combinan para formar una aminoacetona, el *ácido δ-aminolevulínico* (ALA). En la siguiente etapa, dos moléculas de ALA se combinan para formar un compuesto cíclico, el monopirrol *porfobilinógeno* (PBG). Cuatro moléculas de PBG se condensan entonces en forma sucesiva para formar un tetrapirrol, el *uroporfirinógeno*. Este se modifica luego por descarboxilación de algunas de sus cadenas laterales para convertirse en *coproporfirinógeno*. Una nueva modificación por descarboxilación oxidativa lo transforma en *protoporfirinógeno IX*, que se autooxida a *protoporfirina IX*.

En las células animales, la etapa final consiste en la inserción de un átomo de hierro en el centro de la protoporfirina para dar lugar al hem. En las plantas, el magnesio se inserta en lugar del hierro, y la molécula se modifica para originar clorofila.

De todas las reacciones citadas, sólo la primera parece requerir energía, necesaria para la activación del succinato a succinil-CoA. Todas las demás, excepto posiblemente la conversión de PBG en uroporfirinógeno, son favorecidas termodinámicamente y son irreversibles.

Una descripción más detallada del proceso de síntesis de la hemoglobina debe consultarse en textos de bioquímica.

Catabolismo de la hemoglobina. Los eritrocitos senescentes son secuestrados y metabolizados primariamente por las células reticuloendoteliales que tapizan los sinusoides del bazo, aunque el hígado y la médula ósea participan en el proceso (fig. 7-10, *1*). Este proceso recibe el nombre de *hemólisis extravascular*. Cuando el secuestro extravascular de eritrocitos aumenta, como en ciertas anemias hemolíticas, los sitios secundarios de remoción eritrocítica pueden adquirir gran importancia en el catabolismo de la hemoglobina.

De los tres componentes de la hemoglobina (globina, hierro y protoporfirina), la globina es degradada y los aminoácidos liberados retornan al *pool* orgánico (fig. 7-10, *2*); el hierro liberado es reutilizado casi por completo para la formación de nuevos compuestos que contienen hierro (fig. 7-10, *3*); la molécula de protoporfirina, por el contrario, no se conserva y es degradada enzimáticamente a *bilirrubina* (B) y *monóxido de carbono* (fig. 7-10, *4*), que son eliminados del cuerpo.

El hem no constituye únicamente el grupo prostético de la hemoglobina, sino que se lo encuentra también formando parte de la *mioglobina*, los *citocromos*, las *catalasas* y las *peroxidasas*. Cuando todas estas sustancias son catabolizadas, la protoporfirina es transformada en bilirrubina. La producción diaria de bilirrubina en un individuo normal alcanza a 250-300 mg, de los cuales el 80% proviene del hem hemoglobínico y el 20% restante de las otras sustancias que contienen hem.

Formación y características de la bilirrubina. La formación de bilirrubina implica dos pasos sucesivos. En la primera etapa de la conversión (fig. 7-11), que se cree es limitante, la molécula de hem es transformada en *biliverdina IXα* por acción de la *hemooxigenasa microsómica*. Como la protorfirina del hem es del tipo IX, y dado que la fisura del anillo ocurre en el puente α, se explica por qué la biliverdina es del tipo IXα. Esto significa que la secuencia de los anillos pirrólicos y sus ocho cadenas laterales mostrará una correspondencia exacta con aquellos de la protoporfirina IX. En aves, reptiles y anfibios, el precursor biliverdina es excretado directamente en la bilis y constituye el producto final de la degradación del hem.

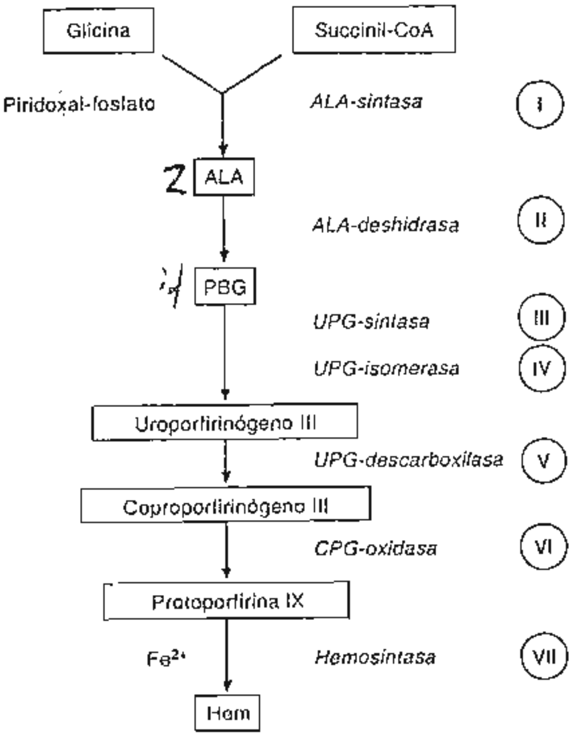


Fig. 7-9. Esquema de la síntesis del hem. Las etapas I, VI y VII tienen lugar en las mitocondrias. Las etapas II a V ocurren en el citosol.

La bilirrubina se forma a partir de la biliverdina y su configuración también es IXα, aunque contiene 2 H más que la biliverdina. En esta reacción se produce *monóxido de carbono*, que es excretado por los pulmones, a razón de un mol por mol de bilirrubina producida, y, por lo tanto, un mol por mol de hem degradado. Como prácticamente no existe otra fuente de monóxido endógena, la determinación de la magnitud de producción de éste puede servir para cuantificar la magnitud del catabolismo del hem.

La hemooxigenasa microsómica es más activa en aquellos órganos que normalmente están involucrados en el secuestro y la destrucción de eritrocitos senescentes, como el bazo, el hígado y la médula ósea, pero es muy baja en los riñones y en otros órganos no implicados normalmente en este proceso. La hemooxigenasa microsómica es capaz de adaptar su actividad en el organismo intacto a cambios en la disponibilidad del sustrato. Esta adaptación funcional se debe a inducción de la hemooxigenasa por su sustrato, la hemoglobina. Así, en los estados hemolíticos pueden observarse aumentos pronunciados en la actividad de la enzima en el hígado, cosa que no ocurre en la anemia por hemorragia, en la cual la actividad de la enzima es normal.

Cuando se produce hemólisis intravascular, la mayor parte de la hemoglobina liberada en el plasma circulante se une a la *haptoglobina* plasmática. El complejo *haptoglobina-hemoglobina* es rápidamente depurado por el sistema reticuloendotelial. Dado que el índice de eliminación de la haptoglobina fijada puede sobrepasar al de la producción de nueva haptoglobina, su nivel disminuye en el plasma y se

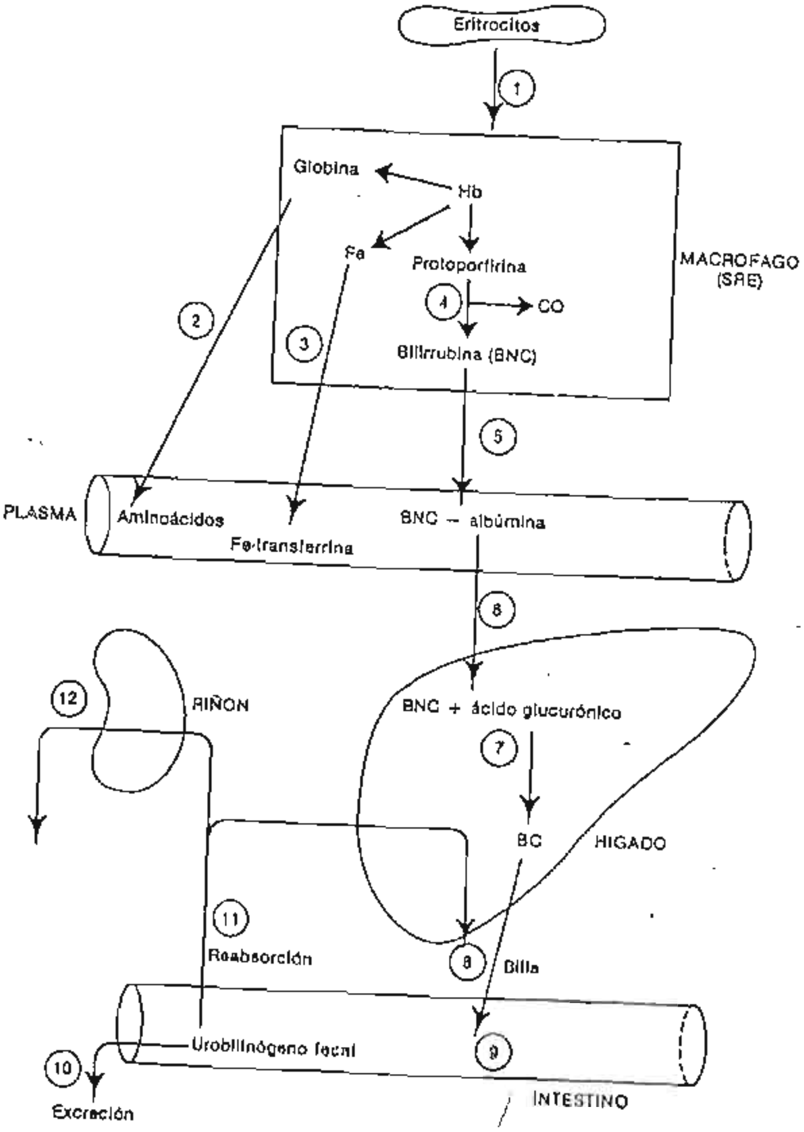


Fig. 7-10. Esquema del catabolismo de la hemoglobina y de la formación y excreción de bilirrubina. *BNC*, bilirrubina no conjugada; *BC*, bilirrubina conjugada.

transforma en un índice muy sensible de la destrucción acelerada de eritrocitos. La concentración de haptoglobina, sin embargo, está sujeta a aumentos pronunciados en respuesta a estados inflamatorios y neoplásicos, por lo cual su nivel final representa un balance entre aquellos factores que promueven su síntesis y los que inducen su degradación, como la hemólisis. Normalmente, la haptoglobina puede unir alrededor de 100 mg Hb/dl de plasma. Cuando este valor es sobrepasado, la hemoglobina se pierde con la orina. Parte es disociada en hem y globina; el hierro es oxidado y el hem se transforma en hematina. Esta última se une laxamente a la albúmina para formar *metahemalbúmina*, la cual, por lo tanto, constituye un indicador de hemólisis intravascular. El plasma contiene también una β_1-globulina, denominada *hemopexina*, que fija firmemente al hem.

La detección de hemoglobina libre en el plasma y en la orina indica que la capacidad de unión de la haptoglobina ha sido sobrepasada y que el grado de hemólisis intravascular ha sido importante. La hemoglobina libre filtra a través del glomérulo. Una parte pasa a la orina *(hemoglobinuria)* y hace que sea positiva la reacción de la bencidina. Otra porción es reabsorbida por las células tubulares, donde el hierro es removido y depositado como *ferritina* y *hemosiderina*. Estas proteínas ricas en hierro se pierden en la orina junto con las células tubulares y pueden ser detectadas en el sedimento por la reacción del azul de Prusia. La hemoglobina captada por el riñón es catabolizada a bilirrubina por la hemooxigenasa renal. La actividad de esta enzima es usualmente muy baja en las células renales, pero aumenta cuando la hemoglobinemia excede la capacidad de transporte de la haptoglobina. En estos casos el riñón puede convertirse en un importante órgano de producción de bilirrubina.

La segunda etapa en la formación de bilirrubina consiste en un acoplamiento de la primera con la *biliverdina-reductasa*, dependiente de NADPH, para dar bilirrubina.

Los estudios realizados con precursores del hem marcados con isótopos radiactivos (glicina-^{15}N) muestran que éstos son incorporados a la protoporfirina y que más tarde aparecen en sus productos catabólicos (bilirrubina). Los resultados de estos experimentos muestran que la bilirrubina en la bilis puede dividirse por lo menos en tres fracciones, que provienen del hem de los eritrocitos senescentes, de la médula ósea y del hígado.

Si se administra glicina-^{15}N y se analiza la radiactividad presente en la *estercobilina*, producto de la oxidación intestinal de la bilirrubina, puede observarse lo siguiente (fig. 7-12):

1) En la curva 2, entre el 80 y 85% de los 250-300 mg de bilirrubina formados diariamente por un hombre adulto proviene del catabolismo de la hemoglobina de los eritrocitos senescentes. Este tipo de hem se degrada alrededor de 120 días después de haber sido sintetizado, cuando los eritrocitos son destruidos en el sistema reticuloendotelial. Este hecho significa que la bilis excretada cuatro meses después de una inyección única de glicina-^{15}N posee parte del marcador radiactivo.

2) El 15-20% restante de la glicina radiactiva inyectada que es incorporada a la bilirrubina aparece mucho antes en la bilis, entre las primeras horas y los 10 días posinyección. Esta bilirrubina, llamada *inicial* (curva *1*), tiene dos componentes: el primero deriva del catabolismo del hem de eritrocitos en formación en los órganos eritropoyéticos que nunca llegaron a la circulación *(eritropoyesis inefectiva)*, mientras que el segundo deriva del catabolismo de compuestos con hem del hígado que nunca han sido incorporados a los eritrocitos.

Por lo tanto, la bilirrubina que se encuentra en la bilis, como ya se mencionó, tiene tres orígenes, aunque siempre deriva del hem. Uno es la destrucción de eritrocitos senescentes, el segundo está relacionado con la eritropoyesis, mientras que el tercero reconoce un origen extraeritrocítico. Las proteínas que contienen hem se encuentran prácticamente en todas las células del cuerpo. El hígado posee la mayor cantidad de ellas y es, por lo tanto, la mayor fuente de bilirrubina extraeritrocítica.

La bilirrubina es un pigmento amarillo muy soluble en muchos solventes orgánicos, aunque muy poco soluble en soluciones acuosas a pH fisiológico debido a la presencia de seis enlaces intramoleculares de hidrógeno que le dan una configuración biplanar. Cuando se expone el pigmento a la luz, se rompen los puentes de hidrógeno. Aparece así *fotobilirrubina* y, mediante un proceso más lento, *ciclobilirrubina* o *lumirrubina*. Estos isómeros, mucho más solubles en soluciones acuosas que la bilirrubina, pueden ser excretados con la bilis o la orina. Por esta razón, se utiliza fototerapia en el tratamiento de la ictericia neonatal (véase más adelante).

Debido a su solubilidad en lípidos, la bilirrubina puede difundir libremente a través de las membranas celulares de varios tejidos. Dentro de la célula, el pigmento puede interferir en muchas funciones metabólicas vitales, y esta toxicidad es la causante, probablemente, de la encefalopatía *(kernicterus)* que ocurre en las *hiperbilirrubinemias no conjugadas* del recién nacido.

Por esta razón, el organismo ha desarrollado mecanismos fisiológicos que tienden a limitar su acceso a las células y a facilitar su eliminación en la bilis. Estos mecanismos incluyen: a) unión de la bilirrubina a proteínas plasmáticas, principalmente *albúmina*, y b) conjugación del pigmento con compuestos polares orgánicos, en particular *ácido glucurónico*. Ambos mecanismos confieren al pigmento un alto grado de solubilidad en agua y restringen su transferencia a través de las membranas celulares.

Bilirrubina en sangre (fig. 7-10, *5*). La bilirrubina formada en las células del sistema reticuloendotelial recibe la denominación de *bilirrubina no conjugada* (BNC) o *indirecta*, este último nombre debido a que reacciona con el diazorreactivo de van den Bergh en solución acuosa sólo después de la adición de una sustancia aceleradora (metanol o etanol).

Toda esta BNC está, prácticamente, unida a la albúmina plasmática, y no se puede detectar la presencia de bilirrubina libre. Cada molécula de albúmina puede unir dos moléculas de BNC; la primera está más firmemente unida que la segunda. Como la BNC unida a la albúmina no puede difundir a través de las membranas celulares, la albúmina tiende a retener al pigmento dentro del compartimiento plasmático y, por consiguiente, limita el peligro potencial de acumulación de bilirrubina en los tejidos. Se requieren concentraciones de bilirrubina muy elevadas o situaciones de hipoalbuminemia para que el desplazamiento tenga lugar.

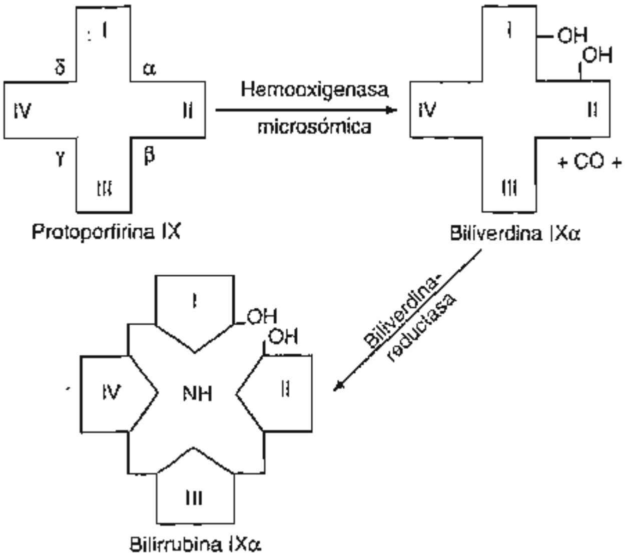


Fig. 7-11. Formación de bilirrubina a partir de la protoporfirina IX.

La concentración de BNC en el plasma depende de tres factores principales: 1) magnitud de entrada y salida del compartimiento plasmático, 2) concentración de albúmina plasmática, y 3) disponibilidad de sitios de unión con la albúmina. Si el pigmento unido a la albúmina es desplazado por ciertas sustancias (sulfamidas, aspirina, tiroxina, áci-

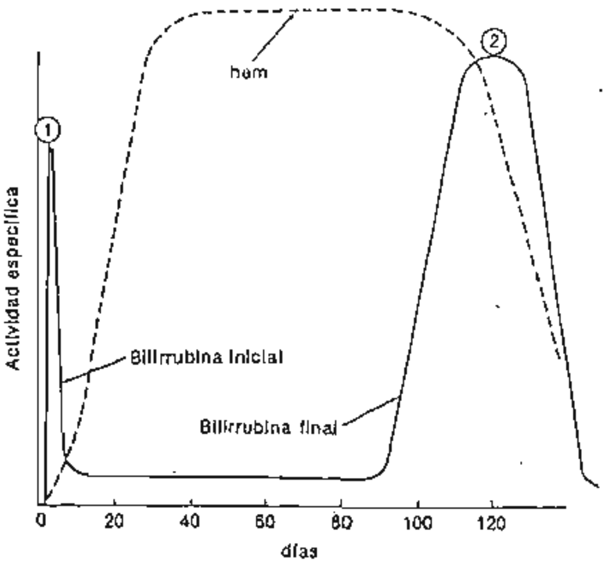


Fig. 7-12. Formación inicial y final de bilirrubina a partir de la degradación del hem. El gráfico ilustra, en un sujeto normal, la aparición de un precursor radiactivo del hem en los eritrocitos circulantes *(línea entrecortada)* y en la bilirrubina inicial y final. La última corresponde al final de la vida media de los eritrocitos marcados. La bilirrubina inicial se origina en la médula ósea y el hígado, y está muy incrementada cuando aumenta la eritropoyesis inefectiva.

dos grasos) que compiten con la bilirrubina por los sitios de unión con la albúmina, la BNC desplazada difunde inmediatamente hacia las células.

La concentración de BNC en el plasma normal oscila entre 0,5 y 1,0 mg/dl. A causa de su unión a la albúmina, la BNC *no* aparece en la orina.

Si la concentración de BNC en el plasma se eleva considerablemente, como ocurre en el recién nacido ictérico, y se sobrepasa la capacidad de unión de la albúmina plasmática, que oscila entre 20 y 25 mg/dl, la BNC difunde hacia las células y puede producir *kernicterus*. En esta afección, la BNC penetra en las neuronas de los ganglios basales, la médula, el hipocampo y el cerebelo y causa la necrosis de tales células por un mecanismo no bien conocido.

Transferencia de la BNC al hepatocito (fig. 7-10, *6*). El hígado presenta una capacidad selectiva para remover la BNC del plasma. Así, luego de la administración endovenosa de bilirrubina marcada a la rata, el 65-67% de la actividad inyectada aparece en el hígado a los cinco minutos. Como el pigmento es tomado tan rápidamente por el hígado, se ha sugerido que la membrana del hepatocito contiene un mecanismo de transporte específico que facilita el flujo de bilirrubina. En la membrana sinusoidal del hepatocito existen al menos tres proteínas responsables de la captación de bilirrubina (y de otros aniones orgánicos) llamadas *bilitranslocasa, proteína fijadora de aniones orgánicos* y proteína *fijadora de bromosulfoftaleína/bilirrubina*.

Conjugación de la bilirrubina en el hepatocito (fig. 7-10, *7*). El hígado de los mamíferos contiene una enzima, la *glucuronosiltransferasa* (GT), localizada en el retículo endoplasmático de las células, que cataliza la transferencia de *ácido glucurónico* (GlcUA) de la *uridina-difosfato-ácido glucurónico* (UDP-GlcUA) a varios aceptores fenólicos, carboxílicos o amínicos. Los sustratos para esta enzima incluyen *esteroides* (tetrahidrocortisona), *pigmentos biliares* (bilirrubina), *drogas* (cloranfenicol, salicilatos, sulfamidas) y *compuestos químicos* (metol).

La conjugación de bilirrubina con GlcUA se realiza mediante una unión tipo éster con los dos residuos de ácido propiónico del pigmento para formar *diglucurónido de bilirrubina*. Una menor proporción de la bilirrubina excretada en la bilis se encuentra como *monoglucurónido de bilirrubina*. La BC es más soluble en agua que la BNC y puede ser excretada en la bilis y la orina.

La deficiencia de la GT está asociada a los trastornos característicos de la *hiperbilirrubinemia no conjugada* crónica. Como la bilirrubina debe estar conjugada para ser excretada en la bilis o en la orina, la deficiencia enzimática da lugar a una formación reducida o nula de BC, con acumulación de BNC en el plasma y tejidos (ictericia: color amarillo de piel y mucosas). En condiciones normales se observa un desarrollo tardío de la actividad de la GT (el nivel adulto se alcanza a las 14 semanas de vida posnatal), responsable de la hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria *(ictericia fisiológica)* que existe en la mayoría de los neonatos humanos. La baja actividad enzimática explica también la toxicidad del cloranfenicol en el recién nacido, ya que esta droga también es conjugada con GlcUA. Varias drogas, además, inhiben la actividad de la GT.

Excreción de bilirrubina (fig. 7-10, *8*). En general, los compuestos orgánicos son excretados en la bilis si son grandes y solubles en agua, mientras que las moléculas pequeñas, aun si son destoxificadas en el hígado, son excretadas en la orina.

Una vez conjugada, la bilirrubina es excretada en forma rápida, presumiblemente en contra de un gradiente de concentración, a través de las microvellosidades de la pared canalicular hacia la bilis. Esta excreción de BC es posiblemente la etapa limitante de toda su excreción, aunque la capacidad excretora máxima del hígado para la bilirrubina es muy superior a los requerimientos normales.

Cuando pasa a la sangre, la BC se une menos firmemente a la albúmina que la BNC, por lo cual puede pasar a la orina. Como la BC es insoluble en lípidos, pasa menos fácilmente a través de la pared de los vasos sanguíneos hacia el cerebro, y ésta puede ser la causa de que el *kernicterus* no se desarrolle en casos de hiperbilirrubinemia conjugada.

Con la bilis, la bilirrubina llega al intestino. La flora bacteriana del tracto intestinal inferior reduce la BC a *cromógenos* que en su conjunto reciben el nombre de *urobilinógeno* (fig. 7-10, *9*). Durante esta reducción, el GlcUA puede ser separado, aunque en el hombre una parte del urobilinógeno está conjugado.

La mayor parte del urobilinógeno formado en el colon es excretado con las heces (fig. 7-10, *10*), mientras que una fracción pequeña sufre reabsorción (fig. 7-10, *11*) y luego es excretada con la orina (fig. 7-10, *12*). Esta reabsorción es responsable del urobilinógeno que regularmente aparece en pequeñas cantidades en la bilis y la orina. El aumento del urobilinógeno urinario puede significar disfunción hepática u obstrucción parcial de los conductos biliares extrahepáticos, ya que ambos pueden comprometer la excreción del urobilinógeno reabsorbido por la bilis y determinar un aumento del cromógeno en la orina. Por el contrario, en la obstrucción completa de los canalículos extrahepáticos, el urobilinógeno desaparece totalmente de la orina debido a que no llega al intestino y no hay, por lo tanto, formación de urobilinógeno. Los antibióticos de amplio espectro, al reducir la flora intestinal, reducen o eliminan la formación de urobilinógeno en el colon y su eliminación con las heces.

Rutas secundarias de eliminación de la bilirrubina. Mientras que en condiciones normales la mayor parte de la bilirrubina formada es eliminada mediante conjugación y posterior excreción en la bilis, no es éste el único mecanismo mediante el cual el organismo puede liberarse del compuesto. Existen otras rutas de eliminación, aunque muy poco eficientes, que operan en condiciones en que el metabolismo de la bilirrubina en el hígado es deficiente, lo que da lugar a la acumulación de BNC en el plasma (hiperbilirrubinemia no conjugada). Tal acumulación ocurre en el recién nacido en muchas ocasiones y es característica del síndrome de Crigler-Najjar, en el cual existe un defecto congénito en la formación de BC. En estas condiciones, la BNC puede sufrir una degradación gradual a una serie de derivados que muestran progresivamente un color menos amarillo y mayor solubilidad en agua. Aunque se desconoce la naturaleza exacta de este proceso, se produce una descomposición similar del pigmento cuando es expuesto a la luz blanca o azul intensa. Este proceso depende de la presencia de oxígeno. Debido a esta *fotolabilidad* del pigmento, se ha observado que la fototerapia reduce el nivel de bilirrubina plasmática en pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada. Con iluminación intensa es probable que la bilirrubina en la piel y en los capilares cutáneos sea fotooxidada a derivados hidrosolubles que son rápidamente excretados en la bilis y la orina sin necesidad de conjugación.

duros. Por tal razón, si se detiene la entrada de nuevas células desde el compartimiento de células progenitoras, el eritrón fijo va desapareciendo mientras progresa la maduración de sus células, hasta que desaparece totalmente. Esto puede lograrse experimentalmente mediante irradiación (que destruye a las células troncales), hipertransfusión (que suprime la producción de eritropoyetina al aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos), anticuerpos antieritropoyetina (que neutralizan la acción hormonal), etcétera.

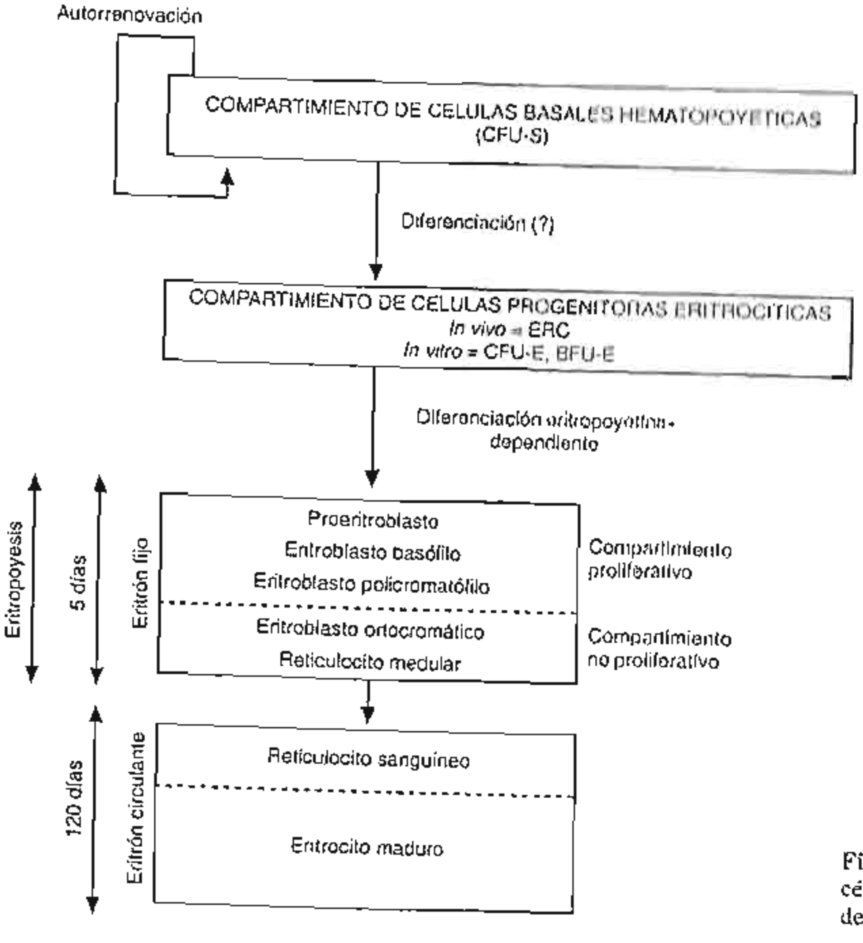
En condiciones normales, el proceso de la eritropoyesis en el ser humano (desde la aparición de los proeritroblastos hasta la aparición de los reticulocitos) dura entre 5 y 6 días. Cada proeritroblasto realiza entre 3 y 4 mitosis (en realidad, las mitosis ocurren en los estadios de proeritroblasto y eritroblasto basófilo), lo cual significa que a partir de cada proeritroblasto que ingresa en el eritrón fijo se generarán 8 o 16 reticulocitos. Un proeritroblasto y las células que de él se generan mediante los procesos de proliferación y maduración reciben el nombre operacional de *unidad eritropoyética*. La proliferación y la maduración dentro de cada unidad eritropoyética ocurren a velocidad y magnitud fijas, más o menos *constantes* e *independientes* de la magnitud de la eritropoyesis.

Las células eritropoyéticas más inmaduras del eritrón fijo (proeritroblasto y eritroblastos basófilo y policromatófilo) son capaces de efectuar mitosis, de proliferar. Esta propiedad se pierde en las formas celulares posteriores. Por lo tanto, puede decirse que en el eritrón fijo existen *dos poblaciones en tránsito:* una que prolifera y madura, otra que sólo madura. De allí la existencia de dos compartimientos dentro del órgano: el *proliferativo* y el *no proliferativo*. La figura 7-13 representa un modelo esquemático de los diversos compartimientos celulares descritos.

Regulación de la eritropoyesis

En condiciones normales, el proceso de la eritropoyesis genera los eritrocitos necesarios para reemplazar diariamente a aquellos que se pierden por senescencia. En respuesta a una hemorragia, que induce una pérdida extra de eritrocitos, la magnitud de la eritropoyesis se hace transitoriamente supernormal, hasta que el número normal de hematíes se haya restablecido. Si se administra a un animal de experimentación una cantidad tal de eritrocitos que determine que su hematócrito alcance valores de 55-60%, se observará un cese casi absoluto de la eritropoyesis, condición que se mantendrá hasta que el exceso de eritrocitos se haya perdido por senescencia. Estas simples observaciones sugieren la existencia de un mecanismo de retroalimentación capaz de responder al número de eritrocitos circulantes mediante la inducción de los ajustes necesarios en la producción de eritrocitos: cuando el tamaño del eritrón circulante disminuye, la eritropoyesis aumenta; cuando el tamaño del eritrón circulante aumenta, la eritropoyesis disminuye.

El mecanismo desencadenante de la activación del sistema de retroalimentación debería estar relacionado con los efectos físicos o funcionales de la pérdida o ganancia de eritrocitos, lo cual ha llevado a sugerir que la producción de eritrocitos es controlada por un dispositivo capaz de responder a productos de la destrucción de hematíes, a cambios en la viscosidad de la sangre, al volumen de la masa roja circulante y al transporte de oxígeno. De estas posibilidades, la respuesta a las variaciones del transporte de oxígeno parece la más probable, dado que el transporte de oxígeno es, sin duda, la principal función del eritrón circulante. En este sentido, numerosas evidencias experimentales indican que la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos se aso-



Autorrenovación
COMPARTIMIENTO DE CELULAS BASALES HEMATOPOYETICAS
(CFU-S)
Diferenciación (?)
COMPARTIMIENTO DE CELULAS PROGENITORAS ERITROCITICAS
In vivo = ERC
In vitro = CFU-E, BFU-E
Diferenciación eritropoyetina-dependiente
Eritropoyesis
5 días
Eritrón fijo
Proeritroblasto
Eritroblasto basófilo
Eritroblasto policromatófilo
Compartimiento proliferativo
Eritroblasto ortocromático
Reticulocito medular
Compartimiento no proliferativo
120 días
Eritrón circulante
Reticulocito sanguíneo
Eritrocito maduro

Fig. 7-13. Modelo esquemático de las poblaciones de células hematopoyéticas necesarias para la producción de eritrocitos maduros.

cia con incremento de la eritropoyesis (hipoxia anémica, hipoxia hipóxica) y, por el contrario, el aumento del aporte del gas se asocia a su disminución (policitemia postransfusional, hiperoxia).

Los procesos de proliferación y de maduración que tienen lugar a nivel del eritrón fijo para generar reticulocitos a partir de proeritroblastos acontecen a una velocidad prácticamente constante. Los cambios en la velocidad de maduración celular o en el número de mitosis podrían influir en el número de eritrocitos producidos, aunque no podrían ser responsables por sí solos del amplio margen de actividad eritropoyética que el eritrón fijo es capaz de realizar. Por lo tanto, pareciera más apropiado considerar que la magnitud de la producción eritrocitaria *depende del número de unidades eritropoyéticas generadas más que de la actividad dentro de cada una de ellas.* Esta teoría, llamada *teoría del cuanto eritropoyético,* establece que la producción de eritrocitos es controlada de manera principal, si no exclusiva, por la magnitud de la diferenciación de células progenitoras eritrocíticas en proeritroblastos y por el comienzo de la formación de unidades eritropoyéticas.

El hallazgo de que el grado de oxigenación tisular aparentemente influye o controla la magnitud de la eritropoyesis hace necesario pensar en la existencia de un sensor de oxígeno capaz de informar sobre las variaciones de la P_{O_2} existente en los tejidos. Las determinaciones de la P_{O_2} en el tejido celular subcutáneo han señalado una relación inversa entre la P_{O_2} de los tejidos y el grado de estimulación eritropoyética. Sin embargo, es probable que el sensor de oxígeno no esté ubicado en el tejido subcutáneo sino a nivel renal, aunque la localización celular exacta es absolutamente desconocida. Estudios realizados utilizando células de hepatoma humano sugieren que el sensor de oxígeno sería una *hemoproteína* que se presentaría en las formas *oxi* o *desoxi,* de acuerdo con la disponibilidad del gas. La forma desoxi estaría asociada con un incremento de la síntesis y secreción de eritropoyetina.

El mecanismo que une al supuesto órgano sensor de oxígeno con la actividad eritropoyética es humoral, representado por la hormona de origen renal llamada eritropoyetina, ya citada, cuya función principal es inducir la diferenciación de células progenitoras eritrocíticas (ERC) en proeritroblastos, e iniciar así el proceso de la eritropoyesis (otras posibles acciones de esta hormona serán descritas luego).

Se supone en la actualidad que el principal, si no el único, sistema de retroalimentación que regula la producción de eritrocitos está basado en la capacidad del riñón para detectar la hipoxia tisular y transducir esa información en la síntesis y secreción de eritropoyetina, como se muestra en la figura 7-14, que será explicada a continuación.

La eritropoyetina es sintetizada y secretada a nivel renal, aunque existen *sitios extrarrenales* que, en condiciones normales, son de poca importancia. La evidencia experimental sugiere que la relación entre la *oferta* de oxígeno al supuesto sensor que estaría localizado en el tejido renal y la *demanda* del gas por sitios intrarrenales, la cual depende del grado del metabolismo energético del organismo, constituiría el estímulo primario para la síntesis y secreción de eritropoyetina (fig. 7-14, *I*). Este sitio receptor debería monitorear la P_{O_2} venosa o de los tejidos más que la P_{O_2} arterial, ya que la anemia o el aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno inducen secreción de la hormona sin alterar la P_{O_2} arterial. La cantidad de eritropoyetina sintetizada y secretada frente a determinado estímulo dependería del grado de sensibilidad del órgano sensor o de las células secretoras. Existen comprobaciones experimentales que sugieren que la exposición prolongada a condiciones de hipoxia hipóxica (altura) o anemia (estado hemolítico farmacológico), o la administración crónica de testosterona, ocasionan secreción supernormal de eritropoyetina frente a estímulos apropiados.

La cantidad de eritropoyetina secretada determinará la concentración plasmática de la hormona (fig. 7-14, *II*), la que dependerá no sólo de la cantidad de dicha hormona que ingresa al compartimiento, sino también de su volumen de distribución y de su vida media en la circulación. El volumen de distribución de la eritropoyetina ha sido calculado para la rata en 6,7 ml/100 g de peso corporal, mientras que en el perro es 2 a 3 veces superior al volumen plasmático. La vida media de la eritropoyetina en la circulación ha sido determinada por varios autores en diversas especies. Es de aproximadamente 2 horas en la rata y de 8-10 horas en el perro. La vida media de la hormona no sólo depende de la magnitud de su secreción, sino también de su utilización, su distribución entre varios compartimientos, su inactivación y excreción. El tejido eritropoyético pareciera no tener un papel importante en la inactivación de la eritropoyetina. La excreción renal no parece constituir la causa principal de su desaparición del plasma. El hepatocito sería el principal responsable de la inactivación de la hormona, como lo sugieren ensayos de perfusión del órgano aislado con plasma rico en eritropoyetina, la que disminuye su concentración en función del tiempo de perfusión, y experimentos con lesión química del hepatocito por administración de tetracloruro de carbono, en los que se observa aumento de la vida media de la hormona en el plasma por disminución de su inactivación. Estos hallazgos no han sido confirmados. Estudios recientes realizados en nuestro laboratorio, en los cuales se sometió a ratones a diversas condiciones experimentales en las que se modificó el nivel de la eritropoyesis, la concentración plasmática de eritropoyetina o la capacidad medular de responder a la hormona, sugieren que el catabolismo de la eritropoyetina no está sujeto a control fisiológico, por lo que puede deducirse que su concentración en el plasma refleja la magnitud de su síntesis y secreción. Sin embargo, existiría una *modulación* de la síntesis y secreción de eritropoyetina por las células progenitoras o precursoras eritrocíticas. La concentración plasmática de la hormona es mayor en individuos con hipoplasia medular que en aquellos con eritropoyesis hiperactiva para un mismo nivel de anemia. La secreción de eritropoyetina en respuesta al estímulo hipóxico es mayor en ratones con eritropoyesis suprimida por citostáticos o irradiación que en aquellos con eritropoyesis estimulada.

La eritropoyetina induce eritropoyesis (fig. 7-14, *III*) mediante la diferenciación de células progenitoras eritrocíticas y la aparición de unidades eritropoyéticas. Abundante información indica que existe una relación lineal entre la magnitud de la producción de eritrocitos y el logaritmo de la concentración de eritropoyetina. Esto ha sido observado en animales de laboratorio a los que se administran distintas dosis de la hormona, midiéndose la actividad eritropoyética mediante algún índice apropiado (fig. 7-15). Las características de la relación dosis-respuesta para la eritropoyetina (forma, pendiente) pueden variar de acuerdo con la sensibilidad del tejido efector, la que puede ser afectada por la acción de varios factores (ayuno, deshidratación, ci-

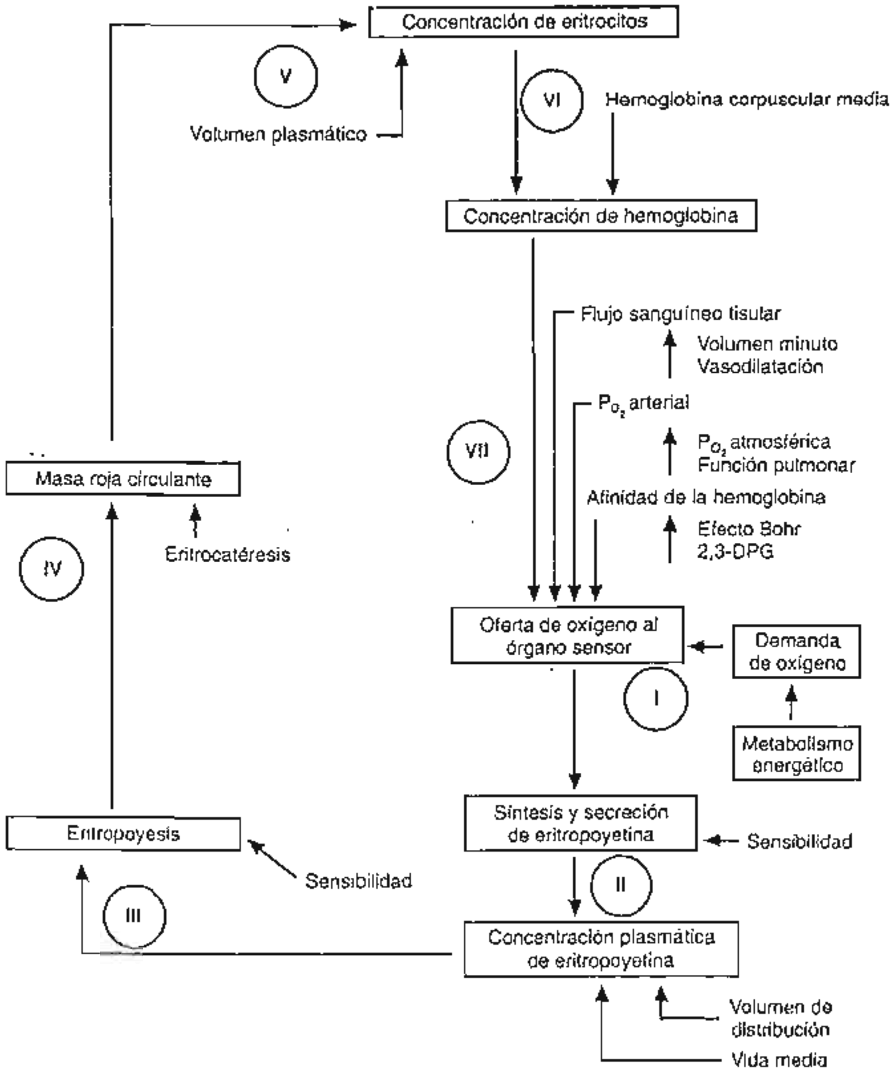

Concentración de eritrocitos
V
Volumen plasmático
VI
Hemoglobina corpuscular media
Concentración de hemoglobina
Flujo sanguíneo tisular
Volumen minuto
Vasodilatación
P_{O_2} arterial
VII
P_{O_2} atmosférica
Función pulmonar
Afinidad de la hemoglobina
Efecto Bohr
2,3-DPG
Masa roja circulante
IV
Eritrocatéresis
Oferta de oxígeno al órgano sensor
Demanda de oxígeno
I
Metabolismo energético
Síntesis y secreción de eritropoyetina
Sensibilidad
Eritropoyesis
Sensibilidad
II
III
Concentración plasmática de eritropoyetina
Volumen de distribución
Vida media

Fig. 7-14. Modelo del mecanismo de retroalimentación que regula el proceso de eritropoyesis.

tostáticos, etanol, dexametasona, esplenectomía en el ratón, etc.). Una de las causas de la variación de sensibilidad del tejido efector para la eritropoyetina es el tamaño de la población de células progenitoras, que puede ser afectado por diversos factores.

La magnitud de la eritropoyesis determina el volumen de la masa roja circulante (fig. 7-14, *IV*). Este es determinado por la relación entre la magnitud de producción de eritrocitos y la sobrevida de éstos en la circulación. Esta última puede variar desde unos pocos días, como se observa en los estados hemolíticos graves, hasta un valor normal de 120 días. Sin embargo, la sobrevida no es una variante fisiológica y, por lo tanto, sólo la magnitud de la eritropoyesis es la determinante del mantenimiento del volumen de la masa roja circulante.

La concentración de eritrocitos depende de la relación existente entre el volumen de la masa roja circulante y el volumen plasmático, y su valor es de aproximadamente 0,45 (hematócrito) (fig. 7-14, *V*).

La concentración de hemoglobina depende de la concentración de eritrocitos y del contenido de hemoglobina de cada uno de ellos (hemoglobina corpuscular media) (fig. 7-14, *VI*).

La oferta de oxígeno al sensor (y a los tejidos) depende de la acción integrada de varios factores: 1) concentración de hemoglobina en la sangre, 2) afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, 3) P_{O_2} arterial y 4) flujo sanguíneo tisular (fig. 7-14, *VII*). La concentración de hemoglobina determina la cantidad de oxígeno que puede ser transportada por unidad de sangre circulante (capacidad de transporte de oxígeno de la sangre). Si la concentración de hemoglobina disminuye por pérdida (hemorragia), por deficiente formación (anemia) o por dilución (anemia relativa), por intoxicación con monóxido de carbono (carboxihemoglobina), por oxidación (metahemoglobina), etc., será menor la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, lo cual puede llevar a una disminución de la oferta del gas a los tejidos si los demás determinantes de esa oferta no pueden compensar la caída de la concentración de hemoglobina. Si ésta excede el valor normal (diversas policitemias) ocurrirá el fenómeno contrario, que podrá ser compensado o no por los otros factores. Una concentración de hemoglobina normal no significa igual liberación de oxígeno a nivel tisular para una misma P_{O_2} del líquido intersticial, dado que la posición de la curva de disociación de la oxihemoglobina no es fija, ya que es variable la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La P_{O_2} arterial es la misma en todo el organismo y está determinada por la P_{O_2} alveolar, la cual depende, a su vez, de la P_{O_2} atmosférica y de la integridad anatómica y funcional del sistema respiratorio. El flujo sanguíneo para un determinado tejido en un momento dado depende del volumen minuto circulatorio (que a su vez depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca) y del grado de contracción del músculo liso arteriolar (grado de vasodilatación), que es influido por mecanismos nerviosos y humorales.

El modelo presentado predice ciertas respuestas que han sido confirmadas por investigadores y clínicos:

1. Una oxigenación de los tejidos disminuida, con demanda de oxígeno normal, induce aumento de la secreción de eritropoyetina y mayor eritropoyesis. Esto se observa en condiciones de hipoxia: a) *hipóxica* (disminución de la P_{O_2} de la sangre arterial) por descenso de la P_{O_2} en el aire inspirado (altura, hipopresión, mezclas gaseosas con poco oxígeno), por hipoventilación alveolar (obstrucción de las vías aéreas, alteraciones pulmonares, insuficiente expansión pulmonar), por difusión lenta de oxígeno (alteración del endotelio capilar o alveolar) o por desajuste entre la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo pulmonar; b) *anémica* (disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre arterial) por hemoglobina ocupada (intoxicación con CO), hemoglobina alterada (metahemoglobina) o hemoglobina disminuida (anemia), y c) *histotóxica* (incapacidad de utilización de oxígeno por las células) por intoxicación con ácido cianhídrico y sus sales o administración de sales de cobalto.

2. Una oxigenación aumentada con demanda normal de oxígeno de los tejidos determina disminución de la secreción de eritropoyetina y descenso de la eritropoyesis. Este hecho se comprueba en la policitemia poshipertransfusión (por administración de eritrocitos) o poshipóxica (por exposición a una P_{O_2} disminuida durante un tiempo y regreso a una P_{O_2} normal posterior) o en condiciones de hiperoxia (aumento de la presión atmosférica en cámaras hiperbáricas, que determina incremento de la cantidad de oxígeno transportado mediante disolución en el plasma).

3. Una oxigenación normal con disminución de la demanda tisular de oxígeno determinará menor secreción de eritropoyetina y descenso de la eritropoyesis. Situaciones de este tipo se observan después de la hipofisectomía y la tiroidectomía, y durante el ayuno y la privación de agua.

Una oxigenación normal con demanda tisular de oxígeno aumentada inducirá mayor secreción de eritropoyetina y aumento de la eritropoyesis. Esto se observa después de la administración de hormonas calorigénicas y de anabólicos.

Eritropoyetina

El gen que codifica a la eritropoyetina (Epo) en el ser humano está localizado en el cromosoma 7. Existe como copia única e incluye 5 exones y 4 intrones. Codifica una cadena polipeptídica de 193 aminoácidos, que incluye una secuencia secretora líder de 27 residuos. El aminoácido C-terminal *arginina* es separado por una carboxipeptidasa intracelular. Por lo tanto, la hormona humana madura contiene 165 aminoácidos *(porción peptídica de la molécula)*. La molécula completa, una *glicoproteína*, contiene aproximadamente un 40% de carbohidratos (existen dos formas de eritropoyetina recombinante para uso clínico: la *forma* α contiene un 39% de carbohidratos, mientras que la *forma* β posee un 24%). La masa molecular de la glicoproteína es de 30,5 kDa. La porción glucídica de eritropoyetina es muy importante para determinar su *actividad biológica in vivo*. Cuando la molécula pierde su *ácido acetilneuramínico N-terminal*, la actividad biológica se pierde a causa de la exposición de residuos galactosa que se unen a receptores de galactosa hepáticos. La hormona desaparece así rápidamente de la circulación, sin actuar prácticamente sobre sus receptores específicos. La síntesis de eritropoyetina por medio de la metodología del DNA recombinante debe, por lo tanto, efectuarse en células de mamíferos, capaces de glicosilar proteínas, y no pueden usarse células bacterianas, que no lo hacen. En este último caso se sintetiza sólo la porción peptídica, sin actividad biológica *in vivo*, aunque puede conservar su actividad biológica *in vitro*.

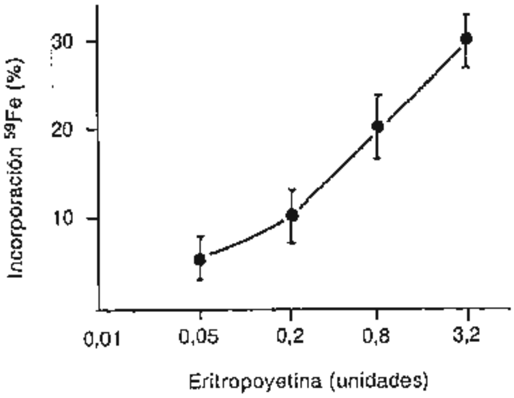


Fig. 7-15. Relación dosis-respuesta para la eritropoyetina obtenida en ratones policitémicos poshipóxicos. La hormona fue inyectada 4 días después de finalizado el período hipóxico. Una dosis trazadora de ^{59}Fe (0,2 μCi) fue inyectada por vía endovenosa 48 horas después. El porcentaje de la dosis de radiohierro inyectada que aparece en el eritrón circulante a las 48 horas fue considerado como índice de la actividad eritropoyética. (De Bozzini y col. Exp. Hematol. 4:114, 1976.)

La eritropoyetina plasmática es una *α_2-globulina acídica* relativamente estable al calor y al pH. Debido a la baja concentración de hormona en el plasma (1×10^{-11} mol/l en seres humanos normales), no ha sido purificada a partir de este líquido corporal, sino a partir de la orina de individuos anémicos. La eritropoyetina urinaria y la derivada del DNA recombinante son idénticas con respecto a la secuencia aminoacídica, posición de los puentes disulfuro, sitios de glicosilación y estructura secundaria. Sin embargo, existen entre ellas diferencias cuantitativas que pueden explicar el hecho de que la actividad biológica específica de la eritropoyetina urinaria humana sea menor (70.000 UI/mg de péptido) que la del producto recombinante (200.000 UI/mg de péptido).

La concentración de eritropoyetina en plasma se expresa usualmente en *unidades internacionales (UI)*. Una UI se define como la actividad eritropoyética inducida en el modelo de la rata en ayunas por la administración de 5 μmol de cobalto, droga que induce síntesis y secreción de eritropoyetina. Existen preparaciones de referencia (estándares) para la eritropoyetina urinaria impura (2 UI/mg) y para la eritropoyetina recombinante purificada (130.000 UI/mg). El desarrollo de *inmunoensayos* ha permitido determinar la concentración plasmática de la hormona, que oscila entre 6 y 32 mU/ml en individuos normales no anémicos. Debe recordarse que estos métodos miden *masa* y no *actividad biológica*, esta última sólo determinada mediante *bioensayo*, de los cuales el más aceptado es el que se realiza en ratones con policitemia inducida por transfusión de eritrocitos homólogos o por exposición a un medio hipobárico. La sensibilidad de estos métodos es baja, alrededor de 50 mU de eritropoyetina, por lo que no detectan cantidades normales o subnormales de la hormona en el plasma. La determinación de la concentración de eritropoyetina en el plasma es necesaria para el diagnóstico de anemias y de policitemias, para el seguimiento de la secreción paraneoplásica de la hormona y para la elección de pacientes anémicos para tratamiento hormonal. La concentración de eritropoyetina en el compartimiento plasmático depende del balance entre su tasa de secreción por las células endocrinas que la sintetizan y su tasa de eliminación (vida media) determinada por su catabolismo. La síntesis de eritropoyetina es un proceso regulado, sujeto a control fisiológico, mientras que el catabolismo no lo es. Por lo tanto, el nivel de la hormona en el plasma en un momento dado depende de su magnitud de secreción. En otras palabras, la magnitud de síntesis y secreción de eritropoyetina puede inferirse a partir de su concentración plasmática.

La importancia de la síntesis renal de eritropoyetina fue demostrada en 1957 por el grupo de Jacobson al observar que el nivel de la hormona en plasma en respuesta a la anemia era muy bajo en ratas nefrectomizadas. Este hallazgo fue rápidamente confirmado en otros laboratorios. Tiempo después se observó síntesis extrarrenal de eritropoyetina a nivel hepático. El hígado es el principal sitio de síntesis de la hormona en el feto, aunque se observa un cambio gradual hacia la síntesis renal alrededor del nacimiento. Estudios de hibridación *in vitro* han demostrado la presencia de mRNA-Epo en células intersticiales corticales renales localizadas cerca de la base de las células tubulares proximales. Estas células, posiblemente fibroblastos transformados, transcriben el gen que dirige la síntesis de la hormona en forma "todo o nada", por lo que la tasa de secreción hormonal se correlaciona positivamente con el número de células que expresan el mRNA-Epo. La localización de estas células sugeriría que el sensor de oxígeno podría estar localizado en las células tubulares, que transmitirían señales a las células endocrinas. Sin embargo, la forma precisa como se realizan el monitoreo de oxígeno y la activación del gen no ha sido establecida con certeza. Estudios realizados en ratones indican que el contenido de mRNA-Epo renal aumenta 1,5 hora después de la inducción de anemia, y alcanza un máximo a las 4-8 horas. Se observó una clara correlación entre el grado de la anemia, el nivel de mRNA-Epo renal y la concentración de eritropoyetina en plasma. La transcripción del gen es estimulada por la hemorragia (disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre), la hipoxemia (disminución de la P_{O_2} arterial y de la saturación de la hemoglobina) o la administración de sales de cobalto. Una vez sintetizada, la hormona no es almacenada sino que es secretada inmediatamente. Existe una secreción *constitutiva*, responsable de la producción en condiciones de normoxia y de la eritropoyesis en condiciones basales, a la que debe agregarse una secreción *estimulada* por los factores antes citados. En ratones adultos, la síntesis de mRNA-Epo en el hígado durante la secreción estimulada por la anemia puede variar entre el 15 y 40% del total, en tanto que el riñón es responsable del resto. La expresión del gen para eritropoyetina ha sido localizada en las células epiteliales centrolobulillares hepáticas y es mínima en células no parenquimatosas.

Las células productoras de eritropoyetina en el riñón adulto y en el hígado fetal responden a la hipoxia con un marcado incremento de la síntesis de mRNA-Epo. La transcripción genética en respuesta a la hipoxia ocurre merced a la existencia de secuencias de DNA reguladoras que flanquean al gen. Tales secuencias, elementos *cis*, controlan la transcripción genética al interactuar con proteínas nucleares o elementos *trans*. Varios factores interactúan constitucionalmente con aquella secuencia promotora. Otro factor, sin embargo, aparece cuando se induce hipoxia celular, por lo que ha sido denominado *factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1)*, que es considerado un *factor de transcripción*. Toda proteína capaz de interactuar con la región promotora actuará sinérgicamente con el HIF-1 para estimular la transcripción del gen Epo. El HIF-1 media la activación transcripcional de sus genes "blanco" (no solamente el que sintetiza eritropoyetina) en respuesta a la concentración de oxígeno, que probablemente implique la existencia de un sensor específico. Es un *heterodímero de dos proteínas, HIF-1α* y *HIF-1β*. El principal control de la actividad de este factor de transcripción mediante la tensión de oxígeno tiene lugar a nivel de la unidad HIF-1α, que forma un complejo con la unidad β, expresada constitucionalmente. Las modificaciones de la cantidad de la unidad α ocurren principalmente mediante regulación de su estabilidad, que probablemente implique un proceso de citólisis, más que mediante un mecanismo transcripcional o traslacional.

Una vez liberada a la circulación, la eritropoyetina es transportada hacia los órganos eritropoyéticos, donde se une a receptores de membrana específicos presentes en las células progenitoras eritrocíticas y en las precursoras más inmaduras. Se inicia entonces una cascada de señales no bien conocidas que previenen la *apoptosis* (muerte programada) de esas células progenitoras y permiten su proliferación y diferenciación en células precursoras y la posterior maduración a eritrocitos.

BIBLIOGRAFIA

Adamson, J. W. and Finch, C. A.: Hemoglobin function, oxygen affinity and erythropoietin. Ann. Rev. Physiol. 37:351, 1975.

Alippi, R. M.; Giglio, M. J. E.; Barceló, A. C. and Bozzini, C. E.: Influence of dietary protein concentration and quality on response to erythropoietin in the polycythaemic rat. Br. J. Haemat. 43:451, 1979.

Alippi, R. M.; Barceló, A. C. and Bozzini, C. E.: Erythropoietic response to hypoxia in mice with polycythemia induced by hypoxia or transfusion. Exp. Hematol. 11:122, 1983.

Alippi, R. M.; Barceló, A. C. and Bozzini, C. E.: Enhanced erythropoiesis induced by hypoxia in hypertransfused, post-hypoxic mice. Exp. Hematol. 11:878, 1983.

Benz, E. J. and Forget, B. G.: The biosynthesis of hemoglobin. Sem. Hematol. 11:463, 1974.

Berlin, N. I.: Diagnosis and classification of the polycythemias. Sem. Hematol. 12:339, 1975.

Bozzini, C. E. y Barrio Rendo, M. E.: Observaciones sobre el mecanismo de acción de la eritropoyetina. Sangre 13:394, 1968.

Bozzini, C. E.; Alvarez Ugarte, C. A.; Martinez, M. A. et al.: Production of and response to erythropoietin in the splenectomized mouse. Exp. Hematol. 2:93, 1974.

Bozzini, C. E.; Barrio Rendo, M. E.; Devoto, F.C.H. and Epper, C. E.: Studies on medullary and extramedullary erythropoiesis in the adult mouse. Am. J. Physiol. 219:724, 1970.

Bozzini, C. E.: Fisiología de la Sangre. Ed. Tekné, Buenos Aires, 1977.

Bozzini, C. E., Barceló, A.C., Conti, M. I., Martínez, M. P., Lezón, C.E., Bozzini, C. and Alippi, R.M.: Unexpected hypoxia-dependent erythropoietin secretion during experimental conditions not affecting tissue oxygen supply/demand ratio. Kidney Internat. 51:413, 1997.

Bunn, H. F. and Jandl, J. H.: Control of hemoglobin function within the red cell. New Engl. J. Med. 282:1414, 1970.

Eaves, C. J.; Humphries, K.; Krystal, G. and Eaves, A. C.: Erythropoietin actions: models, data and speculations. In: Hemoglobins in Development and Differentiation. Alan R. Liss Inc., 1981, p. 63.

Erslev, A. J. and Gabudza, T. G.: Pathophysiology of Blood. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1979.

Erslev, A. J.: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal disease. Kidney Internat. 51:622, 1997.

Espada, J.; Laughton, A. and Dorado, M.: Human erythropoietin: studies on purity and partial characterization. Biochem. Biophys. Acta 285: 427, 1972.

plásica de la hormona y para la elección de pacientes anémicos para tratamiento hormonal. La concentración de eritropoyetina en el compartimiento plasmático depende del balance entre su tasa de secreción por las células endocrinas que la sintetizan y su tasa de eliminación (vida media) determinada por su catabolismo. La síntesis de eritropoyetina es un proceso regulado, sujeto a control fisiológico, mientras que el catabolismo no lo es. Por lo tanto, el nivel de la hormona en el plasma en un momento dado depende de su magnitud de secreción. En otras palabras, la magnitud de síntesis y secreción de eritropoyetina puede inferirse a partir de su concentración plasmática.

La importancia de la síntesis renal de eritropoyetina fue demostrada en 1957 por el grupo de Jacobson al observar que el nivel de la hormona en plasma en respuesta a la anemia era muy bajo en ratas nefrectomizadas. Este hallazgo fue rápidamente confirmado en otros laboratorios. Tiempo después se observó síntesis extrarrenal de eritropoyetina a nivel hepático. El hígado es el principal sitio de síntesis de la hormona en el feto, aunque se observa un cambio gradual hacia la síntesis renal alrededor del nacimiento. Estudios de hibridación *in vitro* han demostrado la presencia de mRNA-Epo en células intersticiales corticales renales localizadas cerca de la base de las células tubulares proximales. Estas células, posiblemente fibroblastos transformados, transcriben el gen que dirige la síntesis de la hormona en forma "todo o nada", por lo que la tasa de secreción hormonal se correlaciona positivamente con el número de células que expresan el mRNA-Epo. La localización de estas células sugeriría que el sensor de oxígeno podría estar localizado en las células tubulares, que transmitirían señales a las células endocrinas. Sin embargo, la forma precisa como se realizan el monitoreo de oxígeno y la activación del gen no ha sido establecida con certeza. Estudios realizados en ratones indican que el contenido de mRNA-Epo renal aumenta 1,5 hora después de la inducción de anemia, y alcanza un máximo a las 4-8 horas. Se observó una clara correlación entre el grado de la anemia, el nivel de mRNA-Epo renal y la concentración de eritropoyetina en plasma. La transcripción del gen es estimulada por la hemorragia (disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre), la hipoxemia (disminución de la P_{O_2} arterial y de la saturación de la hemoglobina) o la administración de sales de cobalto. Una vez sintetizada, la hormona no es almacenada sino que es secretada inmediatamente. Existe una secreción *constitutiva*, responsable de la producción en condiciones de normoxia y de la eritropoyesis en condiciones basales, a la que debe agregarse una secreción *estimulada* por los factores antes citados. En ratones adultos, la síntesis de mRNA-Epo en el hígado durante la secreción estimulada por la anemia puede variar entre el 15 y 40% del total, en tanto que el riñón es responsable del resto. La expresión del gen para eritropoyetina ha sido localizada en las células epiteliales centrolobulillares hepáticas y es mínima en células no parenquimatosas.

Las células productoras de eritropoyetina en el riñón adulto y en el hígado fetal responden a la hipoxia con un marcado incremento de la síntesis de mRNA-Epo. La transcripción genética en respuesta a la hipoxia ocurre merced a la existencia de secuencias de DNA reguladoras que flanquean al gen. Tales secuencias, elementos *cis*, controlan la transcripción genética al interactuar con proteínas nucleares o elementos *trans*. Varios factores interactúan constitucionalmente con aquella secuencia promotora. Otro factor, sin embargo, aparece cuando se induce hipoxia celular, por lo que ha sido denominado *factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1)*, que es considerado un *factor de transcripción*. Toda proteína capaz de interactuar con la región promotora actuará sinérgicamente con el HIF-1 para estimular la transcripción del gen Epo. El HIF-1 media la activación transcripcional de sus genes "blanco" (no solamente el que sintetiza eritropoyetina) en respuesta a la concentración de oxígeno, que probablemente implique la existencia de un sensor específico. Es un *heterodímero de dos proteínas, HIF-1α* y *HIF-1β*. El principal control de la actividad de este factor de transcripción mediante la tensión de oxígeno tiene lugar a nivel de la unidad HIF-1α, que forma un complejo con la unidad β, expresada constitucionalmente. Las modificaciones de la cantidad de la unidad α ocurren principalmente mediante regulación de su estabilidad, que probablemente implique un proceso de citólisis, más que mediante un mecanismo transcripcional o traslacional.

Una vez liberada a la circulación, la eritropoyetina es transportada hacia los órganos eritropoyéticos, donde se une a receptores de membrana específicos presentes en las células progenitoras eritrocíticas y en las precursoras más inmaduras. Se inicia entonces una cascada de señales no bien conocidas que previenen la *apoptosis* (muerte programada) de esas células progenitoras y permiten su proliferación y diferenciación en células precursoras y la posterior maduración a eritrocitos.

BIBLIOGRAFIA

Adamson, J. W. and Finch, C. A.: Hemoglobin function, oxygen affinity and erythropoietin. Ann. Rev. Physiol. 37:351, 1975.

Alippi, R. M.; Giglio, M. J. E.; Barceló, A. C. and Bozzini, C. E.: Influence of dietary protein concentration and quality on response to erythropoietin in the polycythaemic rat. Br. J. Haemat. 43:451, 1979.

Alippi, R. M.; Barceló, A. C. and Bozzini, C. E.: Erythropoietic response to hypoxia in mice with polycythemia induced by hypoxia or transfusion. Exp. Hematol. 11:122, 1983.

Alippi, R. M.; Barceló, A. C. and Bozzini, C. E.: Enhanced erythropoiesis induced by hypoxia in hypertransfused, post-hypoxic mice. Exp. Hematol. 11:878, 1983.

Benz, E. J. and Forget, B. G.: The biosynthesis of hemoglobin. Sem. Hematol. 11:463, 1974.

Berlin, N. I.: Diagnosis and classification of the polycythemias. Sem. Hematol. 12:339, 1975.

Bozzini, C. E. y Barrio Rendo, M. E.: Observaciones sobre el mecanismo de acción de la eritropoyetina. Sangre 13:394, 1968.

Bozzini, C. E.; Alvarez Ugarte, C. A.; Martínez, M. A. et al.: Production of and response to erythropoietin in the splenectomized mouse. Exp. Hematol. 2:93, 1974.

Bozzini, C. E.; Barrio Rendo, M. E.; Devoto, F.C.H. and Epper, C. E.: Studies on medullary and extramedullary erythropoiesis in the adult mouse. Am. J. Physiol. 219:724, 1970.

Bozzini, C. E.: Fisiología de la Sangre. Ed. Tekné, Buenos Aires, 1977.

Bozzini, C. E., Barceló, A.C., Conti, M. I., Martínez, M. P., Lezón, C.E., Bozzini, C. and Alippi, R.M.: Unexpected hypoxia-dependent erythropoietin secretion during experimental conditions not affecting tissue oxygen supply/demand ratio. Kidney Internat. 51:413, 1997.

Bunn, H. F. and Jandl, J. H.: Control of hemoglobin function within the red cell. New Engl. J. Med. 282:1414, 1970.

Eaves, C. J.; Humphries, K.; Krystal, G. and Eaves, A. C.: Erythropoietin actions: models, data and speculations. In: Hemoglobins in Development and Differentiation. Alan R. Liss Inc., 1981, p. 63.

Erslev, A. J. and Gabudza, T. G.: Pathophysiology of Blood. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1979.

Erslev, A. J.: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal disease. Kidney Internat. 51:622, 1997.

Espada, J.; Laughton, A. and Dorado, M.: Human erythropoietin: studies on purity and partial characterization. Biochem. Biophys. Acta 285: 427, 1972.

8

Leucocitos y plaquetas

E. Oscar Zangheri

www.el12cirujano.blogspot.com

LEUCOCITOS ⑲

Generalidades. Normalmente se encuentran en la sangre cinco tipos diferentes de glóbulos blancos o leucocitos, que por su morfología (véanse textos de histología o de hematología) se agrupan en: a) *granulocitos*, porque poseen granulaciones características en su citoplasma: son los *neutrófilos, eosinófilos* y *basófilos*, y b) *agranulocitos*, que no poseen esas características: *monocitos* y *linfocitos*. Las granulaciones contienen diversas enzimas antibacterianas y otras sustancias relacionadas con las funciones de esas células.

Los *neutrófilos*, también llamados polimorfonucleares por sus núcleos lobulados, cumplen funciones de fagocitosis ("micrófagos"). Los *eosinófilos* ("acidófilos") aparecen en los sitios donde se encuentran proteínas extrañas y parásitos. Los *basófilos* vuelcan sus gránulos al exterior (exocitosis) al verse expuestos a ciertos estímulos como antígenos, irritación y frío. Tienen receptores para IgE —relacionada con las alergias—; la unión de ésta con los receptores celulares origina desgranulación con liberación de histamina. Se piensa que los basófilos facilitarían el metabolismo de los triglicéridos, al segregar heparina, que activa a la lipoproteína-lipasa.

Las *células cebadas* de los tejidos serían una población celular originada en las células progenitoras hemopoyéticas; aunque poseen propiedades y funciones similares a las de los basófilos de la sangre, no se ha establecido una relación directa con ellos.

Los *monocitos*, como los granulocitos, emergen de la médula ósea con gránulos citoplasmáticos, aunque no característicos desde el punto de vista morfológico, que contienen enzimas lisosómicas y peroxidasas. Los monocitos, al pasar a los tejidos, se diferencian en *macrófagos:* macrófagos alveolares del pulmón, células de Kupffer del hígado, macrófagos del peritoneo y de la médula ósea, células microgliales del sistema nervioso central, osteoclastos del hueso, células de Langerhans de la piel, etc. En el macrófago, las enzimas lisosómicas continúan sintetizándose; los gránulos densos que contenían peroxidasas en el monocito desaparecen. El macrófago es una de las células más versátiles del organismo. Hasta el presente se han descrito más de 50 sustancias secretadas por estas células: *enzimas* (activadores del plasminógeno de los tejidos o urocinasa, colagenasas, hidrolasas, lipoproteína-lipasa, elastasa, enzima convertidora de la angiotensina I, etc.); *inhibidores de enzimas; proteínas plasmáticas*: componentes C1, C2, C3, C4, C5 del sistema de complemento, properdina, factores de la coagulación: V, VII, IX y X, transcobalamina II, etc.; *sustancias que regulan las funciones celulares:* factores inhibitorios y de crecimiento hematopoyéticos —TNF, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1, etc.—, interferón, prostaglandinas, proteína inflamatoria del macrófago (MIP-α y β). La mayor parte de estas sustancias cumplen funciones de defensa del organismo, en la inflamación, en la reparación de heridas y en la regulación de las funciones de otras células. El macrófago es el sitio más importante de depósito de hierro en la médula ósea y el bazo; el hierro proviene de la destrucción de los eritrocitos (eritrocatéresis) y es cedido por los macrófagos a la transferrina del plasma para su reutilización. Los linfocitos se describen en una sección aparte.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE	
C1, C2...	Componentes del sistema del complemento
FP1, FP2...	Factores plaquetarios
LPF	Factor inductor de la leucocitosis
MIP	Proteína inflamatoria del macrófago
Tpo	Trombopoyetina

⑲ **Recuento y fórmulas leucocitarias.** *La concentración de leucocitos totales en sangre,* para individuos adultos normales, varía generalmente entre 5.000 y 7.000/mm^3. Se denomina *leucocitosis* al aumento de los leucocitos por arriba de 10.000/mm^3, y *leucopenia* cuando la concentración es inferior a 4.000/mm^3. Las neutropenias muy severas (neutrófilos < 200/mm^3) se denominan *agranulocitosis*. Si se realiza un conteo diferencial de cada tipo de leucocitos, clasificando 100 células al azar, se obtiene la proporción de cada uno de ellos, lo que constituye la *fórmula leucocitaria relativa.* Los valores, siempre para el adulto normal, varían entre:

• Neutrófilos	(N)	55-65%
• Eosinófilos	(E)	1-4%
• Basófilos	(B)	0-1%
• Linfocitos	(L)	20-30%
• Monocitos	(M)	4-8%

Con los valores anteriores (concentración y fórmula relativa), se puede calcular la cantidad de cada tipo de leucocitos y se obtiene lo que se denomina *fórmula leucocitaria absoluta*. Sus límites normales varían entre los siguientes valores por mm^3: N: 3.000-7.000; E: 50-500; B: 0-5; L: 1.000-3.000; M: 100-600.

Existen variaciones diarias (circadianas) en la fórmula y el recuento leucocitarios. Existen, además, *variaciones fisiológicas*. Así, con el ejercicio físico intenso, el recuento leucocitario puede alcanzar rápidamente cifras de 35.000/mm^3 (carrera de 400 m). Los factores emocionales y las situaciones de estrés, con secreción de adrenalina, o la inyección de catecolaminas, producen leucocitosis. Más adelante explicaremos sus mecanismos.

El recuento total de leucocitos del recién nacido, en las primeras 12 horas de vida extrauterina, puede alcanzar entre 13.000 y 31.000/mm^3, aumento que se relaciona especialmente con la actividad física del niño. Luego disminuye levemente hasta alcanzar una meseta al cuarto día: 5.000 a 14.500/mm^3. En cuanto a la fórmula leucocitaria, en los primeros 4 días de vida existe un predominio de neutrófilos, con formas inmaduras ocasionales, más frecuente en los prematuros. Desde entonces, la fórmula leucocitaria del niño se va invirtiendo, con franco predominio de los linfocitos, que pueden alcanzar hasta el 80%, aunque los valores más frecuentes son de alrededor del 60%. Esta linfocitosis fisiológica se encuentra definida desde el 7º día de vida y perdura hasta los 4 años de edad; luego, paulatinamente va pasando a la fórmula del adulto.

(17) **Función de los leucocitos: fagocitosis.** Los leucocitos se encuentran de paso por la sangre, ya que por *diapédesis* a través de los capilares van hacia los tejidos, donde cumplen sus funciones. Estas células constituyen la *primera* (8) *barrera de defensa del organismo* (inmunidad inespecífica), y se las encuentra en sus puertas de entrada: epitelios bucales y bronquiales, intestino, aparato urinario y epitelio vaginal, donde, por medio de la *fagocitosis*, incorporan partículas (bacterias, hongos unicelulares y otros elementos extraños) a su citoplasma. Este proceso es llevado a cabo, fundamentalmente, por los neutrófilos y monocitos-macrófagos (fagocitos "profesionales").

La *fagocitosis* es un proceso celular activo que requiere el reconocimiento de la partícula extraña al organismo por parte de los receptores celulares del leucocito. Cuando el receptor se une a la partícula, ocurren cambios metabólicos en el fagocito que llevan a la activación del conjunto de sus filamentos de actina, a la producción de seudopodios y a la ingestión de la partícula *(endocitosis)* en un compartimiento vesicular que lo separa del resto del citoplasma; se forma así un *fagosoma*. A continuación suceden procesos de maduración, por los cuales el fagosoma se fusiona con gránulos celulares que contienen enzimas lisosómicas y agentes bactericidas, entre ellos radicales citotóxicos de oxígeno y de nitrógeno, y se transforma en *fagolisosoma*, donde se digiere la partícula fagocitada. Así, en los neutrófilos tienen lugar violentos movimientos de sus gránulos primarios y secundarios próximos al fagosoma, que se fusionan con la vacuola y desaparecen del citoplasma: *desgranulación*.

Una importante propiedad de los fagocitos es la *quimiotaxis*, es decir, el movimiento direccional de una célula provocado por alguna sustancia presente en el medio, a la cual se la denomina *quimiotáctica*. Dichos compuestos son moléculas solubles que inducen a los fagocitos a dirigirse a los sitios de invasión o agresión (infección, inflamación), y que tienen muy diferentes orígenes: 1) *sustancias solubles liberadas por bacterias;* 2) *sustancias derivadas de la activación del sistema del complemento del plasma*, esencialmente C3a y C5a; 3) *sustancias derivadas de la activación del factor Hageman* de la coagulación, que conduce tanto a la formación de calicreína como a la activación del plasminógeno para la formación de plasmina, ambos agentes quimiotácticos; 4) *factores quimiotácticos* liberados por los leucocitos luego de la ingestión de partículas; 5) *interleuquinas;* 6) *productos de degradación de la fibrina* en el proceso de fibrinólisis, etc. La IL-8, al actuar sobre los neutrófilos, induce su migración direccional en los tejidos, la síntesis de metabolitos tóxicos y la liberación de enzimas almacenadas por la célula.

Al llegar al sitio contaminado, los leucocitos demuestran gran selectividad para fagocitar partículas extrañas. Además, si las partículas han interactuado con suero fresco o son cubiertas con cantidades suficientes de anticuerpos, la fagocitosis se produce con mayor avidez y se acelera la endocitosis: a este proceso se lo denomina *opsonización*. La inmunoglobulina G (IgG) y el componente C3a del sistema del complemento son las *opsoninas* más importantes del suero.

Cinética de los granulocitos y monocitos. Por marcación de *neutrófilos* sanguíneos con fósforo radiactivo (diisopropilfluorofosfato) o mediante el seguimiento de granulocitos provenientes de la médula ósea por marcación de sus células progenitoras con timidina tritiada, se ha podido establecer que estas células permanecen un tiempo medio de 6,7 horas *en la sangre*, repartidas en dos compartimientos: 1) el de los *neutrófilos circulantes*, que determinan la concentración leucocitaria cuando se efectúa un recuento globular, y 2) el de los *neutrófilos marginales*, fijados a los vasos. La relación entre estos dos compartimientos sería, en promedio, de 0,44, aunque presenta gran variabilidad (de 0,19 a 0,99) en distintas circunstancias. La rápida leucocitosis fisiológica que se observa por estimulación simpática (ejercicio intenso y secreción de adrenalina) sería una falsa leucocitosis, producida por la puesta en circulación de los neutrófilos del compartimiento marginal. Los neutrófilos pasan de la sangre a los tejidos, donde cumplen sus funciones y mueren por envejecimiento en un período no mayor de 4 a 5 días. La producción diaria para mantener un balance estable de su población se ha calculado en 1,6 × 10^9 granulocitos/kg de peso corporal/día. Se ha determinado que el número de neutrófilos almacenados en la médula ósea es unas 4 veces mayor que la cantidad total que se encuentra en toda la sangre, de modo que constituye un excelente *compartimiento de reserva* de células prácticamente maduras, listas para pasar a la sangre y a los tejidos. Cuando en el organismo aumentan las necesidades de granulocitos maduros, por ejemplo, ante una infección, se pone en marcha un mecanismo rápido que estriba en la liberación de neutrófilos maduros del compartimiento de reserva, a cargo de sustancias humorales que se han denominado *factores inductores de la leucocitosis* (LPF, por *leukocytosis-promoting factor*).

Los *eosinófilos* de la sangre permanecen en este compartimiento sólo 2 horas como tiempo medio. En el hombre, el número de eosinófilos residentes en los tejidos es 100 veces superior al que se encuentra en la sangre, y se distribuyen principalmente debajo de las superficies epiteliales expuestas al exterior: piel, pulmones, tracto digestivo, porción inferior del tracto urinario y útero.

Los *monocitos* son células que se encuentran en constante estado de evolución. Permanecen en la sangre alrededor de 22 horas. Se diferencian en *macrófagos* al pasar a los tejidos, donde pueden vivir desde días a meses y aun años. No existe compartimiento de reserva para los monocitos.

Granulocitopoyesis y monocitopoyesis (fig. 8-1). Las *células progenitoras comprometidas* para estas series, generadas por las CHTP (véase cap. 6), se multiplican activamente por acción de la IL-3 y del factor GM-CSF, y constituyen un sistema de gran amplificación celular de esta población. Luego actúan los factores de crecimiento más específicos para la multiplicación y maduración de cada tipo celular leucocitario. Para llegar a la formación de los neutrófilos maduros actúan los factores GM-CSF y G-CSF. Para la formación de los monocitos, los factores GM-CSF y M-CSF. Para la maduración de los eosinófilos, la IL-5, y para la maduración de los basófilos, la IL-4 y el SCF.

La primera *célula precursora* reconocible, el mieloblasto, junto con las células a las que da origen por proliferación y maduración (promielocito y mielocito), forman el *compartimiento proliferativo de células precursoras* de los granulocitos neutrófilos, y el promonocito, el de los monocitos. Todas ellas se dividen por cariocinesis. A partir del mielocito, las células pierden su potencial para dividirse y experimentan sólo procesos de maduración; constituyen el *compartimiento no proliferativo de células precursoras*, que se halla formado por los metamielocitos y las formas en cayado y segmentadas.

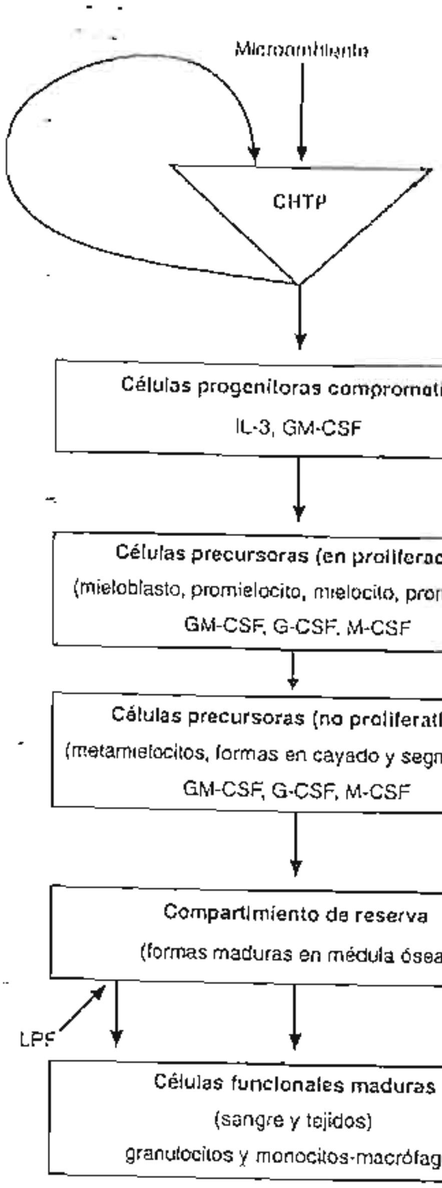

Microambiente
CHTP
Células progenitoras comprometidas
IL-3, GM-CSF
Células precursoras (en proliferación)
(mieloblasto, promielocito, mielocito, promonocito)
GM-CSF, G-CSF, M-CSF
Células precursoras (no proliferativas)
(metamielocitos, formas en cayado y segmentadas)
GM-CSF, G-CSF, M-CSF
Compartimiento de reserva
(formas maduras en médula ósea)
LPF
Células funcionales maduras
(sangre y tejidos)
granulocitos y monocitos-macrófagos

Fig. 8-1. Representación esquemática de la granulocitopoyesis y de la monocitopoyesis. *LPF*, factores inductores de la leucocitosis.

Las células maduras de la serie, en especial los neutrófilos, pasan a formar el ya descrito *compartimiento de reserva*, cuyas células pasan a la sangre para reemplazar a las que emigraron a los tejidos *(compartimiento funcional)* o cuando se produzca una mayor necesidad en cualquier parte del organismo, por ejemplo, por infección o inflamación.

Regulación del sistema. La administración de pequeñas dosis de endotoxinas bacterianas en el ser humano produce un rápido aumento de la concentración plasmática de factores de crecimiento hemopoyéticos. Los factores alcanzan un nivel máximo en una hora y permanecen elevados por 3 horas. Las células progenitoras hemopoyéticas aumentan su multiplicación en los días siguientes, pero en general no se observa una leucocitosis paralela. Las CHTP no se modifican, debido a que el mecanismo descrito no estimula la producción de factores específicos para estas células. Lo que ocurre es que las endotoxinas estimulan a los macrófagos y éstos a los linfocitos T y a otras células para la producción de factores de crecimiento, que a su vez provocan un aumento de la reproducción y diferenciación de las células progenitoras específicas. La no demostración de una leucocitosis consecutiva, en el caso de inyección única de endotoxinas, podría deberse a una redistribución en los distintos compartimientos de granulocitos.

Por otra parte, los neutrófilos y los monocitos-macrófagos producen *sustancias inhibidoras*, como TNF, lactoferrina, interferón, prostaglandina E, etcétera.

Existe por tanto un complejo mecanismo de regulación, en el cual las propias células del sistema producirían ambos tipos de sustancias reguladoras: factores estimulantes del crecimiento y diferenciación celular y factores inhibidores del crecimiento (fig. 8-2).

LINFOCITOS

Si bien el estudio de los linfocitos no puede separarse de su función específica: la *inmunidad*, en esta sección sólo se describirán algunos aspectos fisiológicos de su población celular (véase cap. 11).

Los *órganos centrales* del sistema linfoideo son el *timo* y la *médula ósea*. Esta última, como equivalente de la bolsa de Fabricio de las aves, es el órgano específico de diferenciación de los linfocitos B (bursadependientes), inmunológicamente competentes, relacionados con la inmunidad humoral. El timo tiene a su cargo la diferenciación de los linfocitos T (timodependientes), también inmunológicamente competentes, a cargo de la inmunidad mediada por células. Ambos sistemas de linfocitos tienen interdependencia, desarrollan funciones de colaboración y de regulación, y están compuestos por varias *subpoblaciones* de linfocitos, especializadas en distintas funciones (véase cap. 11). Esas subpoblaciones son funcionalmente muy heterogéneas y pueden diferenciarse por una gran variedad de sus *receptores de membrana*.

La relación entre las CHTP y las células progenitoras linfoideas se ha tratado en el capítulo 6. Una de las propiedades que diferencia a las células linfoideas de las demás progenitoras hemopoyéticas es su gran capacidad de autorrenovación —presente en los linfocitos considerados maduros, ya que pueden retrogradar a células blásticas y multiplicarse—; esto determinaría que normalmente las necesidades de

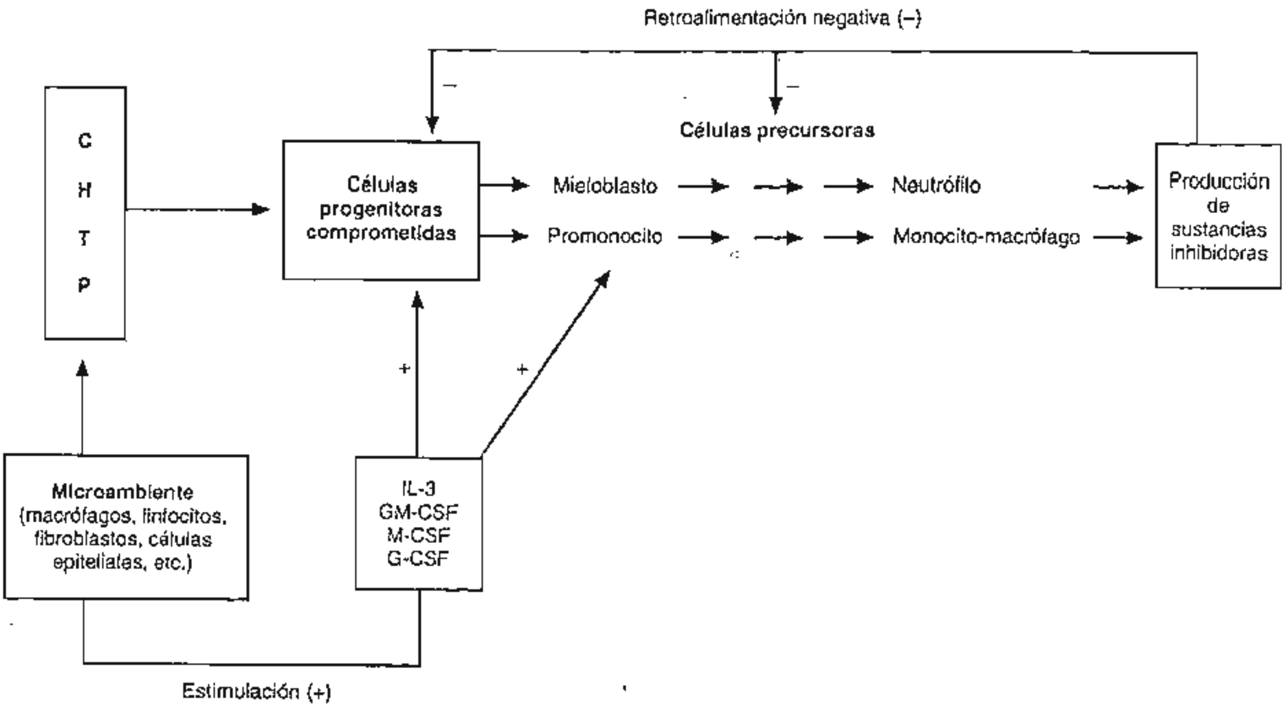

Retroalimentación negativa (–)
–
–
Células precursoras
C
H
T
P
Células progenitoras comprometidas
Mieloblasto
Neutrófilo
Promonocito
Monocito-macrófago
Producción de sustancias inhibidoras
+
+
Microambiente (macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células epiteliales, etc.)
IL-3
GM-CSF
M-CSF
G-CSF
Estimulación (+)

Fig. 8-2. Esquema tentativo de la regulación del sistema de la granulocitopoyesis-monocitopoyesis (véase la explicación en el texto).

diferenciación de células progenitoras linfoideas a partir de las CHTP sean mínimas para esta población celular.

Desde los órganos centrales del sistema linfoideo existe un flujo continuo de células progenitoras para repoblar a los periféricos, y se produce una constante circulación de sus células entre esos órganos. Además, la presencia permanente de gran cantidad de linfocitos en la linfa, que a través del conducto torácico se vuelcan a la sangre y por este medio pueden volver a los órganos de los cuales partieron, mantiene una permanente *recirculación* de las células linfoideas. La vida de los linfocitos puede variar desde unas pocas horas hasta años (linfocitos de memoria). Se ha determinado en la rata, con el método de marcación del DNA con timidina tritiada, que los linfocitos más pequeños tienen una vida total de 9 meses; otros autores han observado una duración de vida variable entre 1 y 2 días para los grandes y 60 días para los demás. Se ha descrito, en las mujeres, una vida media de los linfocitos de 530 ± 64 días.

En condiciones fisiológicas, la masa de células linfoideas permanece relativamente constante.

PLAQUETAS

Las plaquetas son pequeñas células anucleadas, de alrededor de 1,5 μm de diámetro y 0,5 a 1 μm de espesor, que se originan por fraccionamiento del citoplasma de los *megacariocitos* de la médula ósea. Las plaquetas pasan a la sangre (compartimiento funcional), donde son esenciales para una hemostasia normal (véase cap. 9).

La generación de los megacariocitos reconoce como antecesoras, al igual que todas las células hemopoyéticas, a las CHTP, que dan origen a las células progenitoras comprometidas para esta serie megacariopoyética, y éstas, a su vez, a las células precursoras, reconocibles morfológicamente en un extendido coloreado de médula ósea (cap. 6).

La primera célula precursora reconocible es el *megacarioblasto*, también conocido como estadio I de esta serie celular. Por sucesiva maduración, sin división, esa célula pasa a estadio II o *promegacariocito*, y ésta a estadio III o *megacariocito* (para la descripción de su morfología véanse textos de histología o hematología).

Las células progenitoras comprometidas que dan origen al megacarioblasto, al dividirse por cariocinesis, constituyen el único mecanismo para amplificar el número de células del sistema.

El megacarioblasto es una célula muy grande, de 30-100 μm de diámetro, con núcleo polilobulado. Tanto el tamaño del núcleo como el del citoplasma dependen del grado de *poliploidía*, es decir, de las veces que se duplica el DNA. Estas células, a pesar de duplicar su DNA varias veces, no se dividen, proceso denominado *endomitosis* (mitosis interna). Pueden llegar a constituirse así células de 64n (contenido de DNA 64 veces el de una célula que se divide por cariocinesis), aunque más comúnmente es de 16n. Mientras más veces se duplica su DNA, su núcleo será de mayor tamaño, al igual que su citoplasma, y esto se relaciona directamente con la cantidad de plaquetas que producirán.

De los hechos anteriores podemos deducir que la megacariopoyesis puede regularse a dos niveles: 1) la multiplicación de sus células progenitoras comprometidas, y 2) la poliploidía y el consecuente tamaño de los megacariocitos y producción de plaquetas. Desde hace bastante tiempo se postuló un factor de crecimiento con acción megacariopoyética, denominado trombopoyetina, pero no se logró aislarlo. Por cultivo de células de la médula ósea se había determinado que especialmente la IL-3 y la IL-6, entre otros, poseían una acción estimulante de la multiplicación de las células progenitoras de los megacariocitos, pero sin acción sobre la poliploidía y el tamaño de los megacariocitos.

Sólo a comienzos de la década de 1990 se avanzó en este campo. Primeramente, trabajando con virus de la leucemia, se descubrió que un oncogén celular, el c-Mpl, codifica una proteína que se localiza en la superficie celular y cuya secuencia es similar a la de varios factores de crecimiento hemopoyéticos; estaba relacionada con los megacariocitos y plaquetas, lo que hacía suponer que c-Mpl era un potencial codificador del receptor de la *trombopoyetina* (Tpo). Entre 1992 y 1995, varios grupos de investigadores, utilizando diferentes estrategias, lograron confirmar la existencia de la Tpo, que resultó ser idéntica al ligando del receptor c-Mpl. La Tpo fue purificada y clonada. Su molécula posee similitud con la eritropoyetina. El factor es sintetizado en el riñón y el hígado. Su acción biológica estriba en estimular los dos tipos de regulación de la trombopoyesis: multiplicación de sus células progenitoras y estimulación de la poliploidía de los megacariocitos. Parece ser, hasta hoy, el factor de crecimiento específico del sistema. La regulación de su secreción dependería de la concentración de plaquetas en el plasma.

Este ha sido uno de los descubrimientos más importantes de factores de crecimiento hemopoyéticos de los últimos años. De confirmarse su acción terapéutica en el ser humano, solucionaría graves problemas de patología hemorrágica, como las que presentan pacientes con alteraciones plaquetarias, aplasias medulares de cualquier tipo, leucemias, etcétera.

La concentración de las plaquetas en sangre varía entre 150.000 y 450.000/mm^3 (en general 250.000/mm^3). La sobrevida de las plaquetas en sangre, estimada por diversos métodos radiactivos, es de 10 días en el hombre. En estado fisiológico de equilibrio estable, en el cual la producción suple exactamente a la destrucción, se ha calculado un recambio de 35.000 ± 4.300 plaquetas/µl/día.

Por microscopia electrónica se ha establecido que la membrana de la plaqueta está cubierta por un manto amorfo de 100 a 200 Å de espesor, que se ha denominado *atmósfera plasmática* o *atmósfera periplaquetaria,* exclusiva de esta célula. Esta zona es rica en factores plasmáticos de la coagulación, especialmente I, V, VII, XI y XIII, activadores del plasminógeno, antiplasmina e IgM. Se cree que esta zona interviene en la agregación plaquetaria. En su citoplasma existen dos tipos de gránulos: los *alfa,* de densidad electrónica moderada, que contienen hidrolasas y catepsinas, y los *cuerpos densos,* de mayor densidad electrónica, con Ca^{2+}, ADP de depósito, ATP y serotonina.

La plaqueta, aunque no posee núcleo, es una célula con gran actividad metabólica y contiene más de 80 tipos diferentes de enzimas. En su interior se encuentran los siguientes factores específicos: el *factor 1* (FP1), que actúa como el factor V plasmático de la coagulación; el *factor 2* (FP2) o acelerador de la trombina (acelera la transformación del fibrinógeno en fibrina, catalizada por la trombina), y el *factor 3* (FP3), que es un fosfolípido esencial en el mecanismo intrínseco de la coagulación. En su membrana se encuentra el *factor 4* (FP4) o antiheparínico, lipoproteína capaz de neutralizar el efecto de la heparina.

Un elemento constitutivo importante de las plaquetas es la *trombostenina,* proteína contráctil similar al sistema actina-miosina muscular, asimismo con propiedades de ATPasa, que tiene a su cargo la retracción del coágulo.

Las funciones más importantes de las plaquetas, por sus propiedades de *adhesión,* de *agregación* y su contenido de los *factores* mencionados anteriormente, están implicadas, de manera importante, en los *procesos hemostáticos* (véase cap. 9). También existen evidencias de que las plaquetas son utilizadas para reparar lesiones vasculares muy pequeñas o imperceptibles más que para mantener o sostener el endotelio normal.

BIBLIOGRAFIA

Ackerman, G. A.: Cytochemical properties of the blood basophilic granulocyte. Ann. N. Y. Acad. Sci. 103:376, 1963.

Athens, J. W.; Haab, O. P.; Raab, S. O.; Mauer, A. M.; Ashenbrucker, H.; Cartwright, G. E. and Wintrobe, M. M.: Leukokinetic studies: IV. The total blood circulating in marginal granulocyte pools and granulocyte turnover rate in normal subjects. J. Clin. Invest. 40:989, 1961.

Bainton, D. F. *et al.:* The development of neutrophilic PMN leukocytes in human bone marrow: origin and content of azurophil and specific granules. J. Exp. Med. 134:907, 1971.

Bainton, D. F. and Farquhar, M. G.: Differences in enzyme content of azurophil and specific granules of polymorphonuclear leukocytes. J. Cell. Biol. 39:299, 1968.

Bartley, T. D.; Bogenberger, J.; Hunt P. *et al.:* Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. Cell 369:533, 1994.

Brausteiner, H. *et al.:* The relationship between level of triglycerides in plasma and number of basophils in blood. Metabolism 14:1071, 1965.

Broxmeyer, H. E.; De Sousa, M.; Smithyman, A.; Ralph, P.; Hamilton, J. and Kurland, J.: Specificity and modulation of the action of lactoferrin, a negative feed back regulator of myelopoiesis. Blood 55:324, 1980.

Cronkite, E. P.; Burlington, H.; Chanano, A. D.; Joel, D. E.; Reincke, U. and Stevens, J.: Concepts and observations on the regulation of granulocyte production. In Baum, S. G. and Ledney, G. D. (eds.): Experimental Hematology Today. Springer-Verlag, New York, 1977, p. 39.

de Sauvage, F. J.; Hass, P. E.; Spencer, S. D. *et al.:* Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. Nature 369:533, 1994.

Dukes, P. P.; Izadi, P.; Ortega, J. A.; Shore, N. A. and Gomperts, E.: Inhibitory effects of interferon on mouse megakaryocytic progenitor cells in culture. Exp. Hematol. 8:1048, 1980.

Fliedner, T. M.; Cronkite, E. P. and Robertson, J. S.: Granulocytopoiesis, I. Senescence and random loss of neutrophilic granulocytes. Blood 24:402, 1964.

Gordon, A. S.; Neri, R. O.; Siegel, C. D.; Dornfest, B. S.; Handler, E. S.; Lo Bue, J. and Eisler, M.: Evidence for a circulating leukocytosis-inducing factor (L.I.F.). Acta Haematol. (Basel) 23:323, 1960.

Gross, S. and Worthington-White, D. A.: The effects of $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 TxB_2 on human CFU-C in healthy and leukemic patients. Am. J. Hematol. 16:325, 1984.

Gurney, A. L.; Carver-Moore, K.; de Sauvage, F. J. *et al.:* Thrombocytopenia in c-Mpl deficient mice. Science 265:1445, 1994.

Ishizaka, T. *et al.:* Degranulation of human basophil leukocytes by anti-IgE antibody. J. Immunol. 106:705, 1971.

Kato, T.; Ogami K.; Shimada, Y. *et al.:* Purification and characterization of thrombopoietin. J. Biochem. 118:229, 1995.

Kaushansky, K.; Lok, S. and Holly, R. D.: Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. Nature 369:568, 1994.

Kuter, D. J.; Beeler, D. L. and Rosenberg, R. D.: The purification of megapoietin. A physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91:11104, 1994.

Lapin, D. M.; Lo Bue, J.; Gordon, A. S.; Zanjani, E. D. and Schults, E. F.: Mechanisms of leukocyte production and release: IX. Kinetics of leukocyte release in leukocytophoresed rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131:756, 1969.

Lee, G. R.; Foerster, J.; Lukens, J. N.; Paraskevas, F.; Greer, J. P. and Rodgers, G. M.: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998.

Little, J. R.; Brecher, G.; Bradley, T. R. and Rose, S.: Determination of lymphocyte turnover by continuous infusion of H3 thymidine. Blood 19:236, 1962.

Lloyd, R. E.; Blalock, J. E. and Staton, G. J.: Cell-to-cell transfer of interferon-induced antiproliferative activity. Science 221:953, 1983.

Lok, S.; Kaushansky, K.; Holly, R. D. *et al.:* Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production *in vivo.* Nature 369:565, 1994.

Merchav, S. and Wagemaker, G.: Detection of murine bone marrow gran-

9

Hemostasia ④

Felisa Molinas y Carlos E. Bozzini

www.el12cirujano.blogspot.com

Dado que la presión intravascular del sistema circulatorio es superior a la presión atmosférica (con excepción de los senos venosos de la duramadre), la sección o rotura de un vaso sanguíneo produce pérdida de sangre, la que recibe el nombre de *hemorragia*, cuya gravedad depende del diámetro del vaso lesionado y de la duración de la pérdida sanguínea. Como la sangre cumple funciones vitales en el organismo, no es difícil imaginar que éste haya desarrollado mecanismos de defensa para tratar de evitar o detener una hemorragia, los que en conjunto reciben el nombre de *hemostasia*. La hemostasia puede definirse como la serie compleja de fenómenos biológicos que ocurre en inmediata respuesta a la lesión de un vaso sanguíneo a nivel del sitio de lesión y cuya finalidad es detener la hemorragia. Si el mecanismo es deficitario, el individuo puede sufrir una hemorragia aun frente a una lesión menor. Si, por el contrario, el mecanismo opera en exceso, pueden originarse trombos dentro del sistema vascular que obstruyen la circulación y dificultan el flujo de sangre a través de órganos vitales (corazón, cerebro). El organismo, afortunadamente, dispone de un sistema integrado que equilibra ambas acciones y que permite, por un lado, la fluidez necesaria de la sangre y, por el otro, la detención de una hemorragia.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

FI	Factor I; fibrinógeno
FII	Factor II; protrombina
FV	Factor V; proacelerina
FVII	Factor VII; proconvertina
FVIII	Factor VIII; factor antihemofílico A
FIX	Factor IX; factor Christmas
FX	Factor X; factor Stuart-Prower
FXI	Factor XI; antecedente tromboplastínico del plasma
FXII	Factor XII; factor Hageman
FXIII	Factor XIII; factor estabilizador de la fibrina
FP3, FP4	Factores plaquetarios (FP4: factor antiheparínico)
FvW	Factor von Willebrand
HMWK	Cininógeno de alto peso molecular
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PTT	Tiempo parcial de tromboplastina
PTTK	Tiempo parcial de tromboplastina activada por caolín
TF	Factor tisular
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TP	Tiempo de protrombina
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
u-PA	Urocinasa

La lesión de un vaso sanguíneo pone en marcha tres importantes mecanismos ④ (en su conjunto, el mecanismo hemostático) para controlar la pérdida de sangre (fig. 9-1): 1) contracción del músculo liso de la pared del vaso lesionado; 2) adherencia de las plaquetas circulantes al sitio de lesión *(adhesión plaquetaria)* y posterior adhesión de otras plaquetas a las ya adheridas al sitio de lesión *(agregación plaquetaria)*, fenómenos que dan origen al *tapón plaquetario*, y 3) *coagulación* de la sangre, que permite, mediante una red de fibrina, la consolidación del tapón plaquetario con formación del *tapón hemostático*.

Con fines didácticos, es conveniente dividir a la hemostasia en dos etapas que se producen en forma sucesiva: la *hemostasia primaria* y la *hemostasia secundaria*. La primera, que consiste en el taponamiento instantáneo de una lesión de la pared vascular, se produce por el efecto combinado de vasoconstricción y de adhesión y agregación plaquetarias, y para ella no es necesaria la formación de fibrina, pero sí la unión del fibrinógeno a su receptor plaquetario, la glicoproteína IIbIIIa (GPIIbIIIa). Los pacientes con coagulación defectuosa, como los hemofílicos, muestran una hemostasia primaria normal, mientras que aquellos con trombocitopenia o trombocitopatía presentan una hemostasia primaria defectuosa. La hemostasia primaria, sin embargo, ofrece beneficios que sólo son temporarios. La hemorragia puede reaparecer si el tapón plaquetario no es consolidado por la formación de una red de fibrina. Esta

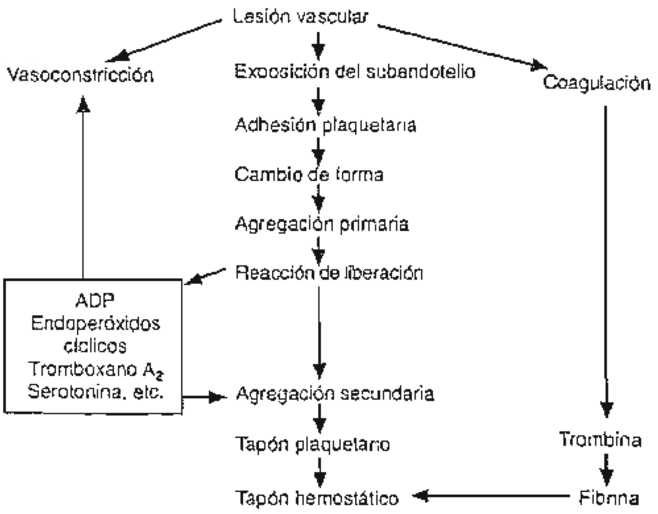


Fig. 9-1. Representación esquemática del proceso de formación del tapón hemostático.

fibrina se genera por medio del proceso de coagulación y constituye la hemostasia secundaria, que permite el mantenimiento del tapón hemostático hasta que la cicatrización se complete. En su transcurso, el trombo de fibrina es lisado mediante el proceso de *fibrinólisis* y reemplazado luego por tejido organizado.

Las secciones siguientes de este capítulo estarán dedicadas a analizar separadamente los tres componentes hemostáticos citados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este criterio se adopta por razones didácticas, pues todos ellos están interrelacionados.

PAPEL DE LA VASOCONSTRICCION EN LA HEMOSTASIA

La vasoconstricción resultante de la lesión de un vaso sanguíneo permite el control inmediato de la hemorragia.

Las arterias pequeñas y las venas poseen fibras musculares lisas en su pared, cuya contracción en respuesta a la lesión determina la vasoconstricción. Los capilares no poseen tales fibras, pero los esfínteres precapilares pueden servir para controlar la pérdida de sangre. La vasoconstricción disminuye el flujo de sangre en el área lesionada y puede ser suficiente para sellar la lesión cuando el vaso es pequeño. La vasoconstricción no es tan efectiva para prevenir la pérdida de sangre a partir de arterias o venas grandes. En estos casos, aun los tres componentes de la hemostasia pueden ser insuficientes, por lo cual, en tales circunstancias, el vaso lesionado debe ser ligado.

No se conoce con certeza el mecanismo que inicia o que media la vasoconstricción en respuesta a la lesión, aunque parecieran existir dos tipos de respuestas, el *espasmo neurogénico* y el *espasmo miogénico*. El primero es una respuesta refleja autonómica, que depende de la integridad de la inervación vascular y que dura entre 10 y 30 segundos. El segundo es una respuesta local directa del músculo que continúa durante casi una hora. Ciertas sustancias vasoactivas secretadas por las plaquetas durante el proceso hemostático, como la *serotonina* (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y el *tromboxano* A_2 (TXA_2), podrían contribuir a la respuesta vascular.

Otros agentes capaces de afectar la pared vascular pueden ser generados durante el proceso de la coagulación. La activación del factor XII induce la aparición de *bradicinina*, que aumenta la permeabilidad vascular y produce vasoconstricción. El *fibrinopéptido B*, liberado del fibrinógeno por acción de la trombina, también produce vasoconstricción directa o indirectamente.

PAPEL DE LAS PLAQUETAS EN LA HEMOSTASIA

El papel de las plaquetas en la hemostasia es por lo menos doble: forman el tapón plaquetario a nivel del sitio de la lesión y brindan actividad procoagulante para la formación de fibrina.

Las plaquetas circulan en la sangre durante aproximadamente 10 días, y presentan forma discoide. Esta forma característica se pierde cuando participan en el proceso hemostático; entonces se observa que proyectan largas prolongaciones desde su superficie (seudopodios) y aumentan de volumen para transformarse en esferas espinosas. La microscopia electrónica ha permitido identificar en el interior de las plaquetas abundantes gránulos citoplasmáticos (claros o alfa [α] y densos) cuyo contenido es liberado durante el proceso de activación. Esta liberación de sustancias recibe el nombre de *reacción de liberación* y consiste en una verdadera secreción de los gránulos plaquetarios. Este proceso de secreción del contenido de los gránulos en respuesta a un estímulo debe ser diferenciado de la liberación no específica de sustancias que ocurre durante la lisis celular.

Tabla 9-1. Sustancias liberadas por las plaquetas durante la reacción de liberación

Gránulos densos	Ca^{2+} ADP, ATP Serotonina
Gránulos alfa o claros	Fibrinógeno Factor antiheparínico (FP4) Factor de crecimiento (PDGF) Factor de permeabilidad vascular Factor von Willebrand Factor $XIIIa_2$ α_2-Antiplasmina
Prostaglandinas	Tromboxano A_2 Endoperóxidos cíclicos Prostaglandina E_2

En la tabla 9-1 se mencionan las sustancias más importantes liberadas durante la reacción de liberación, agrupadas según su localización en los gránulos densos o en los gránulos α, y las prostaglandinas sintetizadas. Algunas de las proteínas de los gránulos α son sintetizadas por el megacariocito. El factor plaquetario 4 (FP4) es una proteína que neutraliza la acción anticoagulante de la heparina. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) es una proteína que induce la proliferación de células como los fibroblastos y las células musculares lisas.

Los productos de la secreción plaquetaria intervienen en varios procesos fisiológicos y patológicos; algunos de los más importantes se enumeran en la tabla 9-2. La prostaglandina E_2 tiene efecto bifásico: proagregante a bajas concentraciones e inhibidor a altas concentraciones.

La disminución de la síntesis o de la liberación de alguno de los componentes proagregantes puede originar manifestaciones hemorrágicas. El factor plaquetario 3 (FP3) corresponde a la actividad procoagulante asociada a los fosfolípidos de la membrana y se expresa solamente después de la estimulación de las plaquetas. Cuando las plaquetas cambian de forma, se produce una modificación de los fosfolípidos de la membrana (factor plaquetario 3) que la convierten en una superficie procoagulante que hace posible a las proteínas de la coagulación interactuar sobre ella.

Tabla 9-2. Significación biológica de los productos de activación y secreción plaquetaria

Actividad proagregante	ADP Adrenalina Endoperóxidos cíclicos Tromboxano A_2 Serotonina
Actividad procoagulante	FP3, FP4
Actividad vasoconstrictora	Serotonina Tromboxano A_2

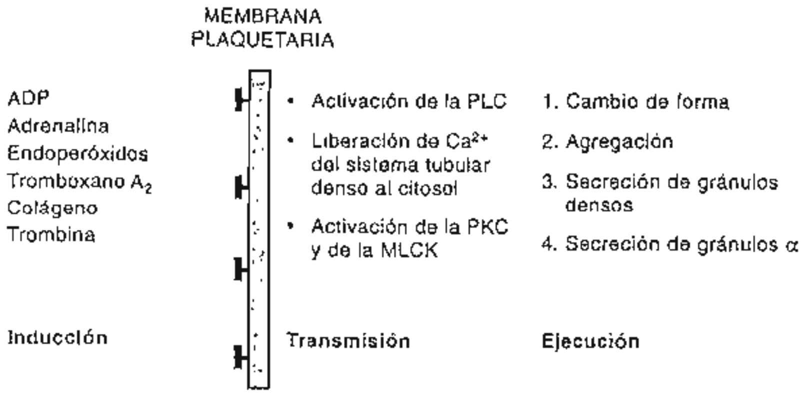


Fig. 9-2. Esquema de la activación plaquetaria.

De lo expuesto surge que las plaquetas cumplen una función muy específica en la hemostasia. Lo hacen reaccionando ante diversos estímulos e iniciando una reacción en cadena que, según se ha señalado previamente, involucra la adhesión de las plaquetas al sitio lesionado, su agregación y la reacción de liberación. La figura 9-2 ilustra la respuesta de las plaquetas a varios estímulos. En este sentido, la plaqueta puede ser considerada una de las células sanguíneas más sensibles a los agentes químicos y físicos. La reacción puede ser dividida en tres fases, llamadas de inducción, de transmisión y de ejecución. La *inducción* involucra la interacción de un inductor (agonista) de reacción plaquetaria con sitios específicos de la membrana celular (receptores). Estos ya han sido caracterizados para la trombina, la adrenalina, el colágeno, el ADP, el TXA_2 y la serotonina. El ADP y la adrenalina inducen dos tipos de respuesta, la agregación primaria y la agregación secundaria. La primaria depende de la concentración del agonista y del número de receptores y no se asocia a activación plaquetaria. Otros agonistas, como el ácido araquidónico, atraviesan directamente la membrana plaquetaria. La *fase de transmisión* (transducción de señal) se inicia cuando el agonista se une a su receptor específico, lo que lleva a la activación de proteínas intermediarias cuya expresión es la fosforilación de residuos tirosina y que a su vez están asociadas a proteínas G acopladas a enzimas relacionadas con la activación (fosfolipasa C [PLC], fosfolipasa A_2 [PLA_2]) o inhibición de las funciones plaquetarias (adenilato-ciclasa). El Ca^{2+} contenido en los gránulos densos y el sistema tubular denso de las plaquetas no estimuladas pasa al citosol durante la activación.

El incremento de la concentración de Ca^{2+} citosólico produce la fosforilación de dos enzimas necesarias para la prosecución de la activación plaquetaria, la proteína-cinasa C (PKC) y la cinasa de la cadena liviana de la miosina (MLCK). El resultado de estas reacciones se manifiesta en lo que arbitrariamente se denominó *fase de ejecución*, que puede ser dividida en cuatro reacciones que ocurren en forma sucesiva: cambio de forma, agregación, liberación de gránulos densos y liberación de gránulos α. El grado de extensión de esta secuencia para un estímulo determinado podría depender del grado de liberación de Ca^{2+} en el citosol. Así, inductores como el ADP y la adrenalina en bajas concentraciones producen solamente agregación primaria sin llegar a inducir reacción de liberación. En cambio, el colágeno y la trombina inducen toda la serie de reacciones.

La reacción plaquetaria comienza con la *adhesión*, que constituye el acontecimiento inicial de la formación del tapón plaquetario, que requiere la integridad del *complejo glicoproteico Ib,IX,V (GPIb,IX,V)* y del *factor von Willebrand*, así como también del colágeno y su receptor plaquetario específico, la *GPIaIIa*. Las plaquetas no se adhieren al endotelio normal. Es la disrupción de éste y el contacto de las plaquetas con estructuras subendoteliales lo que inicia la adhesión. La interacción de las plaquetas con el subendotelio ha sido dividida en fases: 1) *adhesión* (a esas estructuras subendoteliales), 2) *agregación plaquetaria* y 3) *consolidación del agregado plaquetario por la fibrina*. La agregación requiere la presencia en la membrana plaquetaria de un *complejo glicoproteico*, la *GPIIbIIIa*, que cuando fija Ca^{2+} expone el sitio de reconocimiento del fibrinógeno y de otras adhesinas (factor von Willebrand, fibronectina). La disminución o ausencia de este complejo por alteraciones moleculares puede estar asociada a manifestaciones hemorrágicas, entidad que se denomina *síndrome de Glanzmann*. Los agregados plaquetarios se forman a través de puentes de fibrinógeno.

Estudios recientes han demostrado que el *colágeno* y las *microfibrillas asociadas con elastina* son las únicas dos estructuras fibrilares del subendotelio que interactúan con las plaquetas. La digestión *in vitro* del subendotelio, mediante

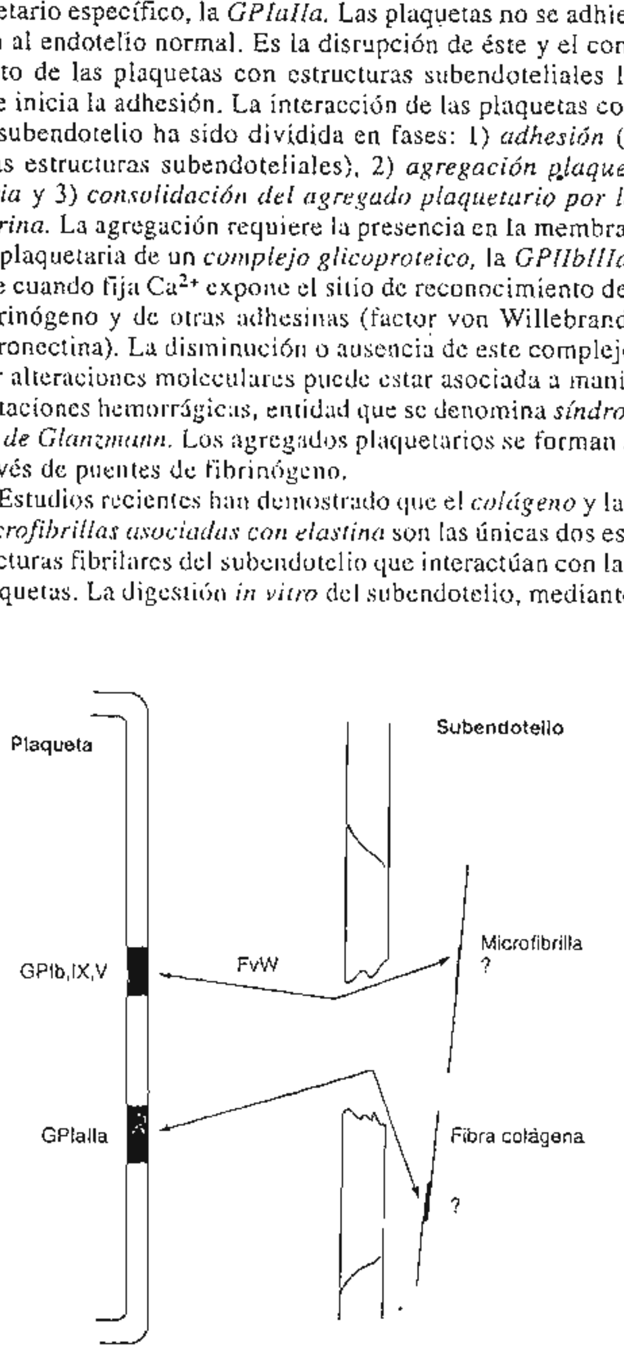


Fig. 9-3. Modelo tentativo para explicar la interacción entre las plaquetas y macromoléculas endoteliales (colágeno y microfibrillas).

incubaciones sucesivas con colagenasa y quimotripsina, ocasiona pérdida completa de su capacidad de interactuar con las plaquetas. La preservación de las estructuras terciaria y cuaternaria del colágeno pareciera ser un requisito esencial para la adhesión plaquetaria, el cambio de forma, la agregación y la secreción. Se ha postulado que ocurrirían interacciones múltiples entre sitios presentes en la membrana plaquetaria y en las fibras colágenas. El probable mecanismo de la interacción entre las plaquetas y las estructuras macromoleculares del subendotelio se ilustra esquemáticamente en la figura 9-3.

Existen dos afecciones hemorrágicas hereditarias en las cuales la adhesión plaquetaria al subendotelio es anormal. En ambas el tiempo de sangría está prolongado. Las plaquetas de pacientes con *enfermedad de von Willebrand* no se adhieren normalmente a la pared vascular lesionada. Esta anormalidad se corrige mediante una proteína presente en el plasma normal, pero deficiente en estos pacientes, que se denomina *factor von Willebrand*. Este factor es la *proteína transportadora del factor VIII (factor antihemofílico)*. En el plasma rico en plaquetas proveniente de pacientes con deficiencia severa de FvW, las plaquetas no son aglutinadas por la ristocetina aunque sí se agregan por interacción con el colágeno. La adhesión plaquetaria al subendotelio también es defectuosa en el síndrome de *Bernard-Soulier*, pero en este caso la alteración reside en alguna de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria que forman el complejo GPIb,IX,V.

De lo expuesto se infiere que la interacción plaquetas-pared vascular reviste capital importancia en la iniciación de los fenómenos descritos. El endotelio vascular no constituye una superficie inerte sino que cumple importantes funciones en relación con la hemostasia. Una de ellas es la de preservar una superficie no trombogénica para evitar que las plaquetas sean estimuladas y que se inicie así la formación de trombos. Esta función se cumple mediante la síntesis y liberación de *prostaciclina* (PGI_2) y de *óxido nítrico* (NO). Si se produce daño vascular, la síntesis o liberación de prostaciclinas se altera, y de esta forma se favorece la adhesión y agregación de las plaquetas y la síntesis por éstas de un factor proagregante denominado *tromboxano* A_2 (TXA_2) inducido por los agonistas. Los dos compuestos mencionados, PGI_2 y TXA_2, poseen actividades biológicas opuestas. El primero causa *vasodilatación* e *inhibición de la agregación plaquetaria*, mientras que el segundo induce *vasoconstricción y agregación plaquetaria*.

Tanto la PGI_2 como el TXA_2 son metabolitos del *ácido araquidónico*, integrante de los fosfolípidos presentes en todas las membranas celulares de mamíferos estudiadas (fig. 9-4). El ácido araquidónico es liberado por acción de la *enzima fosfolipasa* A_2, que puede ser activada por el aumento del Ca^{2+} citosólico inducido por estímulos variados (trombina, adrenalina, colágeno). Una vez liberado, el ácido araquidónico es metabolizado en productos oxigenados por dos mecanismos diferentes. Uno de ellos involucra la acción de la enzima ciclooxigenasa (o prostaglandina sintasa), que lo transforma en *endoperóxidos cíclicos* (PGH_2 y PGG_2). La PGH_2 es transformada en los tejidos en varias prostaglandinas, mientras que en la pared vascular es convertida en PGI_2 por la enzima *prostaciclina-sintasa* y en las plaquetas en TXA_2 por la enzima tromboxano-sintasa. El TXA_2, potente inductor de la agregación plaquetaria, tiene una vida media aproximada de 30 segundos, tras lo cual se transforma en una sustancia estable, el TXB_2, que no tiene actividad biológica. La PGI_2 también es inestable, tiene una vida media de 2-3 minutos y se trasforma luego en un producto estable, la *6-oxo-prostaglandina* $F_{1\alpha}$.

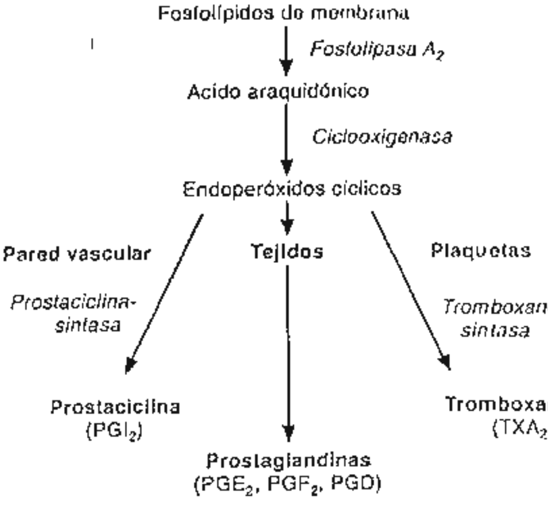


Fig. 9-4. Metabolismo del ácido araquidónico.

La acción de ambos compuestos sobre la agregación plaquetaria se ejerce por medio de la adenilato-ciclasa y del nivel de AMP cíclico intracelular (fig. 9-5). La PGI_2 estimula a la enzima e induce así un aumento de la concentración intracelular de cAMP, lo que lleva a la disminución del Ca^{2+} citosólico y a la consiguiente inhibición de la síntesis de TXA_2 y de la agregación plaquetaria. Los agonistas de la agregación plaquetaria inhiben la síntesis de cAMP, fenómeno que lleva a la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, a la activación de la fosfolipasa A_2 plaquetaria y a la síntesis de TXA_2. Por lo tanto, el cAMP ejerce una función reguladora en las plaquetas, que depende del balance entre TXA_2 y PGI_2.

Recientemente se ha observado que las prostaciclinas pueden ser liberadas en la circulación arterial por los pulmones. Este hecho ha permitido considerar a las prostaciclinas como hormonas circulantes que activan constan

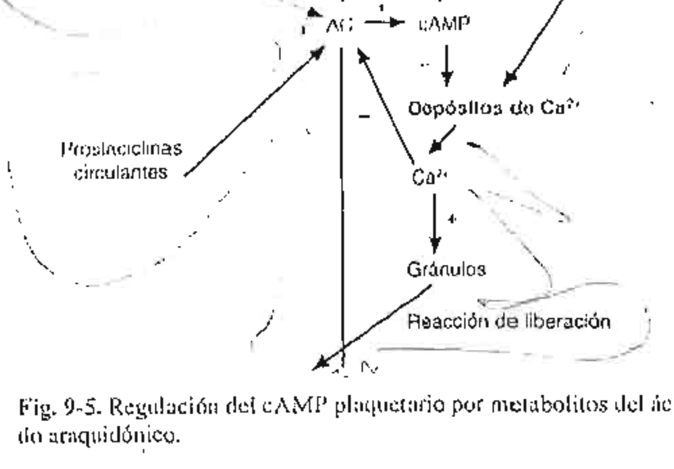


Fig. 9-5. Regulación del cAMP plaquetario por metabolitos del ácido araquidónico.

temente a la adenilato-ciclasa plaquetaria, aumentan así el contenido intracelular de cAMP y hacen a las plaquetas menos agregables. Esta hipótesis sugiere la existencia de un mecanismo homeostático mediante el cual la agregación plaquetaria es controlada por las prostaciclinas locales y el óxido nítrico.

Los pulmones poseen una gran masa de células endoteliales y también constituyen el sitio donde son atrapados agregados plaquetarios. Algunas de las acciones más interesantes de las prostaciclinas son la de prevenir la agregación y, además, la de desagregar plaquetas. Por lo tanto, la producción de prostaciclinas por las células endoteliales del pulmón podría representar un mecanismo defensivo para la dispersión de agregados plaquetarios atrapados en sus finos vasos.

La aspirina inhibe la agregación plaquetaria secundaria y la reacción de liberación inducidas por el ADP y la adrenalina, así como la agregación y liberación inducidas por el ácido araquidónico y el colágeno, y su efecto *in vivo* se manifiesta por prolongación del tiempo de sangría. Ambas acciones ocurren a concentraciones que son alcanzadas fácilmente en el plasma después de la ingestión de una dosis de 100 a 500 mg de la droga. Esto obedece a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, inhibición que es irreversible debido a la acetilación de su sitio activo. Como las plaquetas sintetizan poca o ninguna proteína durante los 9 a 11 días que viven en la circulación, esta inhibición dura toda la vida de la plaqueta. Por lo tanto, una única dosis de aspirina produce un defecto funcional que persiste aproximadamente una semana.

PAPEL DE LA COAGULACION EN LA HEMOSTASIA (5)

La coagulación de la sangre consiste en la conversión de una proteína soluble del plasma, el *fibrinógeno*, en un polímero insoluble, la *fibrina*, por acción de una enzima llamada *trombina*. La fibrina forma una red de fibras elásticas que consolida el *tapón plaquetario* y lo transforma en *tapón hemostático*.

Tabla 9-3. Factores de coagulación

Factor	*Sinonimia*	*Concentración plasmática normal (μg/ml)**
III	Factor Tisular	
IV	Iones Ca^{2+}	
I	Fibrinógeno	20.000-50.000
II	Protrombina	100
V	Proacelerina	7
VII	Proconvertina	0,5
VIII	Factor antihemofílico A	0,1
IX	Factor Christmas	5
X	Factor Stuart-Prower	10
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma	4-6
XII	Factor Hageman	29-40
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	10
Precalicreína	Factor Fletcher	35-45
Cininógeno de alto peso molecular	Factor Fitzgerald, Flaujeac, Williams	70-90

* Valores tomados de Lee y cols.: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed., 1998, p. 694.

La coagulación de la sangre es el resultado final de una serie de reacciones entre varias proteínas plasmáticas, que han recibido el nombre de *factores de la coagulación*. Estos, numerados del I al XIII, con sus respectivos sinónimos y sus concentraciones plasmáticas normales, se muestran en la tabla 9-3. El número correspondiente a cada factor fue asignado considerando el orden en que fueron descubiertos, por lo cual no refleja la secuencia de las reacciones. El factor VI no existe. El factor III es la *tromboplastina tisular*, llamada ahora *factor tisular* (TF), y no debe ser confundido con el FP3 de las plaquetas.

La interacción entre los factores de la coagulación ha sido descrita de varios modos. La *hipótesis de la cascada* sostiene que casi todos los factores de la coagulación circulan en una forma inactiva (proenzimas) y que son convertidos en formas activas (enzimas) durante el proceso. La función de cada enzima, derivada de su correspondiente proenzima, sería la activación de la proenzima siguiente, que se convertirá así en enzima, en la secuencia del proceso. El proceso de activación se cumple, para la mayoría de los factores, mediante la pérdida enzimática de una porción de la molécula del factor inactivo. La mayoría de las formas activas de los factores de la coagulación (designadas con el agregado de una "a") son *serina-proteasas*, familia de enzimas proteolíticas que contienen serina en sus centros activos. Se exceptúan de esto los factores V, VIII, XIII y el fibrinógeno.

Es interesante destacar que la mayoría de los factores de la coagulación fueron descubiertos originalmente como proteínas funcionalmente deficientes en plasmas de pacientes con enfermedades hemorrágicas hereditarias.

Los factores de la coagulación pueden ser agrupados de la manera siguiente:

1) *Factores que se modifican durante la coagulación (factores I, V, VIII y XIII)*, que presentan las siguientes características: a) su actividad desaparece durante el proceso (no existen en el suero); b) no son adsorbidos por el sulfato de bario o sales similares; c) coprecipitan con el fibrinógeno; d) la trombina interactúa con todos: aumenta la actividad de los factores V y VIII, activa al factor XIII y transforma al factor I en fibrina; e) los factores V y VIII disminuyen en el plasma conservado, y f) sus concentraciones plasmáticas aumentan durante la inflamación, el embarazo y la ingestión de anticonceptivos. El fibrinógeno y los factores V y XIII se sintetizan en el hígado.

2) *Grupo de la protrombina (factores II, VII, IX y X)*, que presentan las características siguientes: a) son vitamina K-dependientes; b) son adsorbidos por el sulfato de bario o sales similares; c) la trombina no modifica su actividad, y d) son estables en el plasma conservado. Estos factores son sintetizados en células del parénquima hepático por un proceso dependiente de la vitamina K que involucra la introducción de un grupo carboxilo (carboxilación) en la cadena lateral de varios residuos de ácido glutámico. El aminoácido carboxilado se llama ácido γ-carboxiglutámico. La existencia de residuos de ácido γ-carboxiglutámico en los factores II, VII, XI y X les confiere la capacidad de unirse a los fosfolípidos en presencia de Ca^{2+}; esta unión es esencial para la activación fisiológica de los factores. En ausencia de vitamina K o en el caso de tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K, los factores de este grupo son sintetizados, pero no pueden ser carboxilados, y aparecen en el plasma como factores no funcionales, incapaces de unirse a los fosfolípidos.

3) *Grupo de contacto (factores XI y XII)*, que presentan las características siguientes: a) son estables; b) no se consumen durante el proceso; c) no son adsorbidos por el sulfato de bario o sales similares; d) a diferencia del factor XI, la deficiencia del factor XII no afecta la hemostasia.

La coagulación de la sangre resulta de la conversión del fibrinógeno en fibrina, reacción catalizada por la enzima *trombina*. En condiciones normales, ésta no se halla presente en el plasma, pero existe como un precursor inactivo, la protrombina. La figura 9-6 ilustra una visión simplificada del proceso de la coagulación de la sangre. La generación de trombina a partir de la protrombina es mediada por dos reacciones descritas como *vías intrínseca* y *extrínseca*. La exposición de la sangre a tejidos lesionados inicia la coagulación por la vía extrínseca, así llamada porque el factor tisular (factor III) no se origina en el plasma sino en las células (células endoteliales, membrana de hematíes, plaquetas, leucocitos). El factor tisular es el receptor del factor VII, que es así capaz de activar al factor X. El *tiempo de protrombina* (TP) expresa la deficiencia de esta vía. Cuando la sangre es extraída de manera que no sufre contaminación con los tejidos y se la deja coagular en contacto con vidrio, el camino responsable de este tipo de coagulación es la vía intrínseca a partir del factor XII. El *tiempo parcial de tromboplastina* (PTT) es una buena técnica para evaluar globalmente esta vía. La diferencia entre las dos vías radica en la forma de activación del factor X. Ambas utilizan una vía común luego de la activación del factor X. Se demostró la existencia de interacciones entre los componentes de ambas vías de activación de la coagulación.

Para facilitar la comprensión de la compleja secuencia de reacciones que ocurren durante el proceso de la coagulación, se las agrupará en cinco reacciones básicas, comenzando desde el producto final (formación de fibrina) y retrocediendo hasta alcanzar los acontecimientos iniciales del proceso. Ellas son: 1) formación de fibrina, 2) formación de trombina (factor IIa), 3) formación de factor Xa, 4) formación de factor IXa y 5) etapas iniciales del proceso.

Etapa I. Formación de fibrina (fig. 9-7, *I*). El proceso de formación de fibrina puede ser dividido en tres fases, llamadas: a) de proteólisis, b) de polimerización y c) de estabilización.

El *fibrinógeno* (factor I) es una proteína sintetizada en el hepatocito, soluble en el plasma, en el que se encuentra a una concentración aproximada de 300 mg/dl, con una vida media de 3 días. La molécula está compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas, sintetizadas independientemente, denominadas $A\alpha$, $B\beta$ y γ. Por lo tanto, la fórmula para el fibrinógeno puede expresarse así: $A\alpha_2$, $B\beta_2$ y γ_2. Su peso molecular es de 340 kDa.

a) *Fase proteolítica*. La trombina actúa sobre las regiones aminoterminales de las cadenas $A\alpha$ y $B\beta$, en las que rompe uniones *arginilglicina* y libera dos *pares de péptidos* (dos fibrinopéptidos A y dos fibrinopéptidos B). La cadena γ no está involucrada en el proceso. La molécula remanente del fibrinógeno se llama *monómero de fibrina*.

b) *Fase de polimerización*. Esta fase se caracteriza por ser un proceso que resulta de la agregación de monómeros de fibrina y da lugar a la aparición de *fibrina S*, así llamada por ser soluble en una solución de 5 mol/l de urea, lo cual sugiere la asociación de monómeros por uniones no covalentes. La fibrina S es hidrolizada por la enzima fibrinolítica *plasmina*.

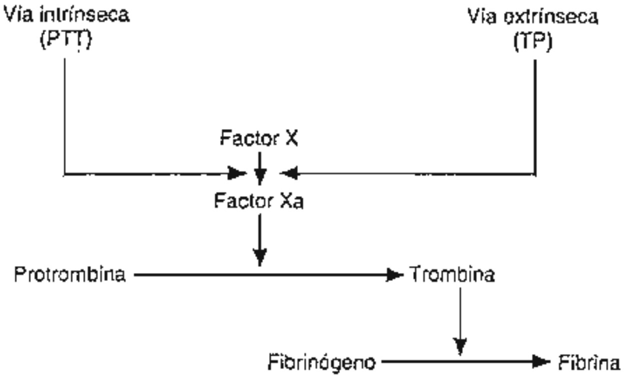


Fig. 9-6. Esquema simplificado del proceso de coagulación de la sangre. *PTT*, tiempo parcial de tromboplastina; *TP*, tiempo de protrombina.

c) *Fase de estabilización*. Esta fase se caracteriza por la introducción de uniones covalentes en la fibrina polimerizada. La enzima responsable de las reacciones que tienen lugar en esta fase es una transpeptidasa, el *factor XIIIa*, constituido por dos subunidades $\alpha_2\beta_2$ en el plasma y en forma inactiva α_2 en las plaquetas. El FXIII es activado por la trombina. El factor XIIIa cataliza la formación de uniones ε-(γ-glutamil)-lisina entre grupos amino de ciertos residuos de lisina y entre grupos γ-carboxiamido de ciertas glutaminas, entre cadenas α (dímeros α) y entre cadenas γ (polímeros γ). Esto hace a la fibrina más elástica y más resistente a la lisis por agentes fibrinolíticos. Estudios recientes han demostrado que otras dos proteínas plasmáticas, la *fibronectina* y el *inhibidor de plasmina* (*α_2-antiplasmina*), también se unen en forma covalente a la fibrina por acción del factor XIIIa. La resistencia aumentada de la fibrina a la fibrinólisis estaría relacionada con la incorporación del *inhibidor de plasmina*.

Etapa II. Formación de trombina (fig. 9-7, *II*). La trombina se genera durante el proceso de coagulación por activación de su precursor inactivo, la *protrombina* (factor II). La concentración de protrombina en el plasma normal es de aproximadamente 100 μg/ml y su vida media en la circulación es de alrededor de 60 horas. La protrombina es una glicoproteína con un peso molecular de 71,6 kDa, sintetizada en el hígado como factor vitamina K-dependiente. La conversión de la protrombina en trombina es mediada por la acción del factor Xa al actuar sobre dos uniones peptídicas esenciales de su molécula. Aun cuando el factor Xa puede activar a la protrombina actuando aisladamente, la reacción es lenta. El factor Xa actúa en forma óptima, acelerando la reacción varios miles de veces, en presencia de *proacelerina* (factor V), fosfolípidos (plasmáticos o plaquetarios) y Ca^{2+}. El factor Xa y la protrombina se unen a la superficie fosfolipídica por medio de residuos de ácido γ-carboxiglutámico y Ca^{2+}. Esto determina que los tres factores, que en condiciones normales circulan separadamente (protrombina, FV y FX), se combinen para formar el citado complejo, en el cual la protrombina (sustrato) y el factor Xa (enzima) tienen mayor posibilidad de interactuar en presencia del cofactor V.

El factor V es una proteína plasmática (330 kDa) con una concentración de 7-10 μg/ml, sintetizada en el hígado. No posee actividad enzimática.

La activación de la protrombina por el factor Xa libera un péptido de la molécula, el fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2). Varios mecanismos parecen controlar la transformación de la protrombina en trombina: 1) la interacción de la trombina con el factor V, durante la fase inicial de la reacción, determina su conversión a una forma más activa que aumenta la activación de la protrombina; 2) cuando se ha generado suficiente cantidad de trombina, ésta puede separar de la protrombina la porción de la molécula que contiene ácido γ-carboxiglutámico, que entonces no podrá unirse a los fosfolípidos y se activará así muy lentamente.

Etapa III. Formación de factor Xa (fig. 9-7, *III*). El factor Xa deriva de un precursor inactivo, el factor X, glicoproteína vitamina K-dependiente; su concentración en el plasma oscila alrededor de 10 μg/ml. Está formado por dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente disulfuro, una de 16 kDa y otra de 43 kDa. La activación del factor X implica un proceso proteolítico que lleva a la liberación de uno o más fragmentos polipeptídicos.

Múltiples factores están involucrados en la activación del factor X, entre los cuales merecen citarse enzimas, venenos de víboras y otras sustancias biológicas. Como se mencionó anteriormente, el factor X puede activarse por dos vías, la *intrínseca* y la *extrínseca*.

a) *Vía extrínseca.* Tiene lugar cuando la activación del factor X se produce por el FVIIa, que ha sido activado por el factor tisular (TF o factor III).

El factor tisular es una proteína de membrana con un peso molecular de 50 kDa, presente en varios tipos de células, entre ellas células endoteliales y leucocitos. El factor tisular está constituido por una proteína y un fosfolípido, ambos necesarios para su actividad biológica procoagulante. En condiciones fisiológicas, el factor tisular no se expresa en la membrana celular, pero aparece por efecto de *endotoxinas bacterianas* y de una citocina, el *factor de necrosis tumoral* (TNF).

El factor VII es una proteína plasmática vitamina K-dependiente, monocatenaria, con un peso molecular de 60 kDa y cuya concentración en el plasma es muy baja. Tiene una vida media en el plasma de 4-5 horas. No es un zimógeno en el sentido estricto, ya que posee actividad catalítica débil. Su activación se obtiene mediante la formación de un complejo con el factor tisular. El factor VII se une a la porción fosfolipídica del factor tisular, vía residuos de ácido γ-carboxiglutámico y Ca^{2+}, y de este modo se transforma en una enzima activa. El complejo FVII-TF-Ca^{2+} es responsable de la activación del factor X por la vía extrínseca. Este complejo también puede activar el factor IX a IXa.

b) *Vía intrínseca.* La vía intrínseca se inicia por el contacto de la sangre con una superficie diferente del endotelio normal y de las células sanguíneas. Esta vía de activación del factor X requiere la participación de las proteínas de la fase de contacto: *factor XII* (factor Hageman), *precalicreína plasmática* (factor Fletcher), *cininógeno de alto peso molecular* (HMWK, factor Fitzgerald, factor Flaujeac, factor Williams) y factor XI, y también los factores IX y VIII.

Etapa IV. Formación de factor IXa (fig. 9-7, *IV*). El factor IXa deriva de la activación de un zimógeno del plasma, el factor IX, uno de los factores dependientes de la vitamina K. Es una glicoproteína de 55 kDa, funcionalmente deficiente en la enfermedad de Christmas o hemofilia B. El factor IX es convertido a su forma activa por el factor XIa en presencia de Ca^{2+}. Esta activación tiene lugar en dos etapas; el primer clivaje genera un intermediario inactivo de 46 kDa, el factor α-IX. Seguidamente se produce otro desdoblamiento de la molécula para dar lugar al factor β-IXa. Como se mencionó anteriormente, existe otra ruta de activación del factor IX, representada por el complejo FVII-TF-Ca^{2+} *(vía alternativa extrínseca).*

Una vez activado, el factor IXa convierte al factor X en su forma activa (FXa) en presencia de factor VIII, fosfolípidos y Ca^{2+}. Estos factores forman un complejo multimolecular sobre la superficie de los fosfolípidos plaquetarios, unión que es mediada por los residuos de los ácidos γ-carboxiglutámicos de los factores IX y X. En condiciones fisiológicas, los fosfolípidos son aportados por las plaquetas activadas (FP3). En esta reacción, el factor VIII actúa como cofactor. El FVIII está disminuido en el plasma de pacientes con *hemofilia A* y también en el *síndrome de von Willebrand*. Su concentración plasmática es de 0,1 a 0,2 μg/ml. El factor von Willebrand, de un peso molecular superior al millón, participa en la hemostasia primaria. Se lo identifica por su capacidad para permitir la aglutinación de plaquetas por medio del antibiótico *ristocetina*.

Etapa V. Fases iniciales del proceso (fase de contacto) (fig. 9-7, *V*). Cuatro proteínas plasmáticas (FXII, precalicreína, cininógeno de alto peso molecular y FXI) están involucradas en esta fase, también llamada de contacto. Estas proteínas se sintetizan en el hígado. Esta fase tiene algunas características diferentes de las ya descritas: 1) las reacciones entre las proteínas no requieren la presencia de Ca^{2+}; 2) el FXII y el HMWK presentan en su molécula un sitio de unión a superficies de carga eléctrica negativa, y 3) estudios efectuados *in vitro* han demostrado que la fase de contacto participa también en otros sistemas, como la fibrinólisis, la generación de cininas y la activación del complemento. La deficiencia de FXII, cininógenos y precalicreína no tiene significación en la hemostasia, pues los individuos que la presentan no tienen manifestaciones hemorrágicas.

Todos los agentes que pueden activar la fase de contacto son electronegativos. El vidrio, el caolín, el ácido elágico y el sulfato de dextrano son algunas de las sustancias que pueden iniciar la fase de contacto. También se han identificado cierto número de *activadores biológicos*, como la membrana basal, el colágeno insoluble, los cristales de urato, los jabones de ácidos grasos saturados y los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas). Estos activadores, sin embargo, son mucho más débiles que el vidrio o el caolín para iniciar las reacciones. La naturaleza exacta de las superficies con actividad promotora de la coagulación no es conocida. Su elucidación será de gran utilidad para el desarrollo de superficies no trombogénicas en órganos artificiales. Cuando los factores XII, XI, precalicreína y cininógenos de alto peso molecular se disponen sobre una superficie electronegativa, el FXI es activado rápidamente. La enzima responsable de esta conversión es el FXIIa. La precalicreína y los cininógenos son necesarios para la activación óptima del factor XI.

La molécula del factor XII está constituida por una sola cadena polipeptídica con dos regiones asociadas a diferentes funciones. La porción aminoterminal está relacionada con su capacidad para unirse a superficies electronegativas, mientras que en la carboxiterminal reside la actividad enzimática serina-proteasa. Cuando el factor XII se une a una superficie, se rompe una unión intramolecular y se convierte así en una molécula con dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente disulfuro (α-XII). Luego se produce otra rotura en la cadena más larga por fuera del puente di-

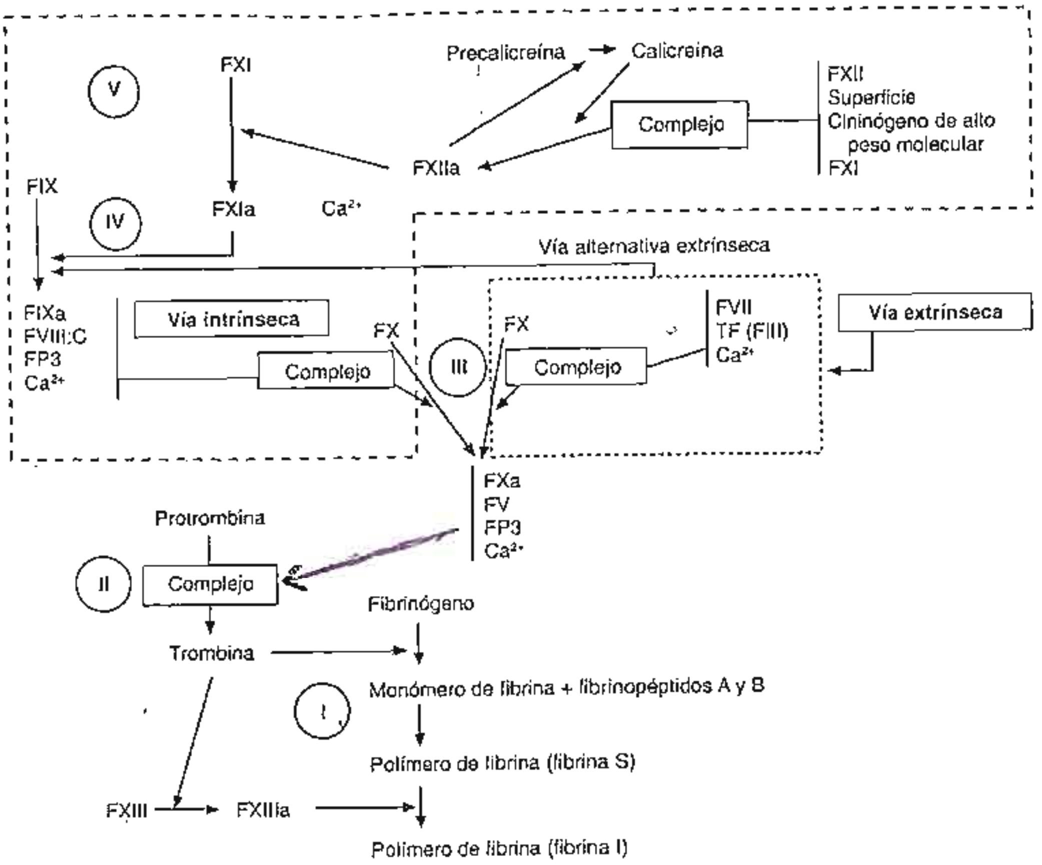

Precalicreína
Calicreína
V
FXI
FXII
Superficie
Cininógeno de alto peso molecular
FXI
Complejo
FXIIa
FIX
IV
FXIa
Ca²⁺
Vía alternativa extrínseca
FIXa
FVIII:C
FP3
Ca²⁺
Vía intrínseca
Complejo
FX
III
FX
Complejo
FVII
TF (FIII)
Ca²⁺
Vía extrínseca
FXa
FV
FP3
Ca²⁺
Protrombina
II
Complejo
Trombina
Fibrinógeno
I
Monómero de fibrina + fibrinopéptidos A y B
Polímero de fibrina (fibrina S)
FXIII
FXIIIa
Polímero de fibrina (fibrina I)

Fig. 9-7. Modelo esquemático del proceso de coagulación.

sulfuro, lo que da lugar a una molécula pequeña, la β-XIIa, que es un potente activador de la precalicreína. La capacidad de la calicreína para activar al factor XII es incrementada por el cininógeno, lo que representa un mecanismo de retroalimentación positiva. De lo expuesto parece claro que el factor XII, la calicreína y el cininógeno de alto peso molecular participan en la activación de la coagulación y del sistema calicreína-cininas. La calicreína generada por el factor β-XIIa también convierte al plasminógeno en plasmina y directa o indirectamente activa al primer componente del complemento (C1). Esto implica que la coagulación de la sangre, la fibrinólisis, la formación de cininas y la activación del complemento están íntimamente relacionadas por medio de la fase de contacto.

Nuevos conceptos

El esquema descrito sobre la existencia de las vías extrínseca e intrínseca es de gran valor para comprender la formación del coágulo *in vitro* y, especialmente, para el monitoreo en el laboratorio de la terapia anticoagulante y para el diagnóstico de los trastornos de la coagulación. Sin embargo, las vías fisiológicas relevantes de la coagulación *in vivo* son diferentes. Cualquier sistema propuesto para explicar la coagulación de la sangre debería considerar los siguientes hechos:

a) Dado que los pacientes con deficiencia hereditaria de FXII, precalicreína o cininógeno de alto peso molecular muestran un marcado alargamiento del PTT y ningún problema de sangrado, esas proteínas no son, probablemente, componentes del sistema de coagulación *in vivo*, por lo que no deberían ser incluidas en modelos *in vivo* del proceso.

b) El factor tisular (TF o FIII) se expresa en células endoteliales activadas y en monocitos estimulados, y activa el proceso de la coagulación.

c) El complejo TF-FVIIa no sólo activa al FX sino también al FIX.

d) La deficiencia de FXI no está invariablemente asociada a diátesis hemorrágica, por lo que su rol en la coagulación es incierto.

En una primera aproximación, la vía de reacciones secuenciales que conducen a la formación del coágulo *in vivo* sería la siguiente:

1) La iniciación del proceso depende del *factor tisular* (TF o FIII). La exposición de superficies celulares que expresan TF a las proteínas plasmáticas determina la unión del FVII al TF (la apoproteína del TF es una glicoproteína de la membrana asociada íntimamente a fosfolípidos; la porción hidrofóbica de la molécula le sirve de medio de fijación a la membrana; la porción extracelular representa el receptor del FVII).

2) El complejo TF-FVII, en presencia de Ca²⁺, facilita la conversión del FVII en una serina-proteasa (FVIIa). El complejo TF-FVIIa activa al FIX y al FX.

3) La proteasa responsable de la activación inicial del FVII es desconocida, pero, una vez iniciado el proceso de la coagulación, varias proteasas generadas en éste pueden activar al FVII. El FXa y el FVIIa catalizan la activación del FVII, por lo que existe un mecanismo potencial para la aceleración de la activación del FVII.

4) En presencia de superficies cargadas negativamente, la trombina cataliza la activación del FXI. El FXIa, a su vez, posee el mismo efecto sobre el FXI.

5) Una vez generado el FXIa, existe un mecanismo adicional para incrementar la activación del FIX. El FIXa, en complejo con el FVIIIa, activa al FX sobre la superficie de las membranas. El FXa, en complejo con el FVa, activa a

la protrombina sobre las mismas superficies. La trombina actúa sobre el fibrinógeno y se forma fibrina monomérica, que se polimeriza para formar fibrina.

Recientemente se ha descubierto un *inhibidor* asociado con las lipoproteínas del plasma, que inhibe directamente al FXa y al complejo FVIIa/TF. Basándose en estos atributos, se lo ha denominado *antitromboplastina, inhibidor del factor tisular, inhibidor de la vía extrínseca (EPI)* o *lipoproteína asociada a inhibición de la coagulación (LACI)*. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia ha sugerido la denominación de inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

El TFPI circula unido a las lipoproteínas del plasma. Aproximadamente un 10% del total es transportado por las plaquetas, que lo liberan al ser estimuladas por la trombina. Por lo tanto, a nivel del sitio de lesión vascular, donde ocurre la agregación plaquetaria, la contribución del TFPI liberado por las plaquetas puede ser importante.

Las propiedades del TFPI *in vivo* sugieren que actúa inhibiendo al FXa y al complejo FVIIa/TF. Al iniciarse el proceso de la coagulación, como ya se indicó, aparece el complejo FVIIa/TF, que activa a parte del FX y FIX. Sin embargo, con la generación del FXa se hace manifiesta la acción inhibidora del TFPI, que previene una mayor producción de FXa y FIXa por el complejo FVIIa/TF. En tales circunstancias, sólo puede producirse FXa adicional a través del camino alternativo que involucra al FIXa y FVIII, en el que el FIXa resulta de la acción inicial del complejo FVIIa/TF y de la producción de FXIa.

En la hemostasia normal, FVIIa/TF sería responsable de la generación inicial de FXa, que generará suficiente trombina para inducir la agregación local de plaquetas y la activación de los factores críticos V y VIII. Sin embargo, la hemostasia persistente requeriría la producción continua de más FXa a través de la acción del FIXa y FVIII. El hecho de que individuos con deficiencia de FXI sufran de diátesis hemorrágica leve sugiere que la cantidad inicial de FIXa producido por FVIIa/TF es insuficiente y que es necesaria mayor formación de FIXa por FXIa para la normalidad de la hemostasia.

El mecanismo propuesto para la activación del FXI resultaba confuso cuando se postuló el modelo de la cascada de la coagulación. El modelo actual predice que la activación del FXI ocurre tardíamente durante el proceso, con posterioridad a la generación de trombina a través de la acción de FVIIa/TF, en vez de participar en la iniciación de la coagulación.

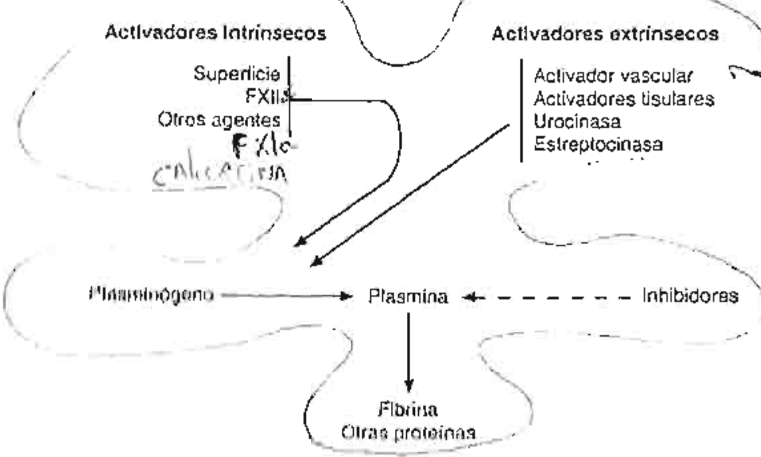


Fig. 9-8. Modelo esquemático del sistema fibrinolítico.

Esta nueva hipótesis de la coagulación difiere del modelo de la cascada en dos aspectos. Primero, integra a todos los factores conocidos involucrados en el proceso en una vía única que se inicia con el complejo FVIIa/TF y en la que los factores de contacto no son necesarios. Este concepto es compatible con la observación clínica de que los individuos con deficiencia de alguno de estos factores no sangran. Segundo, en contraste con la hipótesis de la cascada, el modelo actual indica que el proceso no concluye con la generación inicial de FXa y trombina. En cambio, la respuesta hemostática inicial debe ser consolidada por la generación progresiva local de FXa y trombina. Por lo tanto, los hemofílicos (que padecen deficiencia de FVIII) sangran porque la generación inicial de FXa a través de la acción de FVIIa/TF, inhibida por el TFPI, es insuficiente para mantener el proceso y debe ser amplificada a través de la acción de FIXa y FVIII. En forma similar, el FXIa es requerido como suplemento del FIXa formado por FVIIa/TF, que está limitado por la presencia de TFPI. Es posible que la inhibición del TFPI podría brindar un medio para disminuir las manifestaciones hemorrágicas en hemofílicos y en pacientes con deficiencia de FXI.

FIBRINOLISIS ⑦

Recibe el nombre de *fibrinólisis* el proceso de disolución del coágulo de fibrina, que puede ser considerado un mecanismo de defensa esencial contra la oclusión de los vasos sanguíneos. La lisis prematura de la fibrina, sin embargo, puede reiniciar la hemorragia.

La fibrinólisis se produce por la digestión de la fibrina por una enzima proteolítica, la *plasmina*, que circula en el plasma bajo su forma inactiva, el *plasminógeno*, polipéptido monocatenario con un peso molecular de 92 kDa y una concentración plasmática entre 20 y 40 mg/dl.

El plasminógeno es convertido en plasmina por la acción de enzimas específicas, llamadas *activadores del plasminógeno* (fig. 9-8). La reacción involucra la rotura de una unión arginilvalina, de modo que queda una molécula de dos cadenas polipeptídicas en la que la actividad serinaproteasa está localizada en la cadena más corta. La plasmina hidroliza uniones arginina-lisina de muchas proteínas: fibrina, fibrinógeno, FV y FVIII.

Los activadores del plasminógeno pueden dividirse en dos categorías, *intrínsecos* y *extrínsecos*. Los activadores intrínsecos incluyen el factor XIIa, la calicreína y el factor XIa. Todos ellos son activadores más débiles que los extrínsecos. Los activadores extrínsecos se hallan ampliamente distribuidos en todos los tejidos del organismo y son sintetizados por el endotelio vascular, que ante determinados estímulos, como endotoxinas bacterianas y el factor de necrosis tumoral, los libera a la circulación. Se denominan *activador tisular del plasminógeno (t-PA)* y *urocinasa (u-PA)*. La urocinasa es producida por el endotelio del riñón y aparece en la orina. La *estreptocinasa* es un activador sintetizado por el estreptococo hemolítico. No es claro el papel de la urocinasa en la fibrinólisis fisiológica, pero esta enzima y la estreptocinasa se utilizan en el tratamiento fibrinolítico de la trombosis y del tromboembolismo.

Cuando la cantidad de plasmina generada es pequeña, no siempre produce la digestión de la fibrina o de otras proteínas. Esto se debe a que el plasma contiene inhibidores de la enzima, como α_2-*antiplasmina*, α_2-*macroglobulina*, α_1-*antitripsina*.

La regulación de la fibrinólisis se produce por: 1) la liberación de un activador del plasminógeno por el endotelio vascular activado o lesionado, llamado activador tisular (t-PA); 2) la depuración hepática del activador del plasminógeno; 3) la activación del plasminógeno; 4) la inhibición de la activación del plasminógeno (PAI-1), y 5) la acción de la antiplasmina.

MECANISMOS DE CONTROL DE LA HEMOSTASIA

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona, se forma un *trombo fibrinoplaquetario* a nivel del sitio de la lesión que normalmente no se extiende, cierra la luz y ocluye el vaso. Con el tiempo, este trombo es lisado y reemplazado por tejido conectivo. Varios mecanismos operan para controlar la hemostasia:

a) *Flujo sanguíneo.* La velocidad de la sangre en el interior de los vasos puede servir para diluir y arrastrar a las sustancias procoagulantes generadas en el sitio de la lesión. La importancia del flujo sanguíneo en la prevención de la trombosis se ilustra bien en experimentos en animales de laboratorio. La inyección endovenosa de factores de coagulación activados no induce formación de trombos si el flujo sanguíneo no se detiene en un segmento venoso. La combinación de este estado "hipercoagulable" con estasis venosa parece ser necesaria para la formación de trombos.

b) *Remoción hepática de factores activados.* El hígado es importante para la remoción de la circulación de factores de la coagulación activados (FXa) y de activadores del plasminógeno. La inyección de factores activados en la vena porta previene el desarrollo de trombos en presencia de estasis venosa. Los macrófagos son capaces de fijar fibrina soluble.

c) *Fibrinólisis.* El sistema fibrinolítico es esencial para disolver y remover el exceso de depósitos de fibrina. La plasmina también tiene un papel en la inhibición de la hemostasia, ya que degrada a los factores V y VIII y reduce sus concentraciones en el plasma.

5

d) *Inhibidores naturales plasmáticos.* El plasma humano contiene proteínas que inhiben la actividad de los factores de la coagulación activados y de las enzimas fibrinolíticas: la *antitrombina III* (inhibidor de serina-proteasas), *el cofactor de la heparina, la proteína C y la proteína S* (inactivadores del FV y del FVIII), el inhibidor de la *vía del factor tisular* (TFPI), la α_2-*antiplasmina, el inhibidor del activador del plasminógeno 1* (PAI-1), la α_2-*macroglobulina,* la α_1-*antitripsina.*

La *antitrombina III* inhibe a la trombina mediante la formación de un complejo estable entre el residuo de arginina de su molécula y la serina activa de la trombina, *complejo trombina-antitrombina* (TAT), cuyo aumento en el plasma es un marcador de la generación de trombina. Su acción se acelera enormemente en presencia de *heparina,* mucopolisacárido ácido presente en los mastocitos. La heparina, al unirse a la antitrombina III, induce un cambio conformacional en su molécula que la hace más accesible a la trombina. La antitrombina III inhibe asimismo a los factores XIIa, XIa, Xa y IXa y a la calicreína plasmática y, en menor grado, a la plasmina. Cuando su concentración en el plasma es menor del 70% hay riesgo de trombosis.

La α_2-*macroglobulina* también inhibe a la trombina, aunque es menos activa que la antitrombina III. Inhibe asimismo a la calicreína plasmática y a la plasmina.

La α_1-*antitripsina* inhibe al factor IXa y a la plasmina.

La α_2-*antiplasmina* inhibe a la plasmina formando un complejo con ella e interfiriendo en la unión del plasminógeno a la fibrina.

La *proteína C,* vitamina K-dependiente, se convierte en su forma activa por acción de la trombina después de que ésta se une a la trombomodulina en la membrana de las células endoteliales. La trombomodulina es una glicoproteína localizada en la superficie de las células endoteliales. Forma un complejo 1:1 con la trombina, lo que induce un cambio en la especificidad de la enzima por su sustrato. Así, la trombina, al formar complejo con la trombomodulina, activa rápidamente a la proteína C y pierde su actividad proagregante y su actividad conversora de fibrinógeno. Por lo tanto, la trombina es modificada a partir de una actividad procoagulante a otra anticoagulante por su interacción con la trombomodulina. La proteína C activada degrada selectivamente a los factores Va y VIIIa. Su deficiencia se asocia a una tendencia trombótica. La proteína S, también vitamina-K dependiente, actúa como cofactor de la proteína C.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA EVALUACION DEL MECANISMO HEMOSTATICO

4

El mecanismo hemostático puede ser evaluado mediante pruebas de laboratorio, que pueden ser divididas en: a) pruebas para detectar trastornos vasculares y de las plaquetas; b) pruebas para detectar trastornos en el proceso de la coagulación; c) pruebas para estudiar la actividad fibrinolítica, y d) pruebas especiales.

a) Pruebas para detectar trastornos vasculares y de las plaquetas. Se estudian en conjunto porque los trastornos vasculares y de las plaquetas suelen manifestarse en forma similar. Son:

1) *Prueba del torniquete.* Se realiza aplicando un manguito de presión en el brazo, que se mantiene durante 5 minutos a un nivel situado entre las presiones sistólica y diastólica; se examina entonces por debajo del manguito para observar si se han producido o no petequias (pequeñas manchas rojas de tamaño aproximado al de la cabeza de un alfiler). Esta prueba es inespecífica porque puede ser positiva tanto por alteraciones vasculares como en casos de trombocitopenia y de alteración de la función plaquetaria. Cuando el paciente tiene petequias esta técnica es irrelevante.

2) *Tiempo de sangría.* Mide el tiempo necesario para que se detenga la hemorragia en respuesta a una incisión controlada de vasos subcutáneos pequeños. Al igual que en el caso anterior, se coloca un manguito de presión en el brazo y se lo insufla a 40 mm Hg; a continuación se realizan tres incisiones pequeñas en la cara anterior del antebrazo y se mide el tiempo que tarda en detenerse la hemorragia. El tiempo de sangría mide las primeras etapas de la formación del tapón hemostático. Para el método descrito (método de Ivy) su valor normal oscila entre 2 y 6 minutos. La técnica de Mielke se diferencia de la anterior en que se hace una incisión controlada de 9 mm de largo por 1 mm de profundidad con un dispositivo comercial descartable. Esta prueba está prolongada en pacientes con alteraciones vasculares, trombocitopenias y alteraciones funcionales plaquetarias. Las alteraciones de la coagulación no la afectan.

3) *Recuento de plaquetas.* Se realiza en cámara con microscopio de contraste de fase y debe ser controlado por la observación de plaquetas en el frotis de sangre periférica;

además se examina su morfología y disposición (en grumos o aisladas). El número de plaquetas en la sangre normal oscila entre 150.000 y 400.000/mm^3. Cuando es superior a 40.000/mm^3 no es común que se presenten hemorragias espontáneas o después de un traumatismo o lesión. Cuando el número es inferior a esa cifra, puede sobrevenir una hemorragia espontánea o por traumatismos leves; el riesgo de hemorragia puede ser grave con cifras inferiores a 10.000/mm^3.

b) **Pruebas para detectar trastornos en el proceso de coagulación.** La mayoría de las pruebas depende de la aparición de fibrina en el tubo de ensayo. La más simple de ellas recibe el nombre de *tiempo de coagulación* y representa una medida cruda de la vía intrínseca; por eso, y dada su escasa sensibilidad, ya no es empleado. Un método más conveniente para determinar el tiempo de coagulación consiste en obtener plasma citratado (descalcificado) y determinar el tiempo que tarda en coagular luego de agregar un exceso de Ca^{2+}. Este *tiempo de recalcificación* oscila entre 100 y 240 segundos, comparado con los 5 a 15 minutos que corresponden al tiempo de coagulación de la sangre entera. De todos modos, esta técnica tampoco es sensible.

La adición de varios agentes al plasma recalcificado brinda considerable información sobre el mecanismo de la coagulación. El agregado de un sustituto de los fosfolípidos plaquetarios *(tiempo parcial de tromboplastina [PTT])* acorta el tiempo a 60-90 segundos. Este tiempo mide el estado de la vía intrínseca, razón por la cual es normal en enfermos con deficiencia de factor VII. Es anormal en las deficiencias de factores XII, XI, IX, VIII, X, V, fibrinógeno y protrombina. La activación de los factores XII y XI por sustancias o por superficies inertes, como el caolín o el ácido elágico, acorta el tiempo a 25-40 segundos *(tiempo parcial de tromboplastina activada [PTTK])*. La adición de extracto tisular (tromboplastina) hace que el tiempo de coagulación se acorte a 13 segundos, y la prueba correspondiente, denominada *tiempo de protrombina*, constituye una medida del sistema extrínseco; por este motivo es normal en los trastornos de la vía intrínseca y anormal en enfermos con defectos de los factores VII, X, V, protrombina y fibrinógeno. La adición de trombina *(tiempo de trombina)* es una medida directa de la capacidad del plasma para formar un coágulo de fibrina, cosa que ocurre en aproximadamente 15-20 segundos. El tiempo de trombina es normal en enfermos con defectos de los factores de coagulación de las vías extrínseca e intrínseca y anormal cuando hay disminución o ausencia de fibrinógeno (hipofibrinogenemia o afibrinogenemia).

c) Pruebas especiales. Las pruebas especiales, cuya descripción escapa a los fines de esta obra, comprenden: 1) la medición de la concentración de los factores de la coagulación y de la fibrinólisis (por técnicas que miden la actividad biológica y técnicas que miden su concentración proteica); 2) las pruebas de función plaquetaria: agregación plaquetaria, liberación del contenido de los gránulos, adhesividad plaquetaria; 3) las pruebas para medir la función y la concentración plasmática de los inhibidores naturales; 4) las pruebas para evaluar la función y la concentración del factor von Willebrand.

BIBLIOGRAFIA

Bauer, K. A.: Activation of the factor VII-tissue factor pathway. Thromb. Haemost. 78:108-111, 1997.

Baumgartner, H. R.; Turitto, W. and Weiss, H. J.: Effect of shear on platelet interaction with subendothelium in citrated and native blood. J. Lab. Clin. Med. 95:208-214, 1980.

Blockmans, D.; Deckmyn, H. and Vermylen, J.: Platelet activation. Blood Reviews 9:143-156, 1995.

Bloom, A. L.; Forbes, C. D.; Thomas, D. P. and Tuddenham, E. G. D.: Haemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone, London, 1994.

Bozzini, C. E.: Fisiología de la Sangre. Tekné, Buenos Aires, 1977.

Broze, G. J.: The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. Sem. Hematol. 29:159, 1992.

Colman, R. W.: Surface-mediated defense reactions. The plasma contact activation system. J. Clin. Invest. 73:1249, 1984.

Davie, E. W.; Fijikawa, K.; Kurashi, K. et al.: The role of serine proteases in the blood coagulation cascade. Adv. Enzymol. Rel. Areas Mol. Biol. 48:277, 1979.

Friedman, P. A.: Vitamin K-dependent proteins. New Engl. J. Med. 310:1458, 1984.

Gingrich, R. D. and Hoak, J. I.: Platelet-endothelial cell interactions. Sem. Hematol. 16: 208, 1979.

Ginsberg, M. H.; Xiaoping, Du; O'Tool, T. E.; Loftus, J. C. and Plow, E. F.: Platelet integrins. Thromb. Haemostas. 70:87-93, 1993.

Hirsh, J. and Brain, E. A.: Hemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone, New York, 1981.

Holmes, I. B.: General aspects of platelet function and methods of measurements. Pharmac. Ther. 5:235, 1979.

Kordich, L. C.; Sánchez Avalos, J. C.; Vidal, H. O. and Campos Guerra, C.: Manual de Hemostasia y Trombosis. Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHT), Buenos Aires, 1990.

Lee, G. R.; Foerster, J.; Lukens, J.; Paraskevas, F.; Greer, J. P. and Rodgers, G. M.: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998.

Legrand, Y.; Kainiguian, A.; Fauvel, F. and Gutman, N.: The molecular interaction between platelet and vascular wall. Blood Cells 9:263, 1983.

Levy-Toledano, S.; Gallet, C.; Nadal, F.; Brykaert, M.; Maclouf, J. and Rosa, J. P.: Phosphorylation and dephosphorylation mechanisms in platelet function: a tightly regulated balance. Thromb. Haemost. 78:226-233, 1997.

Malmsten, C.: Prostaglandins, thromboxanes and platelets. Brit. J. Haematol. 41:453, 1979.

Marlar, R. A.; Kleiss, A. J. and Griffin, J. H.: An alternative extrinsic pathway of human blood coagulation. Blood 60:1353, 1982.

Messmore, H. L.: Natural inhibitors of the coagulation system. Sem. Thromb. Hemost. 8:267, 1982.

Meyer, D. and Girma, J. P.: von Willebrand factor: structure and function. Thromb. Haemostas. 70:99-104,1993

Moncada, S. and Vane, J. R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. New Engl. J. Med. 300:1142, 1979.

Murano, G.: A basic outline of blood coagulation. Sem. Thromb. Hemost. 6:140, 1980.

Nemerson, Y.: The tissue factor pathway of blood coagulation. Sem. Hematol. 29:170, 1992.

Osterud, B.: Activation pathways of the coagulation system in normal haemostasis. Scand. J. Haemat. 32:337, 1984.

Rapaport, S. I. and Rao, V. I.: The tissue factor pathway: how it has become a «prima ballerina». Thromb. Haemost. 74:7, 1995.

Ratnoff, O. D.: The physiology of blood coagulation. In Root, W. S. and Berlin, N. I. (eds.): Physiological Pharmacology, Vol. I: Blood. Academic Press, New York, 1974, pp. 4-50.

Sanders, N. L.; Bajaj, S. P.; Zivelin, A. and Rapaport S. I.: Inhibition of tissue factor/factor VIIa activity in plasma requires factor X and an additional plasma component. Blood 66:204-212, 1985.

10

Grupos sanguíneos y transfusiones

(1)

E. Oscar Zangheri

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

Las transfusiones de sangre o de parte de sus componentes son elementos de valor inestimable para el tratamiento de afecciones en las que resulta imperativo, por ejemplo, restablecer la volemia, aumentar la capacidad de transporte de oxígeno, corregir deficiencias de la coagulación, aportar leucocitos en infecciones graves acompañadas de agranulocitosis, proveer inmunoglobulinas, etcétera.

Apenas cuando, a principios de siglo, Landsteiner describiera el sistema de grupos sanguíneos ABO y después, en 1940, se identificara el factor Rh y se conocieran luego las más importantes reacciones inmunológicas de los eritrocitos y del plasma, las transfusiones comenzaron a efectuarse con un margen de seguridad mayor.

De todas maneras, esas no son las únicas reacciones inmunológicas provocadas en los receptores (individuos que reciben transfusiones), ya que el sistema inmunológico de éstos reacciona contra antígenos también presentes en leucocitos, plaquetas y diversas proteínas plasmáticas: antígenos del sistema HLA (sistema de histocompatibilidad) y no HLA, que pueden dificultar transfusiones sucesivas o la implantación de probables injertos.

Puesto que se considera que una transfusión sanguínea es clínicamente aceptable si la sangre del dador es ABO y Rh compatible con la del receptor, sólo describiremos estos sistemas de grupos sanguíneos en especial. Sin embargo, en los eritrocitos se han descrito más de un centenar de antígenos diferentes, algunos generales y otros tan específicos que abarcan sólo grupos familiares.

GRUPOS SANGUINEOS

Sistema ABO

Los *eritrocitos* de cada ser humano presentan en su membrana antígenos del sistema ABO determinados por su código genético. Estos antígenos son glicoproteínas compuestas por 15% de proteína y 85% de hidratos de carbono, que son los que le dan la especificidad a cada grupo. En este sistema existe una sustancia glicoproteica, común a todos los grupos, con escaso poder antigénico, no importante para las transfusiones, y que se denomina sustancia H. Sobre esa glicoproteína se adicionan, mediante enzimas específicas, los hidratos de carbono de cada grupo. Así la α-D-N-acetilgalactosamina le da la especificidad al grupo A y la α-D-galactosa al grupo B.

El nombre del grupo lo da el antígeno específico de sus eritrocitos: un individuo cuya sangre se califica como A es el que posee en sus eritrocitos el antígeno A; el calificado como B tiene el antígeno B; el que posee ambos antígenos pertenecerá al grupo AB, y el que no posee ni antígeno A ni B, al grupo O. Por lo tanto, el sistema comprende cuatro fenotipos: A, B, AB y O. El grupo O sólo tendrá en la membrana de sus eritrocitos la sustancia H.

En el sistema ABO, *el plasma de los individuos contiene uno o más anticuerpos que reaccionan con los antígenos específicos de los grupos sanguíneos ausentes en ese individuo.* En la sangre del grupo A existe un anticuerpo contra el antígeno B (anti-B o β); en la del grupo B hay anticuerpo anti-A o α; en la del grupo AB no existen anticuerpos ni anti-A ni anti-B, y en la del grupo O coexisten ambos anticuerpos: anti-A y anti-B (α y β).

Cuando se ponen en contacto los glóbulos rojos de un individuo, por ejemplo, del grupo A, con el plasma de otro individuo con grupo sanguíneo B, los anticuerpos de éste (anti-A o α) reaccionan con los antígenos A del primero y se produce una *reacción de aglutinación* (véase cap. 11), o sea que los eritrocitos A son aglutinados por el plasma del grupo B y lo mismo sucede a la inversa (eritrocitos B y plasma del grupo A). Por el tipo de reacción inmunológica que se produce entre ellos (aglutinación), los antígenos se designan con el término *aglutinógenos*, y los anticuerpos, *aglutininas* (tabla 10-1). Por razones obvias (aglutinación), en ningún sujeto pueden coexistir el aglutinógeno y la aglutinina específica correspondiente.

Si bien no está totalmente aclarado, la aparición de las aglutininas del plasma, a partir de la primera infancia, probablemente se deba a la introducción de aglutinógenos A y

Tabla 10-1. Sistema ABO de los grupos sanguíneos humanos

Grupo (fenotipo)	*Aglutinógenos en eritrocitos*	*Aglutininas en plasma*	*Genotipos posibles*
O	H*	Anti-A o α Anti-B o β	OO
A	A	Anti B o β	AA AO
B	B	Anti-A o α	BB BO
AB	AB	No posee	AB

* Para la explicación del antígeno H véase el texto.

B exógenos al organismo, generalmente por medio de los alimentos, ya que esos aglutinógenos están ampliamente difundidos en la naturaleza. Entonces el sistema inmunológico del individuo reacciona contra el aglutinógeno que no posee y crea la aglutinina correspondiente. En cambio, cuando se introduce el mismo aglutinógeno que poseen sus glóbulos, lo reconoce como propio y no reacciona (tolerancia inmunológica).

Las aglutininas del plasma para el sistema ABO son fundamentalmente inmunoglobulinas M (IgM), de alto peso molecular (alrededor de 1.000.000 Da) y en mucho menor cantidad IgG, de menor peso molecular (alrededor de 160 kDa). La IgM no atraviesa la placenta, pero la IgG sí lo hace y puede llegar al feto. Los individuos llamados secretores, alrededor del 80%, poseen además IgA que se secreta en la saliva, el sudor, etcétera.

Determinación de los grupos sanguíneos del sistema ABO. Para clasificar el grupo sanguíneo de un individuo se necesita mezclar sobre un portaobjeto una gota de esa sangre (eritrocitos) con un suero que contenga aglutininas anti-A o α (de la sangre de un individuo con grupo B), y otra gota con otro suero que contenga aglutininas anti-B o β (de la sangre de un individuo de grupo A). Luego se observa la aglutinación, que suele ser rápida y macroscópicamente visible a temperatura ambiente: si los eritrocitos de la sangre problema son aglutinados solamente por el suero anti-A, el grupo es A; si son aglutinados sólo por el suero anti-B, el grupo es B; si son aglutinados por ambos antisueros, el grupo es AB, y si no son aglutinados ni por anti-A ni por anti-B, el grupo es O (fig. 10-1).

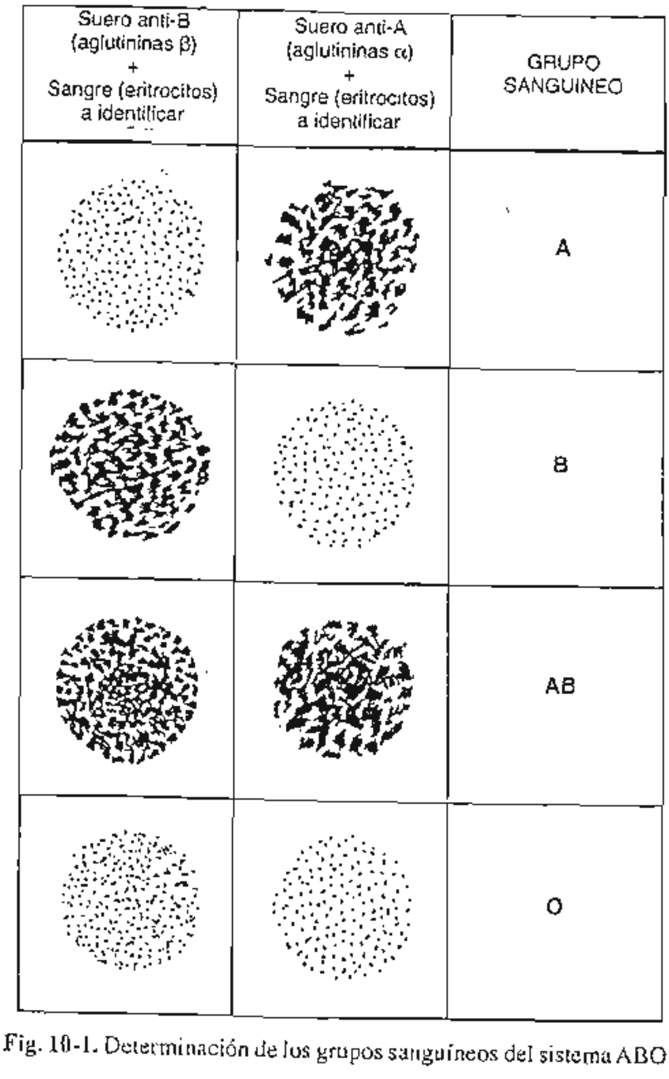

Suero anti-B (aglutininas β) + Sangre (eritrocitos) a identificar
Suero anti-A (aglutininas α) + Sangre (eritrocitos) a identificar
GRUPO SANGUINEO
A
B
AB
O

Fig. 10-1. Determinación de los grupos sanguíneos del sistema ABO.

Además de los cuatro grupos principales (A, B, AB y O), se han encontrado subgrupos, en especial del aglutinógeno A, que se denominan A_1, A_2, A_0, A_x, A_4, A_5. De todos ellos, los más importantes por su distribución y poder antigénico son el A_1 y el A_2, lo que podría provocar inconvenientes en las transfusiones sanguíneas. El A_1 es, a su vez, mucho más antigénico que el A_2, y se presenta con mayor frecuencia. Los subgrupos del B son menos conocidos y carecen de importancia en la práctica.

Los cuatro grupos sanguíneos del sistema alcanzan frecuencias muy diferentes en las poblaciones estudiadas. En la raza blanca, el más común es el O (46%) y el menos frecuente el AB (5%), mientras que el A tiene una frecuencia del 39% y el B del 10%, aproximadamente. Esas proporciones varían en los grupos poblacionales de distinta configuración étnica. El grupo B, por ejemplo, es más frecuente en la raza amarilla que en la blanca.

Herencia de los grupos ABO. La herencia de estos grupos parece estar determinada por una serie de alelos múltiples con genes modificadores, que comprenden no sólo los grupos principales (A, B, O), sino también los subgrupos del A y otros tipos de aglutinógenos.

Sólo para dar una idea, nos referiremos exclusivamente a los grupos básicos del sistema. Consideramos los cuatro fenotipos probables A, B, AB y O, sin tener en cuenta los subgrupos. Los tipos A y B tienen carácter dominante y el tipo O recesivo. Sobre esta base es posible deducir los genotipos de los distintos grupos. Los individuos AB deben ser obligatoriamente heterocigotos (AB) dominantes. Los del grupo O, únicamente homocigotos recesivos (OO). En cambio, los de los grupos A y B tienen la posibilidad de ser homocigotos (AA y BB) o heterocigotos (AO y BO). Como consecuencia tendríamos seis genotipos posibles: OO, AO, BO, AB, AA y BB. Con estas premisas, y conociendo el grupo sanguíneo de los padres, pueden deducirse los probables grupos de los hijos e identificar aquellos grupos imposibles de aparecer. Así, y sólo a modo de ejemplo, si dos progenitores pertenecen a los grupos sanguíneos O y A, respectivamente, los hijos sólo podrán ser O y A si su progenitor con grupo A es heterocigoto (AO); en caso contrario —es decir, si fuera homocigoto (AA)— los hijos sólo podrán tener el grupo sanguíneo A y nunca el O. El mismo tipo de razonamiento puede hacerse con todos los grupos y sus genotipos.

En medicina legal, frente a un litigio de probable paternidad, se determinan los grupos sanguíneos de los progenitores y el del hijo en cuestión. Las pruebas sólo sirven para *excluir la paternidad*, pero nunca deben basarse en el estudio de un solo sistema de antígenos. En el caso especial del grupo O con ausencia de la sustancia H, que fue descrito por primera vez en Bombay, y a cuyos portadores se los califica como O Bombay u Oh, el sistema ABO no puede utilizarse para las pruebas legales referidas ya que estas personas no tienen posibilidad de expresión de sus genes en este sistema.

Actualmente, para la investigación de la paternidad se utiliza el análisis del DNA, que es una prueba muy específica. Por técnicas de biología molecular, se ha comprobado que la secuencia de nucleótidos del DNA difiere de un individuo a otro, excepto en los gemelos univitelinos; esas diferencias, llamadas *polimorfismos*, sirven como marcadores genéticos. Un elemento marcador muy útil son los denominados microsatélites, formados por cortas secuencias de nucleótidos, equivalentes a alelos, que se repiten un número variable de veces de una persona a otra y que se transmiten de padres a hijos de manera mendeliana y codominante. Examinando algunos polimorfismos y comparando los de la madre, los del hijo y los del supuesto padre, se puede establecer la paternidad, ya que el hijo hereda obligatoriamente los marcadores polimórficos de ambos progenitores.

Sistema Rh

Cuando los eritrocitos humanos se ponen en contacto con sueros de conejos o cobayos inmunizados previamente con glóbulos rojos de monos rhesus, se produce una reacción de aglutinación en aproximadamente el 85% de las muestras de sangre. Al aglutinógeno presente en los eritrocitos humanos, responsable de la aglutinación, se lo denominó Rh (de Rhesus). Las sangres que poseen el aglutinógeno Rh se califican como Rh positivas (Rh +) y aquellas que no lo tienen se denominan Rh negativas (Rh –).

El sistema Rh comprende tres antígenos que reciben distintas denominaciones de acuerdo con los autores que los calificaron. La nomenclatura más usada actualmente es la de Fisher, que designa a los algutinógenos: C, D y E. Un individuo puede poseer uno, dos o los tres antígenos al mismo tiempo, pero cuando falta uno o más de ellos, estarán reemplazados por antígenos muy débiles que en la nomenclatura que nos ocupa se designan con las mismas letras, pero minúsculas: c, d y e, también presentes en cada individuo.

De los seis aglutinógenos, el más importante, por ser el más antigénico, es el D. En realidad, cuando un individuo es calificado como Rh positivo es porque sus eritrocitos poseen el antígeno D, ya que para la tipificación de la sangre suele usarse solamente un suero con aglutininas anti-D.

De acuerdo con Fisher, existirían tres pares de genes: Cc, Dd y Ee. Cada cromosoma sería portador de tres genes. De los ocho fenotipos posibles: CDE, CDe, Cde, CdE, cDE, cde y cDe, cuatro contienen el antígeno D y por lo tanto son Rh positivos; los otros cuatro poseen el antígeno d y por lo tanto son Rh negativos.

En la nomenclatura de Wiener, que fue la primera, se denomina Rh_0 al antígeno D, rh' al C y rh'' al E. Para los antígenos c, d y e, los correspondientes de Wiener son: Hr_0', Hr' y Hr'', respectivamente. En este sistema el Rh_0 es el Rh positivo y el Hr_0 el Rh negativo.

Una importante diferencia entre el sistema de grupos ABO y el Rh es que *en este último no existen espontáneamente en el plasma las aglutininas correspondientes a los antígenos que faltan en la sangre*, es decir que el individuo Rh negativo no posee anticuerpos anti-Rh. Para crear dichas aglutininas, el sujeto debe tener contacto previo con eritrocitos que presenten el antígeno (sangre Rh positiva). Tal condición puede cumplirse en las siguientes circunstancias: 1) transfusión de sangre Rh positiva, 2) mujer Rh negativa que conciba un hijo Rh positivo, cuyos eritrocitos suelen pasar a la madre durante el parto (volveremos sobre este tema).

Para determinar el grupo o factor Rh de una sangre, se ponen en contacto los eritrocitos de la muestra problema con un suero anti-D. Si éste aglutina los glóbulos rojos, la sangre se califica como Rh positiva, y si no se observa aglutinación, como Rh negativa.

Enfermedad hemolítica del recién nacido. Cuando una *madre Rh negativa* concibe un *hijo Rh positivo* (padre Rh positivo), pueden suceder los siguientes acontecimientos: en el primer embarazo, sobre todo si es normal, la madre no estará expuesta a los antígenos D del hijo, ya que habitualmente sus sangres no se mezclan hasta producirse el trabajo de parto y el desprendimiento de la placenta. En ese período, normalmente pasan eritrocitos del niño a la circulación materna, que estará expuesta a los antígenos Rh por primera vez y comenzará así a producir anticuerpos anti-D. Por lo tanto, el primer hijo no estará expuesto a los anticuerpos de la madre y nacerá normal. En los embarazos siguientes, y por el mismo mecanismo, el contenido de aglutininas anti-D de la madre aumentará en cada uno de ellos. *Estas aglutininas (IgG) atraviesan la placenta,* y cuando su título alcance un nivel suficiente, pasarán al feto y ocasionarán aglutinación y destrucción de sus eritrocitos Rh positivos e incluso pueden producir la muerte del feto *in utero* (mortinato) o hacer que nazca con la denominada anemia hemolítica del recién nacido o *eritroblastosis fetal,* que se manifiesta por anemia severa, hemoglobinemia y aumento sustancial de la bilirrubina (producto de la degradación de la hemoglobina) en la sangre.

El tratamiento de la eritroblastosis fetal consiste en la *exanguinotransfusión,* es decir, el lento reemplazo de toda la sangre del recién nacido por sangre Rh negativa. Con este procedimiento se extraen los eritrocitos sensibilizados, los anticuerpos y la hemoglobina y la bilirrubina circulantes. En el término de alrededor de dos meses las células dadoras serán eliminadas de la circulación y reemplazadas por las propias del niño, Rh positivas. El tratamiento por exanguinotransfusión resulta indispensable, dado que además de tratar la anemia, elimina la bilirrubina circulante que, en altas concentraciones, puede provocar daños permanentes en las células del encéfalo *(kernicterus).*

Es posible realizar un tratamiento preventivo para evitar la inmunización de madres Rh negativas. El método consiste en inyectar anticuerpos (aglutininas) anti-Rh a la madre no inmunizada previamente, en su primer parto. Las aglutininas se unen al antígeno D de los eritrocitos fetales que han pasado a la madre y lo neutralizan. De esa manera, se destruyen los antígenos que hubieran provocado la reacción del sistema inmunológico de la madre, que queda así en las mismas condiciones que antes del embarazo.

La enfermedad hemolítica del recién nacido también puede presentarse por incompatibilidad maternofetal del sistema ABO, y en muy raros casos por otros anticuerpos, pero generalmente las consecuencias son más leves que las provocadas por el Rh.

TRANSFUSIONES DE SANGRE O DE PARTE DE SUS COMPONENTES

La transfusión de sangre entera tiene indicaciones precisas para restablecer la volemia y aumentar el transporte del oxígeno. En este último caso a veces es preferible la transfusión de glóbulos rojos lavados y concentrados.

Además de la transfusión de sangre entera, el avance de las técnicas de conservación y separación de sus partes hizo posible el *uso específico de sus componentes.* Hoy se pueden realizar transfusiones de plaquetas, de concentrados de factores como el factor VIII (globulina antihemofílica) y el factor IX (factor Christmas o antihemofílico B), de plasma fresco para proveer factores lábiles como el factor V (proacelerina), o de plasma fresco o conservado para aportar fibrinógeno, etc., en enfermedades hemorrágicas con deficiencia de esos elementos. También es posible aportar granulocitos y globulinas gamma en estados de deficiencia o para tratamientos clínicos específicos curativos y preventivos, respectivamente.

Clásicamente se consideraba que lo único importante en una transfusión era que los eritrocitos del dador no fueran aglutinados por el plasma del receptor, ya que en transfusiones de cantidades no muy grandes de sangre las aglutininas del dador se diluyen en todo el volumen sanguíneo del receptor y esto hace que su potencia aglutinante disminuya a tal punto que no actuarían sobre los eritrocitos del receptor. Sin embargo, ya no podemos seguir sosteniendo ese concepto. El plasma del dador puede tener, en ocasiones, un título muy elevado de anticuerpos, o bien la necesidad de transfusión puede no limitarse a una pequeña cantidad de sangre. Además, pueden estar en juego antígenos y anticuerpos no determinados. Por lo tanto, *actualmente deben considerarse todas las posibilidades de aglutinación cruzada entre los aglutinógenos y aglutininas, tanto del receptor como del dador, para evitar accidentes de transfusión.*

Los principios fundamentales que siempre deberíamos tener presentes al realizar una transfusión de sangre son: 1) tratar de que el dador pertenezca al mismo grupo que el receptor; 2) efectuar, previamente a la transfusión, una *prueba de compatibilidad cruzada* entre la sangre del dador y la del receptor: entre los glóbulos del dador y el plasma del receptor *(compatibilidad mayor)* y entre el plasma del dador y los glóbulos del receptor *(compatibilidad menor).*

Si observamos la tabla 10-1, donde se mencionan los aglutinógenos y aglutininas de los grupos sanguíneos del sistema ABO, podemos analizar la incompatibilidad entre los diferentes grupos.

Para un receptor O: contiene aglutininas anti-A o α y anti-B o β en el plasma y sus eritrocitos carecen de ambos aglutinógenos (A y B). Por consiguiente, se producirían problemas de *incompatibilidad mayor* con los eritrocitos de cualquiera de los otros grupos (A, B y AB). El concepto de dador universal, sostenido por mucho tiempo, debe desecharse por las razones ya expuestas (incompatibilidad menor).

Para un receptor A: sus glóbulos rojos poseen el aglutinógeno A, y su plasma, la aglutinina anti-B o β. Con las sangres de los grupos B y AB habrá inconvenientes de incompatibilidad mayor; podrá presentarse la misma dificultad entre los subgrupos A_1 y A_2. Con sangre de grupo O, incompatibilidad menor.

Para un receptor B: sus eritrocitos poseen el aglutinógeno B y en el plasma existe la aglutinina anti-A o α. Habrá incompatibilidad mayor con sangres del grupo A y AB, e incompatibilidad menor con el grupo O.

Para un receptor AB: sus eritrocitos poseen los aglutinógenos A y B; en su plasma no existen aglutininas para este sistema. En este caso no hay problemas de incompatibilidad mayor, pero sí de incompatibilidad menor con cualquiera de los otros grupos (A, B y O). Por lo tanto, el clásico concepto de receptor universal aplicado al grupo AB debe abandonarse.

Podemos repetir aquí lo expresado antes: preferentemente, cada receptor debe ser transfundido con sangre de su mismo grupo. Antes de la transfusión hay que practicar una prueba de compatibilidad cruzada.

En cuanto al factor Rh, *para un receptor Rh positivo* no existe incompatibilidad respecto de este sistema de grupos sanguíneos y por ello puede recibir tanto sangre Rh positiva como sangre Rh negativa, siempre que el dador no esté sensibilizado.

Para un receptor Rh negativo: en el primer contacto con sangre Rh positiva no se producirá ninguna reacción de aglutinación, pero su sistema inmunológico reaccionará contra el antígeno D, extraño para él, y comenzará a crear aglutininas anti-D, las cuales, en una siguiente transfusión Rh positiva, pasado cierto tiempo, provocarán la aglutinación de los eritrocitos del dador. El caso es más crítico aún para la mujer Rh negativa por las razones señaladas al describir la eritroblastosis fetal. Por consiguiente, *nunca se debe transfundir sangre Rh positiva a un receptor Rh negativo.*

Riesgos de las transfusiones. Cualquier transfusión con *sangre incompatible*, sea por el sistema ABO o por el factor Rh, produce una reacción de *aglutinación de los eritrocitos* que les provoca *hemólisis*. Si la hemólisis es importante, sobrevienen rápidamente hemoglobinemia (por hemólisis intravascular) y hemoglobinuria, con riesgo de que se produzca una necrosis tubular aguda con insuficiencia renal, la cual se acompaña, en general, de disnea, dolor torácico, escalofrío, fiebre y shock, e incluso puede provocar la muerte del paciente.

Si bien la transfusión de sangre entera o de parte de sus componentes es una herramienta terapéutica inestimable, casi siempre entraña otros riesgos. La posibilidad de *transmitir enfermedades infecciosas* como la hepatitis no A no B, el mal de Chagas, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), el paludismo, la sífilis y muchas otras, hace que sea imprescindible una *elección minuciosa y selectiva de los dadores de sangre.*

La *reacción del sistema inmunológico del receptor* a los antígenos de leucocitos, plaquetas y diversas proteínas plasmáticas, y la sensibilización del sistema HLA presente en ellos, es una eventualidad siempre posible.

La probable *toxicidad* de las sustancias preservantes y los *microagregados* amorfos que son capaces de obstruir capilares pueden ocasionar diversos cuadros de patología pulmonar y sistémica. Otras sustancias de la sangre y de los leucocitos pueden producir *reacciones alérgicas* o aportar *pirógenos* por leucoaglutininas.

BIBLIOGRAFIA

Andersen, A.: Investigations in the inheritance of the characters secretor and non secretor. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 31:448, 1952.

Andersen, J.; Bentzow, M. W. and Larsen, S. O.: ABO incompatibility and Rh immunization in pregnancy. Vox Sang. 6:3, 1961.

Brittingham, T. E.: Immunologic studies on leukocytes. Vox Sang. 2:242, 1957.

Coffin, C. M.: Current issues in transfusion therapy. Indications for use of blood components. Postgrad. Med. 81:343, 1987.

Freda, V. J.; Gorman, J. G. and Pollack, W.: Rh factor: prevention of immunization and clinical trial on mothers. Science 151:828, 1966.

Gorman, J. G.: The role of the laboratory in hemolytic disease of the newborn. Lea and Febiger, Philadelphia, 1975.

Hoffman, R.; Benz, E. J.; Shattil, S. J.; Furie, B.; Cohen, H. J. and Silberstein, L. E.: Hematology: Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone, New York, 1995.

Hostrup, H.: Influence of A and B foetal blood group substances on the immunization of pregnant women. Vox Sang. 9:301, 1964.

11

Inmunidad

Javier A. Duhau, María S. Pino y Raúl H. Houssay

www.el12cirujano.blogspot.com

Definición. Inmune *(immunis)*, en el antiguo derecho romano, era aquel que estaba exento de pagar tributos al Estado. Por extensión, los bacteriólogos de las últimas décadas del siglo XIX llamaron inmunes a todos los que no contraían una enfermedad infectocontagiosa como la viruela y designaron con la palabra inmunidad al estado particular del organismo humano o animal que le impedía contagiarse. Quiere decir que estos términos, al comienzo, estaban asociados con un concepto de resistencia a la enfermedad. Los individuos vacunados contra la viruela no se enfermaban si estaban expuestos al contagio; en cambio, los no vacunados sí podían enfermarse. Al poco tiempo, sin embargo, comenzó a modificarse el concepto, ya que los individuos que no contraían enfermedades infectocontagiosas tenían generalmente en el plasma unas sustancias (anticuerpos) que se unían a los antígenos (generalmente proteínas) microbianos y los neutralizaban. Entonces se relacionó la inmunidad con todas las reacciones antígeno-anticuerpo, concepto que originaría dificultades en el futuro porque, como veremos más adelante, no todas las reacciones antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) son beneficiosas o defensivas, ya que algunas, como en las enfermedades alérgicas o en las afecciones por autoagresión, esa reacción Ag-Ac es perjudicial por sus consecuencias nocivas para el organismo.

CONCEPTOS BASICOS DE INMUNOLOGIA

Hace 200 años, en 1796, Edward Jenner descubrió que la vaccinia o vacuna inducía protección contra la viruela humana, una enfermedad a menudo fatal. Jenner denominó a esto "vacunación" y este término se utiliza aún para describir la inoculación de individuos sanos con agentes causantes de enfermedad, pero que han sido atenuados o debilitados. Aunque los experimentos de Jenner fueron exitosos, debieron pasar dos siglos para que la vacunación contra la viruela se volviera universal y lograr de esta manera la erradicación definitiva de esta enfermedad, tal como lo anunciara la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1979. Este hecho trascendente se constituyó en el triunfo más grande de la medicina moderna.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

Ac	Anticuerpo
ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
Ag	Antígeno
APC	Célula presentadora de antígeno
C1, C2...	Componentes del sistema del complemento
HLA	Antígenos linfocitarios humanos (moléculas de histocompatibilidad)
IgA	Inmunoglobulina A
IgD	Inmunoglobulina D
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
LB	Linfocito B
LT	Linfocito T
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad

Cuando Jenner introdujo la vacunación, desconocía que existían agentes infecciosos. Sólo a fines del siglo XIX, científicos como Robert Koch y Louis Pasteur probaron que las enfermedades infecciosas eran causadas por microorganismos, cada uno responsable de una enfermedad o de una patología particular. Actualmente se reconocen cuatro categorías de microorganismos causantes de enfermedad o patógenos: virus, bacterias, hongos y parásitos.

Los descubrimientos de Koch y de otros grandes microbiólogos del siglo XIX hicieron posible el desarrollo de la inmunología, y el ejemplo de la vacunación de Jenner se extendió a otras enfermedades. Alrededor de 1880, Louis Pasteur creó una vacuna contra el cólera en pollos y desarrolló una vacuna antirrábica probada por primera vez y con gran éxito en un muchacho mordido por un perro rabioso. En 1890, Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato descubrieron que el suero de individuos vacunados contenía sustancias que se unían específicamente a patógenos relevantes y que se denominaron anticuerpos.

Una respuesta inmune específica, tal como la producción de *anticuerpos* contra un patógeno particular, es conocida como una *respuesta inmune adaptativa*, porque ocurre durante la vida de un individuo en respuesta a un contacto con un agente patógeno. En muchos casos, una respuesta inmune adaptativa confiere protección por muchos años o de por vida a la reinfección por el mismo agente.

Por otro lado, la *inmunidad innata o inespecífica* es aquella que no requiere de la exposición previa al patógeno y que por tanto carece de memoria inmunológica. El inmunólogo ruso Elie Metchnikoff descubrió que muchos microorganismos podían ser atrapados y digeridos por células fagocíticas, a las que denominó *macrófagos*. Estas células reaccionan rápidamente para combatir un amplio rango de bacterias sin que se requiera de una exposición previa y actúan de la misma manera en todos los individuos normales. Los anticuerpos, en cambio, son producidos sólo en respuesta a infecciones específicas, de modo que los presentes en un individuo dado reflejan las infecciones a las cuales esa persona ha estado expuesta.

Los *antígenos,* en cambio, son todas las sustancias extrañas que poseen la capacidad de generar una respuesta de los sistemas de defensa. La respuesta inmune innata y la adaptativa activan diferentes tipos de leucocitos o glóbulos blancos. La inmunidad innata es mediada principalmente por *granulocitos,* así denominados porque contienen gránulos citoplasmáticos prominentes. Constituyen una variada colección de células, muchas de las cuales son fagocíticas y, de este modo, capaces de destruir microorganismos. La respuesta inmune adaptativa es mediada por *linfocitos,* que proporcionan una inmunidad duradera luego de una exposición al patógeno, a la enfermedad o a una vacunación.

En conjunto, los sistemas inmunes innato y adaptativo brindan un sistema de defensa y, aunque pasemos nuestras vidas rodeados de microorganismos potencialmente patógenos, enfermamos rara vez y, si esto ocurre, por lo general sobrevivimos y en muchos casos nuestro organismo queda con una inmunidad duradera.

⑥ COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNE ⑪

La respuesta inmune es mediada por leucocitos, los cuales derivan de precursores de la médula ósea. Estos dan origen a los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos de la respuesta inmune innata y a los linfocitos de la respuesta inmune adaptativa (fig. 11-1).

Los *fagocitos mononucleares* son el grupo más importante de células pertenecientes al linaje fagocítico mononuclear. Su función principal estriba en atrapar partículas, incluidos los agentes infecciosos, ingerirlas y destruirlas. Para tal propósito estas células se hallan ubicadas en lugares estratégicos donde encontrarán a dichas partículas; por ejemplo, las células de Kupffer en el hígado o las células A en la membrana sinovial de las articulaciones. En la sangre, las células pertenecientes a este linaje son conocidas como *monocitos;* a veces migran hacia los tejidos, donde se desarrollan como macrófagos tisulares. Estas células son muy eficaces como *presentadoras de antígenos a los linfocitos T.*

Los *neutrófilos polimorfonucleares* se ubican en segundo orden de importancia dentro de las células fagocíticas. Ellos constituyen la mayoría de los leucocitos sanguíneos y, al igual que los monocitos y macrófagos, también migran hacia los tejidos en respuesta a ciertos estímulos, pero su tiempo de vida es muy breve luego de haber incluido y destruido el material extraño.

Existen dos tipos principales de linfocitos: los *linfocitos B,* que maduran en la médula ósea, y los *linfocitos T,* que lo hacen en el timo. La médula ósea y el timo son entonces conocidos como los *órganos linfoides centrales.* Los linfocitos recirculan continuamente desde el torrente sanguíneo atravesando los órganos linfoides periféricos, donde los antígenos son atrapados, y retornando luego a la sangre por los vasos linfáticos. Los *tres tejidos linfoides periféricos* más importantes son el bazo, que recoge antígenos de la sangre; los ganglios linfáticos, que lo hacen de los sitios de infección en los tejidos, y los tejidos linfoides asociados al intestino, que recogen antígenos del intestino. Otros epitelios también tienen tejidos linfoides difusos asociados con ellos y conocidos como *tejido linfoide asociado a los bronquios* y *tejido linfoide asociado a mucosas,* entre otros. Las respuestas inmunes adaptativas, entonces, son iniciadas en los tejidos linfoides periféricos.

Respuesta inflamatoria

Si las barreras naturales son vulneradas, los microorganismos deben enfrentar la *inflamación,* respuesta de los organismos vivos vascularizados ante la agresión por un agente infeccioso, ante un antígeno o ante una lesión física. Esta respuesta lleva a los leucocitos y moléculas del plasma al sitio donde se ha producido el daño tisular. Los efectos principales consisten en un aumento del flujo sanguíneo por vasodilatación local, de la permeabilidad capilar a las moléculas grandes del plasma y de la migración de leucocitos a través del endotelio vascular en dirección al sitio de la inflamación. La migración celular tiene lugar a nivel de las vénulas, mientras que la exudación de proteínas plasmáticas se produce principalmente a nivel de los capilares, donde la presión sanguínea es mayor, y permite que los *anticuerpos,* el *complemento* (C) y otros sistemas enzimáticos alcancen el sitio donde se desarrolla la respuesta inflamatoria.

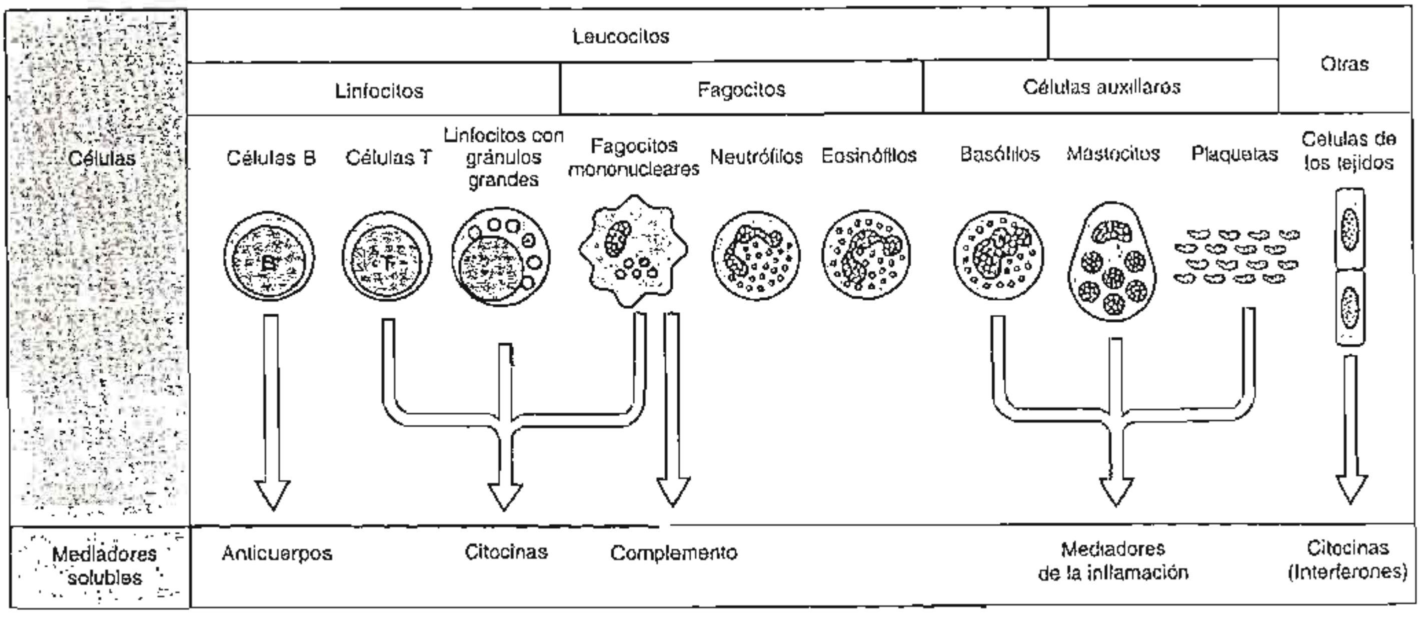


Fig. 11-1. Componentes del sistema inmunitario. (Según Roitt y col.)

Migración. La migración celular es un proceso complejo que varía de acuerdo con las diferentes poblaciones celulares, según su estado de activación y según cómo reaccionan con el endotelio en los distintos lechos vasculares del organismo.

El estado de activación de las células determina, en parte, su patrón de migración. Los linfocitos no activados migran hacia los tejidos linfoides secundarios a través del endotelio venular, mientras que los linfocitos activados por un antígeno se dirigen a los sitios de inflamación; las *células B* y *las células T de memoria*, en cambio, se alojan en los tejidos linfoides secundarios.

Los *fagocitos* (neutrófilos y monocitos) emigran a los tejidos periféricos, especialmente en los sitios de infección o inflamación. Los neutrófilos engloban al agente patógeno y mueren sin regresar a la circulación.

Los monocitos se diferencian en macrófagos tisulares y pueden regresar al torrente sanguíneo para alojarse en tejidos linfoides secundarios, donde actúan como *células presentadoras de antígenos*.

Las *células dendríticas*, como las células de Langerhans de la piel, provienen también de las células madre de la médula ósea y colonizan diversos órganos. Cuando ingieren un antígeno pueden dirigirse hacia los ganglios linfáticos locales para presentarlo a las células *T CD4+*.

La migración de estas células tiene por objeto que un antígeno se encuentre con un pequeño número de linfocitos que tienen en su superficie receptores específicos para él. La migración celular a través de las vías de drenaje linfático permite que los linfocitos, las células presentadoras de antígenos y los antígenos provenientes de los sitios de inflamación converjan hacia los ganglios linfáticos, mientras que los antígenos llevados al torrente sanguíneo son procesados en el bazo.

La expansión clonal inicial de los linfocitos específicos para el antígeno tiene lugar en los órganos linfoides secundarios, antes que dichas células pasen de los vasos linfáticos eferentes hacia la circulación.

La migración de estas células desde la corriente sanguínea depende de la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio; en los sitios de inflamación el endotelio presenta dichas moléculas, que son reconocidas por receptores de los linfocitos activados o de fagocitos y determinan su migración hacia dichas áreas.

Se conocen varias familias de moléculas de adhesión que están relacionadas estructuralmente: 1) las moléculas de *adhesión celular* (CAM), que provienen de genes relacionados con las inmunoglobulinas; 2) las *selectinas*, que se unen a los hidratos de carbono presentes en las superficies celulares, y 3) las *integrinas*, que median la adhesión entre células y de éstas a la matriz extracelular en respuestas inmunes e inflamatorias.

Quimiotaxis. Puede definirse como la migración unidireccional de las células hacia algo que las atrae o, más sencillamente, como el movimiento orientado a lo largo de un gradiente químico. Todos los granulocitos, monocitos y linfocitos responden a tales estímulos con diferente rapidez.

Los agentes quimiotácticos más significativos son: 1) productos bacterianos; 2) componentes del sistema del complemento (C), en especial C5a; 3) productos de la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico, sobre todo el leucotrieno B_4; 4) las citocinas, discutidas en otro apartado de este capítulo.

¿Cómo reconoce el leucocito a los agentes quimiotácticos y cómo inducen estas sustancias el movimiento celular dirigido?

Si bien no se conocen todas las respuestas, lo primero y principal es la presencia de receptores específicos para los agentes quimiotácticos en las membranas celulares de los leucocitos. La ocupación de estos receptores genera un aumento del movimiento de estas células. Esto se realiza por medio de prolongaciones del citoplasma llamadas seudópodos, cuyo objetivo final consistiría en englobar al patógeno.

Fagocitosis. Los *fagocitos* constituyen la primera línea en la lucha contra los microorganismos. Esta función la llevan a cabo los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos que arriban a los tejidos infectados.

El primer paso es el *reconocimiento* del agente patógeno. Con esta finalidad los fagocitos expresan en su superficie receptores para *opsoninas*, que son moléculas que, adheridas a la superficie de los microorganismos, facilitan su fagocitosis. Los anticuerpos y ciertos componentes del complemento (C3b) cumplen este papel.

El segundo paso importante es el *englobamiento* del antígeno mediante prolongaciones del citoplasma, llamadas seudópodos, como ya se señaló. La finalidad de este proceso es englobar por completo al antígeno que queda incluido en el *fagosoma*. La unión del fagosoma con el lisosoma, que contiene gránulos ricos en enzimas, se denomina *fagolisosoma*, en el cual se descarga el contenido de dichos gránulos.

La *destrucción o degradación* del agente patógeno sería el tercero y último paso de la acción defensiva de los fagocitos.

Habría dos mecanismos fundamentales por los cuales se lograría eliminar el agente patógeno y que sólo nombraremos brevemente:

1. *Vía de destrucción dependiente del oxígeno*. La fagocitosis produce un aumento brusco del consumo de oxígeno dentro de la célula, por incremento de la glucogenólisis y la oxidación de la glucosa por la vía de la hexosamonofosfato, con producción de metabolitos activos del oxígeno, como el peróxido de hidrógeno y otros, que son responsables de la muerte bacteriana.
2. *Vía de destrucción independiente del oxígeno*. Este efecto es mediado principalmente por sustancias contenidas en los gránulos de los leucocitos. Estos, a su vez, se dividen en: a) primarios o azurófilos, que contienen lisozima, elastasa, mieloperoxidasa y otras proteínas catiónicas, y b) *secundarios* o *específicos*, que contienen citocromo, lactoferrina (proteína que une hierro y compite por él con las bacterias), proteínas que se unen a la vitamina B_{12} y colagenasa.

A través de estos sistemas, la mayoría de los microorganismos son eliminados. No obstante, algunos son lo suficientemente virulentos como para destruir a sus captores y hay otros, como el bacilo de la tuberculosis, que pueden sobrevivir dentro del fagocito.

Antígenos

⑩

Se denomina *antígeno* a toda sustancia que se une específicamente a una molécula de anticuerpo y genera una respuesta inmune. Esta definición difiere de la histórica, que consideraba a un antígeno como toda molécula capaz de generar anticuerpos.

Se ha demostrado que todas las moléculas biológicas, incluidos metabolitos, azúcares y hormonas, así como también macromoléculas tales como carbohidratos, fosfolípidos, ácidos nucleicos y proteínas, se pueden comportar como antígenos. Sin embargo, sólo las macromoléculas son capaces de iniciar la activación linfocitaria necesaria para generar una respuesta inmune, con la consiguiente producción de anticuerpos. Asimismo, todos los microorganismos —virus, hongos, bacterias y parásitos— se comportan como antígenos y generan por lo tanto la respuesta inmune.

Los *haptenos* son moléculas de estructura muy sencilla que pueden unirse a un anticuerpo, pero que por sí mismos no pueden inducir la producción de anticuerpos. Para que un hapteno se comporte como inmunógeno es necesario que se una en forma covalente a una macromolécula apropiada (en general son proteínas), que recibe el nombre de transportador o *carrier*.

En general, el anticuerpo reconoce, de la totalidad del antígeno, a porciones pequeñas inmunogénicas que se denominan *determinantes antígenos o epitopos*.

Al mismo tiempo, en el antígeno pueden encontrarse múltiples determinantes antigénicos, que por lo general son diferentes entre sí y que, obviamente, serán reconocidos por anticuerpos de diferentes especificidades. Por esta razón, la respuesta inmune humoral es policlonal, ya que son varios los clones de linfocitos B que se activan y diferencian.

Anticuerpos (9)

En los primeros ensayos experimentales realizados para demostrar la inmunidad adquirida, se estudió la respuesta inmune humoral que provocan las toxinas microbianas. El efecto protector que se genera es mediado por glicoproteínas que circulan en la sangre y que han sido llamadas *anticuerpos* o *inmunoglobulinas* (Ig). Estas se localizan en el plasma sanguíneo, en los líquidos intersticiales de los tejidos (donde se acumulan los linfocitos B), en las secreciones mucosas y en la leche materna. A nivel celular se encuentran en los linfocitos B y dentro del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi; también en la superficie celular como receptores de membrana.

La función de los anticuerpos es activar mecanismos inmunológicos efectores que provoquen la eliminación de los antígenos del organismo.

Cada inmunoglobulina posee en su estructura sitios de reconocimiento (paratopos) de los determinantes antigénicos (epitopos) de un antígeno, de modo que cuando se encuentran se produce una unión específica entre ellos.

La unión de los anticuerpos de la superficie (receptores) de los linfocitos B con su antígeno genera la activación de dichas células y su diferenciación en células plasmáticas (o plasmocitos), cuya función es secretar inmunoglobulinas en gran cantidad. Todas las moléculas de anticuerpos que provienen de un plasmocito tienen la misma *especificidad antigénica*, o sea que son idénticas y comparten la capacidad de unirse específicamente al determinante antigénico que les dio origen.

Estructura. Todas las moléculas de anticuerpos comparten una estructura similar, que consiste en cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas livianas L *(light)*, idénticas entre sí, de un peso molecular aproximado de 24 kDa, y dos cadenas pesadas H *(heavy)*, también iguales entre sí, con un peso molecular aproximado de 55 a 70 kDa. Cada cadena liviana está unida a una cadena pesada por puentes disulfuro y las dos cadenas pesadas están unidas, también entre sí, a través de puentes disulfuro (fig. 11-2).

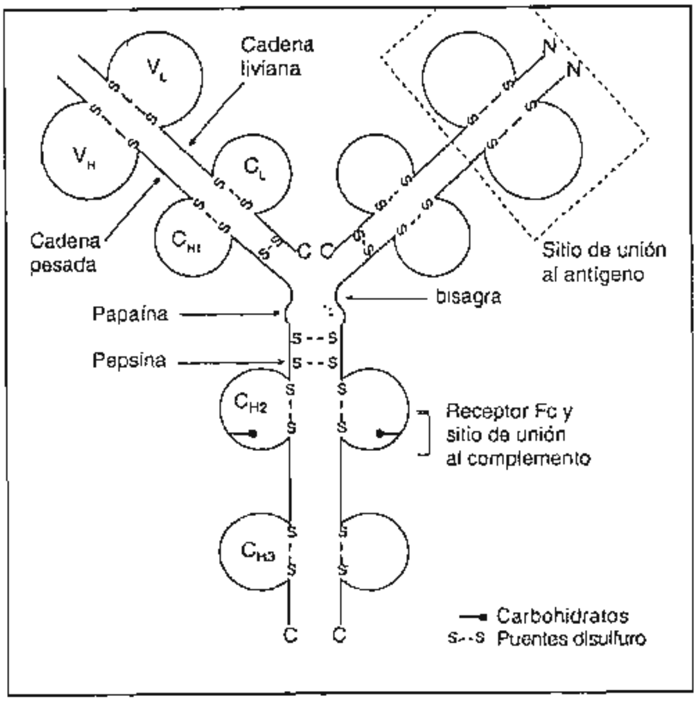


Fig. 11-2. Diagrama de una molécula de inmunoglobulina. (Según Abbas y col.)

Las inmunoglobulinas se dividen en clases y subclases, ya que, a pesar de su similitud estructural, presentan diferencias menores en sus características fisicoquímicas, como carga eléctrica, tamaño, solubilidad y comportamiento frente a los antígenos. Hay cinco cadenas pesadas distintas que se designan con letras del alfabeto griego: alfa (α), my (μ), gamma (γ), épsilon (ε) y delta (δ). Según cuál de ellas se halle presente en la molécula del anticuerpo, se va a definir el isotipo o clase de la inmunoglobulina. Si posee cadenas ε, será una inmunoglobulina de clase E (IgE); si la cadena es γ, de clase G (IgG); si es δ, de clase D (IgD); si es α, de clase A (IgA), y si es μ, una inmunoglobulina M (IgM). Al mismo tiempo, las cadenas pesadas α y γ se subdividen en subclases; existen dos para la IgA: IgA1 e IgA2, y cuatro para la IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Por lo tanto, en los seres humanos podemos encontrar un total de nueve cadenas pesadas diferentes. En cambio, en las cadenas livianas sólo encontramos dos isotipos o clases, llamadas kappa (κ) y lambda (λ).

Las cadenas livianas poseen, ambas, aproximadamente un total de 214 aminoácidos y se dividen en dos regiones o dominios: el dominio variable (V_L), que comienza en el extremo aminoterminal de la cadena y tiene una longitud aproximada de 110 aminoácidos, y el dominio constante (C_L), de longitud semejante, ubicado a continuación en la cadena, hacia el extremo carboxiterminal.

Las cadenas pesadas tienen un largo aproximado de 445 aminoácidos y se subdividen en regiones o dominios de unos 110 aminoácidos cada uno. El dominio variable (V_H) comienza en el extremo aminoterminal y es la región de la molécula que varía entre los anticuerpos del mismo isotipo que tienen distinta especificidad. A continuación sigue la región constante (C_H), que se subdivide en tres dominios, C_{H1}, C_{H2} y C_{H3}, salvo en las cadenas μ y ε, que tienen un cuarto dominio constante llamado C_{H4}. Los dominios constantes son similares en los anticuerpos del mismo isotipo o subclase, mientras que existen diferencias entre los anticuerpos que son de diferente isotipo. Tanto el dominio variable como los constantes poseen puentes disulfuro intracatenarios que se originan por la unión de cisteínas que están separadas entre sí por unos 60 a 70 aminoácidos. Estas uniones les confieren a las cadenas una estructura globular. Al mismo tiempo las cadenas pesadas están glicosiladas en los dominios constantes y la ubicación de estos residuos varía en los diferentes isotipos.

Entre los dominios C_{H1} y C_{H2} de las cadenas pesadas se localiza un tramo de aminoácidos de estructura no globular que recibe el nombre de región bisagra, la cual varía en las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas. La estructura de la región bisagra le confiere a la molécula de anticuerpo una mayor o menor flexibilidad en el espacio para su unión con los epitopos antigénicos.

La digestión enzimática de una molécula de anticuerpo con papaína genera dos fragmentos llamados Fab y un tercero denominado Fc. En cambio, si la digestión la realizamos con la enzima pepsina queda intacto el puente que une las dos cadenas H y se obtendrá un fragmento $F(ab')_2$ y el Fc (fig. 11-2). La porción Fc le confiere a la molécula de anticuerpo sus funciones efectoras, como la unión con el complemento, y varía en las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas, mientras que el sitio de combinación con el antígeno se localiza en el fragmento Fab. El fragmento $F(ab')_2$ tiene dos sitios de unión: por tanto, una molécula de inmunoglobulina G es bivalente, mientras que un anticuerpo IgM que circula como pentámero (véase más adelante) podrá unirse al antígeno hasta con diez sitios de combinación.

⑨ **Clases de inmunoglobulinas.** La *IgM* circula en el plasma como un pentámero, o sea que cinco moléculas de la estructura básica están unidas entre sí por puentes disulfuro, localizados en los dominios C_{H2} y C_{H4}. Representa aproximadamente el 10% del total de las inmunoglobulinas presentes en el plasma. Es el anticuerpo predominante en la respuesta primaria. Está presente en forma de monómero en la membrana de los linfocitos B, donde actúa como receptor, y exhibe por lo tanto dos sitios de combinación con el antígeno.

La *IgG* es la inmunoglobulina presente en mayor concentración en el plasma, ya que representa aproximadamente el 70% del total. Circula como monómero. Todas las subclases de IgG atraviesan la placenta y todas, excepto la IgG3, pueden activar el complemento.

La *IgD* circula como monómero y representa el 1% de los anticuerpos totales en el plasma. Su función aún no se conoce, aunque sí se ha demostrado que está presente, junto con la IgM, en la superficie de los linfocitos B formando parte del receptor de membrana, previo al encuentro con el antígeno.

La concentración de *IgA* en el plasma es relativamente baja y circula como monómero, mientras que su concentración es elevada en las secreciones del tracto respiratorio, genitourinario, saliva, calostro, lágrimas y leche materna, donde su estructura es principalmente dimérica (dos monómeros unidos por una molécula llamada J).

La *IgE* es la inmunoglobulina de menor concentración en el plasma, donde circula como un monómero. Interviene en los fenómenos de hipersensibilidad (alergia) y se la denomina reagina.

Unión antígeno-anticuerpo. En el dominio variable, tanto de las cadenas pesadas como de las livianas (V_H y V_L), si se analiza la secuencia nucleotídica se observan tres zonas de aproximadamente 10 aminoácidos, llamadas hipervariables, separadas entre sí por tramos más constantes llamados armazón *(framework)*. Espacialmente las tres zonas hipervariables, tanto de las cadenas pesadas como de las livianas, se ubican muy próximas entre sí, conformando el sitio de combinación del anticuerpo con el determinante antigénico. Las zonas más estables (armazón) son críticas para el correcto plegamiento del sitio de unión, aunque no participen directamente en él.

La unión entre el sitio de combinación del anticuerpo y el determinante antigénico es de tipo no covalente y se genera por diversas fuerzas de atracción, como puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals y uniones hidrofóbicas. La fuerza de esta unión define la *afinidad* entre ambos, la cual puede medirse y se expresa en términos de una constante de equilibrio o de afinidad (K_d) en litros/mol. Si el antígeno posee determinantes antigénicos repetidos cercanos entre sí, un anticuerpo podrá unirse por sus dos sitios de combinación en el caso de la IgG, mientras que si se trata de la IgM se unirá por sus diez sitios; la fuerza total de esta unión define la *avidez* del anticuerpo por el antígeno. Al mismo tiempo, un anticuerpo que reconoce a un determinado epitopo no tiene la capacidad de unirse a otro determinante antigénico de estructura diferente. Esto se define como *especificidad* de un anticuerpo; por ejemplo, si el antígeno es una proteína, la sola sustitución de un aminoácido en el epitopo puede afectar notablemente la capacidad del anticuerpo para reconocerlo.

Producción de anticuerpos. La inmunidad humoral es mediada por los anticuerpos que son producidos por los linfocitos B. La función fisiológica de los anticuerpos es la de neutralizar y eliminar los antígenos, los cuales inducen la producción de las inmunoglobulinas. Al mismo tiempo, para la eliminación de los antígenos se requiere de la acción de diversos mecanismos efectores, que son dependientes de los anticuerpos y que varían entre las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas.

⑬ El sistema inmune humoral tiene la capacidad de responder a distintos antígenos con la producción de diferentes clases de anticuerpos. También es distinta la respuesta en relación con el sitio anatómico donde se produzca: los tejidos linfoides localizados en las mucosas están adaptados para producir altos niveles de IgA en respuesta al mismo antígeno que generará otro isotipo en otro sitio.

Los linfocitos B completan su maduración en la médula ósea, salen de ella como LB maduros/vírgenes (previamente al encuentro con el antígeno) y se dirigen hacia los órganos linfáticos secundarios donde se producirá la interacción con los antígenos que ingresan en el organismo. La producción de todas las clases de inmunoglobulinas se inicia con la interacción entre los antígenos y un pequeño número de linfocitos B maduros/vírgenes que expresan en su superficie el receptor IgM/IgD, específico para cada determinante antigénico. Cuando la célula B encuentra un epitopo antigénico que posee cierta afinidad por su receptor, se produce su activación con la posterior diferenciación en plasmocitos, los cuales producirán y secretarán gran cantidad de anticuerpos específicos. La especificidad de los anticuerpos generados es idéntica a la expresada por la inmunoglobulina M que actúa como receptor de superficie en el linfocito B que fue activado.

⑮

Respuesta primaria y secundaria. El sistema inmune, al entrar en contacto por primera vez con un antígeno, responde con la denominada *respuesta primaria*, y a los cinco días aproximadamente se detectan en circulación los primeros anticuerpos específicos que son del isotipo IgM; la concentración o título de éstos alcanza su máximo a los diez a quince días y alrededor de los treinta comienza a disminuir. Transcurridos unos días de la aparición de los anticuerpos IgM, comienzan a aparecer en circulación los anticuerpos específicos de clase IgG, cuyos niveles, en general, alcanzan o superan a los de los anticuerpos IgM. Al cabo de unos meses de producida la respuesta primaria, los anticuerpos del isotipo IgM no se detectan en la circulación, mientras que los de clase IgG pueden persistir en títulos bajos o desaparecer.

Al cabo de un tiempo (meses o años), puede producirse un segundo encuentro entre este antígeno y el individuo, lo cual genera la llamada *respuesta secundaria*. Ésta se diferencia de la primaria porque, gracias a la presencia de linfocitos B de memoria en los órganos linfáticos secundarios, la producción de anticuerpos específicos es más rápida. En general, a los tres días los niveles o títulos de anticuerpos específicos en la circulación son entre diez y cien veces mayores; su disminución en la circulación es más lenta, y el isotipo que se produce es principalmente IgG, que se caracteriza por tener gran afinidad por el antígeno.

Anticuerpos monoclonales. Cada clon de linfocitos B produce anticuerpos de una única especificidad; por esta razón, los mielomas (tumores monoclonales derivados de linfocitos B) también generan anticuerpos que son idénticos entre sí. Estos tumores se desarrollan espontáneamente en seres humanos y pueden ser inducidos experimentalmente en ratones bajo ciertas condiciones. La transformación maligna del linfocito B sucede al azar; por tanto, puede alcanzar a cualquier clon, motivo por el cual la mayoría de los mielomas secretan anticuerpos de especificidad desconocida. En cultivo *in vitro* los linfocitos B normales sobreviven unos pocos días; en cambio, no sucede lo mismo con las células de mieloma, que se caracterizan por su capacidad de crecer y propagarse indefinidamente en el tiempo (inmortalidad).

César Milstein y George Kohler, en 1975, desarrollaron una técnica que consiste en fusionar a linfocitos B de un ratón inmune con células de mieloma, para obtener así líneas celulares llamadas hibridomas, que heredan de sus progenitores la capacidad de crecer indefinidamente en el tiempo y secretar inmunoglobulinas, cuya especificidad la determina el linfocito B normal. Se generan muchos hibridomas distintos y la técnica permite seleccionar entre ellos al que secrete los anticuerpos con la especificidad deseada. Como cada hibridoma proviene de una célula B normal, su progenie produce una única inmunoglobulina, o sea, un anticuerpo monoclonal.

El desarrollo de esta técnica posibilitó la producción *in vitro* de grandes cantidades de anticuerpos idénticos, dirigidos a un antígeno determinado. Este hallazgo revolucionó la inmunología por sus innumerables aplicaciones y también tuvo un impacto importante en distintas áreas, incluida la medicina. Entre las aplicaciones más corrientes podemos citar: a) identificación de marcadores fenotípicos en distintos linajes celulares; b) purificación de moléculas de interés biológico como hormonas, linfocinas, etc.; c) inmunodiagnóstico de enfermedades infecciosas o sistémicas a partir de la detección de antígenos y/o anticuerpos, tanto en la circulación como en los tejidos, utilizando anticuerpos monoclonales en técnicas inmunológicas como enzimoinmunoensayo (ELISA) o radioinmunoensayo (RIA); d) detección *in vivo* de tumores e inmunoterapia de éstos mediante anticuerpos monoclonales específicos.

Ontogenia

Se ha demostrado, por marcación de cromosomas, que las células precursoras de las progenies linfoide, mieloide y eritrocítica derivan de una misma célula pluripotencial llamada célula madre o troncal (véase cap. 6).

Las células madres aparecen primero en el saco vitelino embrionario y migran por vía hemática a otros sitios de hematopoyesis, situados en el hígado y el bazo fetales. Estas primeras etapas persisten en la médula ósea de los huesos planos en la vida neonatal y adulta.

Las células madres son elementos indiferenciados que semejan blastos, con basofilia citoplasmática y un nucléolo grande. Su proliferación y maduración se producen por el estímulo de diversas citocinas. De esta manera, todas las células hematopoyéticas se originan por la expansión progresiva y la diferenciación irreversible de las células madres. La maduración implica la transformación en un linaje de células en particular, ya que al mismo tiempo pierden la capacidad de poder diferenciarse en otro tipo celular.

Las citocinas que actúan a nivel de la médula ósea son producidas localmente por las células de la estroma (fibroblastos, células endoteliales, etc.) y por los macrófagos allí localizados, y también se liberan en el transcurso de la inmunidad natural y de la específica. A un grupo de estas citocinas se las denomina en conjunto *factores de estimulación de colonias* (CSF) por su capacidad de promover el crecimiento y desarrollo de diferentes colonias de células en cultivos *in vitro* de médula ósea. En estos ensayos se observa que las células maduran de acuerdo con las citocinas que intervienen y adquieren así las características específicas de cada linaje (macrófagos, linfocitos, plaquetas, etc.).

Complemento

El sistema del complemento (C) está formado por un conjunto de proteínas que circulan en el plasma y que representan aproximadamente el 10% de las proteínas plasmáticas; la mayoría son sintetizadas y secretadas por los hepatocitos y los macrófagos. Sus funciones esenciales son: a) actuar como *opsoninas*, uniéndose a la superficie de microorganismos o de partículas extrañas (opsonizar antígenos) para favorecer la fagocitosis que es llevada a cabo, por ejemplo, por los neutrófilos y los macrófagos; b) producir inflamación a través de fragmentos que se liberan por proteólisis de ciertos componentes del complemento que actúan como *anafilatoxinas* sobre los mastocitos y provocan la liberación de histamina, y c) ejercer *citotoxicidad directa* sobre ciertas células y microorganismos, ya que a través de la polimerización de los factores del complemento en la superficie celular se generan poros en la membrana que provocan su lisis osmótica.

Sus componentes incluyen una serie de enzimas con actividad proteolítica que circulan inactivas en el plasma. El sistema funciona como una cascada enzimática ya que, a partir de la activación del primer componente, éste ejerce su actividad enzimática proteolítica sobre el siguiente y así

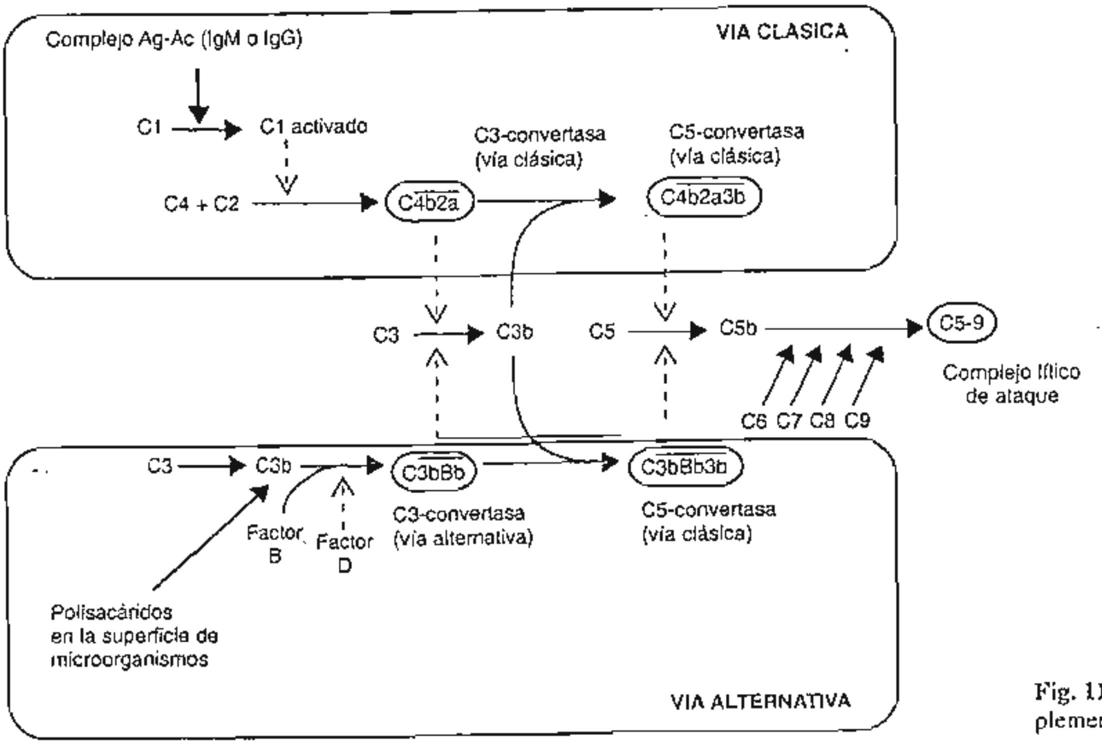

Complejo Ag-Ac (IgM o IgG)
VIA CLASICA
C1
C1 activado
C4 + C2
C3-convertasa (vía clásica)
C4b2a
C5-convertasa (vía clásica)
C4b2a3b
C3
C3b
C5
C5b
C5-9
Complejo lítico de ataque
C6 C7 C8 C9
C3
C3b
C3bBb
C3bBb3b
Factor B
Factor D
C3-convertasa (vía alternativa)
C5-convertasa (vía clásica)
Polisacáridos en la superficie de microorganismos
VIA ALTERNATIVA

Fig. 11-3. Vías de activación del complemento. (Según Abbas y col.)

sucesivamente. Como cada enzima cliva o escinde a varias moléculas del componente siguiente, el sistema en conjunto funciona como una cascada amplificadora. Hay dos cascadas enzimáticas que están interrelacionadas y que, según el mecanismo que las activa, se denominan *vía clásica* y *vía alternativa*. La primera se inicia generalmente por la unión del primer componente (C1) a un complejo antígeno-anticuerpo. En la segunda su primer componente (C3) es activado por ciertos polisacáridos y lipopolisacáridos de bacterias y levaduras en ausencia de dichos complejos. La vía clásica está formada por los factores C1, C4, C2 y C3; la vía alternativa, por los factores D, B, la properdina y el C3. Las dos vías convergen en la activación del factor C3 y a continuación comparten a los factores C5, C6, C7, C8 y C9, que conforman el denominado *complejo lítico de ataque*, el cual es responsable del daño que se produce en la membrana (fig. 11-3).

Tanto en el plasma como en ciertas superficies celulares existen una serie de moléculas que inhiben o inactivan específicamente a los componentes activados, y de esta manera se regula la actividad biológica del complemento.

Vía clásica. En el ser humano, las únicas inmunoglobulinas (Ig) que tienen en su fragmento Fc un receptor para el factor C1q del complemento son la IgG1, la IgG2, la IgG3 y la IgM. Cuando estas Ig forman complejos con los antígenos (por ejemplo, determinantes antigénicos de la superficie de una bacteria) a través de su fragmento F(ab')$_2$, el C1q se une a su receptor en el anticuerpo y se activa el sistema por esta vía.

El componente C1 consiste en un conjunto de tres proteínas llamadas C1q, C1r y C1s que se mantienen unidas de manera no covalente en presencia de cationes Ca^{2+}. Cuando C1q se une al complejo Ag-Ac, sufre un cambio de conformación que produce la activación de C1r, el cual se cliva en dos péptidos. El más pequeño tiene actividad de esterasa y escinde a C1s también en dos péptidos; el más chico (C1s-esterasa) continúa la cascada actuando sobre su sustrato, el factor C4. Este es clivado en dos péptidos: C4a y C4b: el segundo continúa con la cascada de activación. La C1s-esterasa escinde a muchas moléculas de C4 y los fragmentos C4b se unen covalentemente a sitios cercanos al anticuerpo. A continuación el componente C2, en presencia de Mg^{2+}, se une al C4b y es clivado por la C1s-esterasa en C2a y C2b. El complejo molecular $\overline{C4b2a}$ tiene actividad serina-proteasa y cliva al componente C3; por este motivo, la enzima ($\overline{C4b2a}$) lleva el nombre de *C3-convertasa*. La actividad enzimática del fragmento C2a es muy lábil; por eso las moléculas de C4b que quedan fijadas pueden unir otras de C2 y regenerar la actividad C3-convertasa. Esta enzima activa al factor C3 que se cliva en C3a y C3b. En el fragmento C3b se produce un cambio en su estructura terciaria que le permite unirse covalentemente a la membrana plasmática cerca del complejo Ag-Ac. La C3-convertasa cataliza el clivaje de muchas moléculas de C3 y sólo uno de los fragmentos C3b generados se fija cerca de $\overline{C4b2a}$ para formar la *C5-convertasa* ($\overline{C4b2a3b}$). El resto de las moléculas de C3b que se producen desempeñan un papel importante, ya que opsonizan el antígeno y facilitan la fagocitosis mediada por las células que tienen receptores para dicho fragmento. El fragmento C3a es una anafilatoxina que causa la liberación de histamina y de otros mediadores de la inflamación cuando se une a su receptor presente, por ejemplo, en la superficie de los basófilos, plaquetas, neutrófilos, etc. La C5-convertasa ($\overline{C4b2a3b}$) produce la última ruptura enzimática de la vía clásica y escinde al factor C5 en dos productos: C5a y C5b; luego empieza a actuar el complejo lítico de ataque. C5a también es una anafilatoxina, pero 200 veces más activa que C3a. C5b se fija a la membrana, y a continuación se une sucesivamente una molécula de C6, otra de C7, otra de C8 y por último un número variable de moléculas de C9 (entre 1 y 18). Las proteínas C6, C7, C8 y C9 se relacionan estructural y funcionalmente y se comportan como una proteína integral de la membrana, en la que forman un canal que permite la salida de K$^+$ y de moléculas pequeñas y la entrada de Na$^+$ y agua, lo que causa la lisis osmótica de la célula.

Vía alternativa. Esta vía se activa a partir de moléculas de C3b libres o unidas a membranas y que previamente se originaron en la vía clásica o mediante el clivaje de pequeñas cantidades de moléculas de C3. El fragmento C3b, en presencia de Mg^{2+}, se une a los factores B y D; de esta manera se origina la C3-convertasa de esta vía: $\overline{C3bBb}$, que posee actividad catalítica sobre el factor B. La properdina estabiliza al complejo C3-convertasa ($\overline{C3bBb}$), que tiene una vida media muy corta. El factor D no se incorpora directamente a la convertasa y su actividad es reutilizada. La enzima C3-convertasa cliva un número importante de moléculas de C3 y retroalimenta el sistema. De esta manera se origina un complejo trimolecular: $\overline{C3bBb3b}$, con actividad de C5-convertasa, que cliva a las moléculas de C5 en dos fragmentos, C5a y C5b; a partir de aquí la cascada continúa de la misma manera que en la vía clásica.

Complejo mayor de histocompatibilidad ! ⑩

Las diferencias en la respuesta inmunitaria entre distintos individuos dependen en gran parte de factores hereditarios. Se llama *gen* a un segmento de ácido desoxirribonucleico (DNA) que contiene la información requerida para la producción de una cadena de polipéptidos (proteínas). *Locus* es la posición dentro de un cromosoma en la que se encuentra un gen determinado. *Alelo* es una de varias formas alternativas de un gen en un *locus* determinado.

Los genes más importantes relacionados con dicha diversidad genotípica están localizados dentro del llamado *complejo mayor de histocompatibilidad* (MHC) que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6. El MHC se define como la región genética que determina la estructura de las moléculas de la superficie celular, cuya función esencial es la de presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T. Sin embargo, dichas moléculas fueron descubiertas estudiando el rechazo de los injertos de piel que se intentaba realizar sobre las heridas durante la Segunda Guerra Mundial.

Estructura de las moléculas HLA. Las moléculas HLA (siglas de *human lymphocyte antigens*) desempeñan un papel primordial en la presentación de antígenos a las células T. Se distinguen dos clases principales de moléculas HLA: clase I y clase II. Ambas son glicoproteínas, pero con algunas diferencias estructurales.

Las de clase I están constituidas por dos cadenas, una llamada α y otra, unida no covalentemente, llamada β_2-microglobulina. Sólo la cadena α está codificada dentro del MHC y es la que atraviesa la membrana; a su vez está formada por tres dominios llamados α_1, α_2 y α_3; este último, el más próximo a la membrana (fig. 11-4).

Las de clase II también están constituidas por una cadena α y una β, unidas no covalentemente. Cada cadena posee dos dominios globulares externos, con puentes disulfuro intracatenarios en ambos dominios de la cadena (α_1 y α_2; β_1 y β_2) y en el dominio próximo a la membrana de la cadena (α_2; β_2) (fig. 11-4).

Desde 1987 (Bjorkman) se conoce la estructura cristalográfica tridimensional de una molécula HLA de clase I humana, que se caracteriza por presentar una hendidura en el extremo distal de la molécula con respecto a la membrana (entre α_1 y α_2) que puede alojar a un péptido de aproximadamente 8-9 aminoácidos de longitud. En 1993 se logró demostrar que la estructura cristalográfica de las moléculas de clase II es semejante a la ya descrita, pero incluye una hendidura más prominente (entre α_1 y β_1) que puede unirse a péptidos antigénicos de mayor longitud.

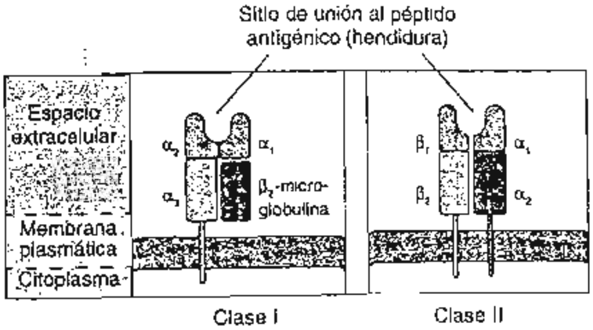


Fig. 11-4. Estructura de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. (Según Janeway y col.)

Las moléculas HLA de clase I se encuentran distribuidas ampliamente en todas las células nucleadas del organismo y están ausentes en los eritrocitos (que no tienen núcleo). Las moléculas de clase II, en cambio, están presentes sólo en las células cuya función primordial es la presentación de antígenos, tales como monocitos, macrófagos, células B y células dendríticas, aunque la expresión de estas moléculas puede ser inducida en otras células por la acción de citocinas inflamatorias, tales como el interferón gamma (IFN-γ).

Además, las moléculas HLA de clase I y las de clase II presentan péptidos antigénicos diferentes a distintos grupos de células T. Las de clase I presentan antígenos de procedencia endógena, tales como autoantígenos, o antígenos virales a las células T-CD8, mientras que las moléculas de clase II están involucradas en la presentación de antígenos exógenos a células T-CD4. Además de esta diferencia en el origen de los péptidos antigénicos, las vías de procesamiento del antígeno son distintas. Los péptidos antigénicos que son presentados junto a moléculas del MHC de clase I son procesados en el retículo endoplasmático *(vía endógena)*, donde se unen rápidamente a dichas moléculas de superficie, mientras que los péptidos que se unen a moléculas de clase II provienen de un compartimiento endosómico *(vía exógena)*.

Citocinas

Muchos de los mecanismos involucrados en la inmunidad innata y específica están regulados por hormonas proteicas denominadas *citocinas*, las cuales median la comunicación entre células. El nombre genérico de citocinas incluye factores de crecimiento, factores estimulantes de colonias, interleuquinas e interferones.

Sus funciones se expresan en la zona que rodea a cada célula, ya sea de un modo *autocrino*, influyendo sobre la misma célula que la produjo, o de forma *paracrina*, actuando sobre otras células adyacentes. A su vez, las citocinas interactúan entre sí a través de un complejo mecanismo que incluye los siguientes efectos: a) las citocinas pueden inducirse unas a otras; b) una citocina puede modular el receptor de otra, y c) pueden tener efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos entre sí.

Existen receptores específicos para las citocinas en las membranas plasmáticas de las células blanco, que secundariamente activan mecanismos intracelulares que provocan alteraciones en la transcripción y producción de pro-

Tabla 11-1. Clasificación funcional de las citocinas

Factores estimulantes de colonias (CSF)	GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) IL-3 (interleuquina 3) Eritropoyetina
Factores de diferenciación y crecimiento	PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) TGF-β (factor transformante de crecimiento β)
Citocinas inmunorreguladoras	IFN-γ (interferón γ) IL (interleuquina) 2, 4, 5, 7 y 9-16
Citocinas proinflamatorias	TNF-α (factor α de necrosis tumoral) IL-1 (interleuquina 1) IL-6 (interleuquina 6) IL-8 (interleuquina 8)

teínas. De esta manera, las citocinas actúan como moléculas mediadoras en los procesos biológicos normales.

Algunas de las funciones de las citocinas son la diferenciación y crecimiento de las células mesenquimáticas, linfoides y hematopoyéticas, y la integración de los mecanismos de defensa del huésped.

El modo de acción de las citocinas es múltiple, superpuesto y sinérgico, pero a su vez se caracteriza por ser un sistema autorregulado. Una acción no regulada o una producción inapropiada de algunas de ellas pueden acarrear consecuencias patofisiológicas. Intentando resumir y de esta manera introducir al estudiante en este tema tan complejo, se expone en la tabla 11-1 una clasificación funcional de las citocinas, mencionando algunos ejemplos.

La biología de las citocinas está en constante evolución. Se descubren nuevas moléculas y se encuentran propiedades no reconocidas previamente en las ya identificadas. Si bien las citocinas no causan por sí enfermedades, su producción aumentada, o no regulada, puede tener consecuencias indeseadas para el organismo.

RESPUESTA MEDIADA POR LOS LT

⑭

Los linfocitos T (LT) desempeñan un rol fundamental en la respuesta inmunitaria específica dirigida a antígenos de naturaleza proteica. Las células T reconocen como antígenos sólo a péptidos que derivan de las proteínas inmunogénicas. Al mismo tiempo, para que este reconocimiento se lleve a cabo, estos pequeños fragmentos deben ir acoplados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie celular de las células que cumplen la función de presentadores de antígenos. Los péptidos que provienen de proteínas extracelulares (antígenos exógenos) se asocian a las moléculas de histocompatibilidad clase II y son reconocidos por LT que expresan en su superficie la molécula de diferenciación leucocitaria CD4 (LT CD4+), cuya función usualmente es de *colaboración o ayuda (LT cooperadores)*. Estos linfocitos se requieren para inducir la respuesta inmune celular y humoral, y constituyen la vía más efectiva para la eliminación de patógenos extracelulares. En contraste, los péptidos que se asocian a las moléculas de histocompatibilidad clase I provienen de proteínas que se sintetizan en el interior de la célula (antígenos endógenos), y este complejo será presentado a LT que sean CD8+, cuya actividad principal es *citotóxica/supresora*. Estos LT CD8+ proveen el mejor mecanismo de defensa contra los microorganismos intracelulares.

Los LT poseen en su superficie una estructura de reconocimiento (diferente de la de los LB) que lleva el nombre de *receptor T*. Estos receptores reconocen en la superficie de las células denominadas *células presentadoras de antígenos* (APC) al péptido antigénico acarreado por las moléculas del MHC tanto de clase I como de clase II. La exposición del complejo *péptido-moléculas del MHC*, de manera tal que sea reconocido por los LT, se denomina *presentación antigénica*. Para el reconocimiento se requieren, además, otras moléculas llamadas *accesorias*, que van a estabilizar la unión entre el LT que reconoce y la APC que presenta, y que también envían señales de activación al interior del LT.

Características de los antígenos en la respuesta T. Los determinantes antigénicos que activan a los LT y a los LB difieren en distintos aspectos, como por ejemplo: a) la respuesta inmune mediada por los LT sólo es inducida por antígenos proteicos, en tanto que la respuesta humoral (LB) puede ser generada tanto por determinantes antigénicos de naturaleza proteica como no proteica (ácidos nucleicos, lipopolisacáridos, etc.); b) los LT sólo reconocen a péptidos lineales (secuencias de hasta 15 aminoácidos primarios); en cambio, los LB pueden ser estimulados tanto por epitopos conformacionales, presentes en las proteínas en su estado nativo, como también por otros que resultan de la desnaturalización o proteólisis de éstas; c) los LT reconocen y responden a los péptidos extraños cuando van acoplados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie de otra célula; no así los LB y los anticuerpos, que pueden unirse tanto a antígenos solubles presentes en los fluidos como a los que se hallan en la superficie de alguna célula.

Células presentadoras de antígenos (APC). Todas las células que posean la capacidad de endocitar antígenos y que además puedan expresar en su superficie las moléculas de histocompatibilidad clase II están capacitadas para ejercer el rol de células presentadoras de antígenos (APC) a los LT cooperadores (LT CD4+). Los antígenos extracelulares son incorporados al interior de la célula para ser transformados en pequeños péptidos (por la vía exógena de procesamiento de antígenos) que se acoplan a las moléculas de MHC clase II recién sintetizadas y son transportados a la superficie celular para "ser presentados" a los LT CD4+. Las células principalmente encargadas de ejercer esta función son los macrófagos, los LB, las células dendríticas, las células de Langerhans de la piel y las células endoteliales, cuyas características han sido mencionadas previamente en este capítulo.

En contraste, las moléculas de MHC de clase I se expresan en la membrana de todas las células nucleadas del organismo y todas tienen la capacidad de procesar a los antígenos por la vía endógena, de modo que por esta razón pueden ejercer el rol de APC. Los antígenos proteicos se sintetizan en el interior de la célula (por ejemplo, proteínas virales, antígenos tumorales, etc.) y son procesados para ser convertidos en péptidos pequeños que se acoplan a moléculas de MHC de clase I y se dirigen a la superficie celular para ser presentados a los LT CD8+.

Restricción HLA. Durante el proceso de maduración tímica, las células precursoras de los LT (timocitos) son seleccionadas positivamente cuando su receptor T tiene la capacidad de reconocer con alta afinidad a las moléculas de histocompatibilidad del propio organismo. Para que los LT respondan inmunológicamente, deben presentarse simultáneamente, en la superficie de las APC, el péptido antigénico y las moléculas de histocompatibilidad que ellas porten. Estas moléculas de MHC deben ser reconocidas como propias por los LT. A este fenómeno se lo denomina *restricción por HLA*. En una situación normal, las células T sólo están expuestas a células del propio organismo y esta restricción parece ser fisiológicamente irrelevante, mientras que adquiere importancia en ciertas situaciones, por ejemplo, en el trasplante de órganos o tejidos.

Receptor T. En la mayoría de los LT, el receptor para el complejo péptido-moléculas del MHC es un heterodímero, ya que está constituido por dos cadenas polipeptídicas distintas entre sí (hetero-), llamadas alfa y beta (αβ), que están unidas por puentes disulfuro (dímero).

Estas proteínas de membrana integran la llamada *superfamilia de las inmunoglobulinas* debido a que su estructura guarda gran homología con la de las inmunoglobulinas.

Están constituidas por un dominio variable que comienza en el extremo aminoterminal de la cadena, seguido por una región constante próxima a la membrana del linfocito. Ambos dominios poseen puentes disulfuro intracatenarios. La cadena continúa con un segmento hidrófobo en el interior de la membrana (transmembrana) y posteriormente un residuo intracitoplasmático de unos 5 a 12 aminoácidos. Ambas cadenas están glicosiladas, así como también unidas en forma covalente a través de puentes disulfuro entre cisteínas localizadas próximas a la membrana plasmática. La especificidad del receptor T se origina en conjunto entre las regiones variables de la cadena α y de la β; ambos dominios se orientan en el espacio de manera tal que generan juntos el sitio de reconocimiento específico del receptor del LT (fig. 11-5).

El receptor T(αβ) está presente en la mayoría de los LT de sangre periférica y también en los LT que habitan en el bazo y los ganglios linfáticos. Su función es reconocer a las moléculas de histocompatibilidad de clase I o II junto al péptido antigénico ubicado en el sitio de presentación. Existe una pequeña población de LT que no portan el receptor T(αβ) sino otro heterodímero cuyas cadenas se denominan gamma y delta (γδ). El porcentaje de estos linfocitos es menor del 10% en sangre periférica y menor del 1% en ganglios y bazo; en cambio, son abundantes en el epitelio intestinal, genital, la piel y el líquido sinovial. La función de estos LT γδ aún no se conoce plenamente; se piensa que constituyen la primera barrera de defensa frente a enterotoxinas, proteínas de estrés térmico, etc. La mayoría de estos linfocitos T no expresan en la superficie las moléculas CD4 ni CD8.

Ambos tipos de receptores están estrechamente asociados, en la membrana de los LT, a un complejo de cinco cadenas polipeptídicas denominado CD3. Este conjunto de proteínas es indispensable para que las cadenas del receptor T sean transportadas desde el citoplasma donde se originan a la superficie celular, y también para que puedan ser enviadas al interior de la célula las señales de activación que se generan cuando el receptor T reconoce al conjunto péptido-molécula de histocompatibilidad.

El complejo molecular CD3 está constituido por tres monómeros llamados gamma (γ), delta (δ) y épsilon (ε) y un dímero de dos cadenas iguales llamadas zeta (ζ). No debe confundirse a estas proteínas con las que integran el receptor T propiamente dicho (fig. 11-5).

Moléculas accesorias. Los LT expresan en su superficie otra serie de proteínas integrales de la membrana que reciben el nombre de *moléculas accesorias*, que participan tanto en el reconocimiento del antígeno como en la activación de los LT. Se trata de moléculas de estructura no polimórfica ya que son idénticas en todos los LT de los individuos de una determinada especie. Se unen específicamente a otras moléculas (llamadas ligandos) que se localizan en la superficie de las células presentadoras de antígenos o en las células blanco. Estas asociaciones específicas incrementan la adhesión entre las células que interactúan, de manera tal que el encuentro entre el receptor T y el complejo péptido-moléculas del MHC se logra con mayor eficiencia.

Dentro de este grupo de moléculas podemos mencionar: a) las glicoproteínas CD4 (representan el 65 al 75% de los LT periféricos) y CD8 (25 a 35% de LT restantes), que reconocen las regiones no polimórficas de las moléculas

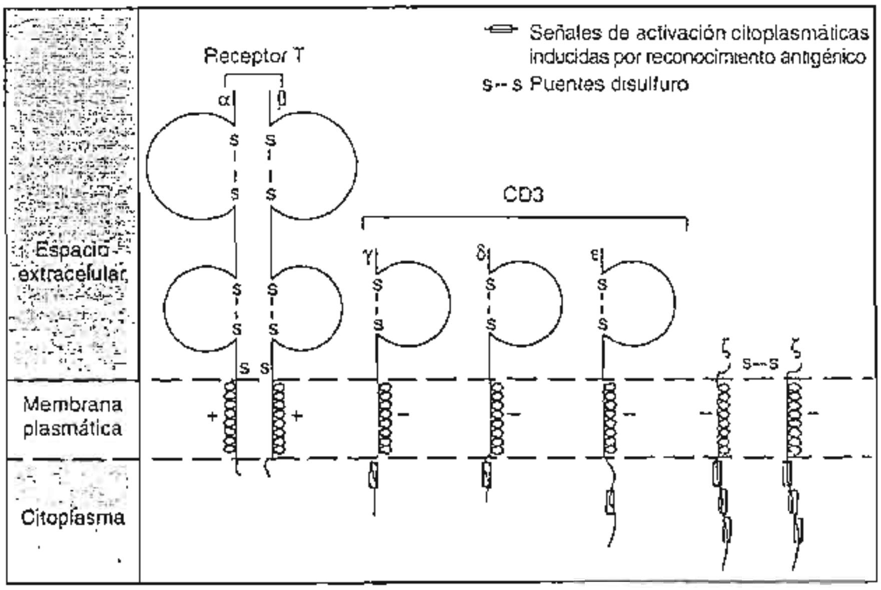


Fig. 11-5. Esquema del complejo CD3 y del receptor T(αβ) en la superficie de la célula T. (Según Abbas y col.)

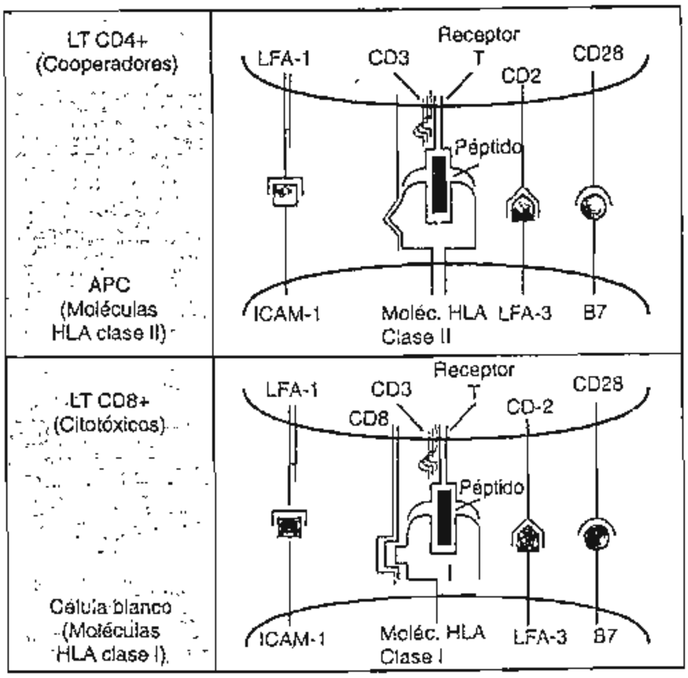


Fig. 11-6. Moléculas en la superficie de las células T y sus ligandos en la célula presentadora de antígenos (*APC*). (Según Abbas y col.)

HLA de clase II y I, respectivamente; b) las moléculas CD2 y LFA-1 en la superficie de los LT, que interactúan con los ligandos LFA-3 (CD58) e ICAM-1 (CD54), que se expresan respectivamente en la APC o en la célula blanco; c) la molécula CD28 en la superficie de los LT, que se une a su ligando B7 en la superficie de la APC o de la célula blanco (fig. 11-6). La señal que se origina a través de esta unión es necesaria para la activación de los LT ya que, de no producirse, el LT se vuelve anérgico (o sea, temporariamente no respondedor o tolerante) o muere por apoptosis.

Activación de los LT

Luego del reconocimiento específico entre el antígeno presentado por la APC y el LT virgen se generan señales a nivel de la membrana del LT que producen su "activación", de manera tal que pasa de un estado celular de reposo a otro activo. Las células comienzan a dividirse y se expande el clon activado (proliferación); este proceso finaliza cuando las células se diferencian en células efectoras, o sea, en *LT cooperadores* (CD4+) o en *LT citotóxicos* (CD8+). Algunas de las células de esta progenie se convierten en *LT de memoria* específicos, los cuales, frente a una nueva exposición al mismo antígeno, inician de inmediato la respuesta inmune.

La proliferación de los LT es un mecanismo autocrino, ya que los mismos LT que responden secretan citocinas, que promueven tanto su crecimiento como la expresión en su superficie de receptores para ellas. En la mayoría de los LT, la citocina encargada de enviar las señales necesarias para que el LT inicie su división es la interleuquina 2 (IL-2). La magnitud de la proliferación clonal la determina la concentración local de IL-2 y, al mismo tiempo, el proceso sólo persiste mientras se exprese el receptor para la IL-2 en la superficie de las células activadas. De esta manera se asegura la especificidad de la proliferación, ya que el receptor para la IL-2 se expresa solamente cuando existió activación antigénica previa.

Activación de los LB

Los LB salen de la médula ósea maduros, vírgenes y con su receptor en la membrana. Circulan en estado de reposo, o sea que no se dividen; tienen una vida media de pocas semanas, al término de las cuales mueren si no fueron previamente activados. Cuando el receptor del LB se une a un epitopo antigénico con el que tiene afinidad, la célula se activa y luego se diferencia en plasmocito. Estos producen y secretan en cantidad anticuerpos específicos que tienen la misma especificidad de la inmunoglobulina M que actuó como receptor de la célula B.

Colaboración T-B. La primera señal que necesita el LB para ser activado es la unión entre su receptor de superficie y el determinante antigénico. Además debe recibir otras señales que en este caso son proporcionadas por el LT CD4+ activado.

La mayoría de los antígenos pertenecen al grupo denominado *antígenos T-dependientes*, o sea que el LB necesita de la ayuda de los LT CD4+ para producir y secretar los anticuerpos; esto se conoce como *colaboración T-B*. Por el contrario, los *antígenos T-independientes*, que son poco frecuentes, son capaces de activar a los LB sin colaboración de los LT. Este es el caso, por ejemplo, de los lipopolisacáridos bacterianos, que son moléculas grandes con determinantes antigénicos idénticos y repetidos en su estructura de manera tal que, al unirse a varias inmunoglobulinas (receptores) al mismo tiempo, éstas se entrelazan y se produce la señal que necesita el LB para activarse.

El complejo que se origina por la unión del anticuerpo de superficie de los LB con el antígeno es endocitado para ser luego procesado a péptidos. Estos se acoplan en el citoplasma a las moléculas del MHC de clase II y juntos se dirigen a la superficie de las células para ser presentados a los LT CD4+. Hay que tener en cuenta que de un antígeno original son varios los péptidos que se producen, de ahí que las moléculas de HLA de clase II conduzcan a diversos péptidos hacia la superficie celular. El procesamiento y presentación antigénica lleva de 1 a 6 horas y se repite aproximadamente durante 24 horas; en este lapso se siguen produciendo y expresando en la superficie del LB las moléculas de anticuerpo que utiliza como receptor; de esta manera, la célula continúa captando antígeno del medio extracelular.

Al menos uno de todos los complejos péptido-moléculas del MHC clase II que se presentan en la superficie del LB debe ser reconocido por un clon de LT CD4+ que haya sido previamente activado por el mismo epitopo, presentado, en este caso, por otra APC, como por ejemplo un macrófago u otro LB. A partir de este reconocimiento, el clon de LT CD4+ libera citocinas que inducen a las células B a proliferar y a diferenciarse en células plasmáticas.

La primera citocina de origen T que actúa es la IL-4, la que promueve el pasaje del estado de reposo (G_0 del ciclo celular) al activado (G_1); así, la célula B aumenta de tamaño, se incrementa en su citoplasma el nivel de mRNA y posteriormente aumenta la síntesis de DNA. Estos hechos se acompañan de una expresión significativa en la superficie de la célula B tanto de receptores para la IL-1, la IL-2, la IL-4 y la IL-6 como de moléculas del MHC de clase II. Luego, la IL-2 y la IL-4 de origen T, junto a la IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) liberados por los macrófagos, hacen que la célula B prolifere, o sea, que pase del estado G_1 al S del ciclo celular. Por último, por acción de la IL-2 y la IL-6, algunas de las células B del clon que se expandió se diferencian en células plasmáticas, que producen y secretan anticuerpos cuya especificidad es idéntica a la del receptor del LB que se activó. Las células restantes se diferencian en células B de memoria.

APOPTOSIS Y AUTOINMUNIDAD

La apoptosis es un *mecanismo fisiológico de muerte celular*, destinado a eliminar las células dañadas o que no son necesarias. Ello significa que la célula participa en su propia muerte a través de la activación de un programa genético. Las diferencias más importantes con la *necrosis* son morfológicas y funcionales, ya que las células apoptóticas disminuyen su tamaño nuclear con condensación de la cromatina y preservan las organelas así como la membrana celular, hasta que finalmente el cuerpo celular apoptótico es removido y degradado por fagocitosis sin que se haya inducido una respuesta inflamatoria. De este modo, en condiciones fisiológicas los constituyentes celulares no son liberados y por ello no pueden activar células inmunocompetentes. Sin embargo, en teoría, una tasa incrementada de apoptosis podría conducir a una excesiva cantidad de fagocitos que han ingerido cuerpos celulares apoptóticos. De esta manera, algunos constituyentes intracelulares, tales como fragmentos apoptóticos de DNA, serían presentados a células inmunocompetentes y reconocidos por ellas como antígenos no propios, lo que lleva a la formación de *anticuerpos*.

La rápida fagocitosis de las células apoptóticas hace que su vida media en un tejido sea de alrededor de una hora, lo cual hace difícil el estudio de este fenómeno utilizando técnicas histológicas habituales. En los últimos años se han realizado investigaciones profundas de la apoptosis, sobre todo para el estudio de la etiología de las *enfermedades autoinmunes*.

Existen una serie de procesos fisiológicos en los cuales la apoptosis desempeña un papel importante. Las alteraciones de la tasa de apoptosis pueden causar enfermedades caracterizadas por aumento o disminución del número de células. Como se ha demostrado en los últimos años, habría genes que regularían la apoptosis; entre ellos se encuentran los que codifican los receptores de membrana (Fas) y muchos otros. La pérdida de la función de genes que inducen apoptosis o el aumento de la expresión de determinados genes que previenen este fenómeno puede culminar en enfermedades que se caracterizan por el exceso de células, como neoplasias, o en enfermedades autoinmunes, en las que está aumentado el número de linfocitos autorreactivos. También se ha implicado a la apoptosis en la pérdida neuronal de las enfermedades neurodegenerativas y en la destrucción de los linfocitos T en la infección por HIV.

Regulación de la respuesta inmune. En algunas enfermedades autoinmunes estudiadas experimentalmente, como en ratones transgénicos que presentan un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico y que desarrollan una glomerulonefritis proliferativa, se ha demostrado un defecto genético en la expresión del receptor de inducción de apoptosis. Este es un ejemplo del papel fundamental que tiene la muerte celular programada para el control de la respuesta inmune.

Regulación del número de células inflamatorias. Se ha considerado que la apoptosis, a diferencia de la necrosis, no genera inflamación aguda, debido a que los restos celulares son rápidamente fagocitados sin que liberen moléculas proinflamatorias. Sin embargo, existen cada vez mayores evidencias de que la apoptosis se asocia a una infiltración de células mononucleares. En efecto, se ha observado una infiltración de macrófagos en tejidos donde existe apoptosis y no necrosis, como el desarrollo embrionario renal u ocular y la atrofia renal tubular crónica posisquémica. A favor de estas hipótesis, datos recientes procedentes de ratones transgénicos carentes de determinada subpoblación de macrófagos sugieren que éstos son necesarios para que ocurra apoptosis durante el desarrollo del ojo. Podrían existir, además, mecanismos de reclutamiento de leucocitos específicos de apoptosis. Así, se conocen determinadas enzimas, como la enzima convertidora de la interleuquina 1β, que además de inducir apoptosis es necesaria para la secreción de la citocina proinflamatoria IL-1β y favorece la secreción de otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1α. Por otra parte, los cuerpos apoptóticos causan una serie de cambios sugerentes de activación.

Autoinmunidad. Se conocen muchas patologías en las cuales se produce un ataque inmunológico a los componentes del propio organismo sin causa aparente. Los mecanismos de daño tisular pueden ser: citotoxicidad mediada por anticuerpos y complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), depósitos de complejos inmunes con activación del complemento, bloqueo o estimulación de receptores mediados por anticuerpos y citotoxicidad por linfocitos T. En muchas situaciones, son varios los mecanismos que actúan simultáneamente.

Algunas patologías se caracterizan por exhibir un ataque específico contra un órgano, por ejemplo, la tiroides (tiroiditis de Hashimoto), el factor intrínseco de la mucosa gástrica (anemia perniciosa), entre otros. Otras son más generalizadas, como el lupus eritematoso sistémico y distintas colagenopatías, cuyos mecanismos se basan en el reconocimiento de antígenos de amplia distribución y la formación de complejos inmunes que se depositan en piel, riñón y articulaciones.

En todas estas patologías existe un fuerte componente hereditario, sobre todo ligado a determinados alelos del sistema HLA.

INMUNIDAD NOCIVA. HIPERSENSIBILIDAD

Anafilaxia. Con el andar del tiempo se comprobó que el concepto "defensivo" de inmunidad no se ajustaba enteramente a la realidad, ya que Richet y Portier demostraron que la inoculación reiterada en perros de extractos de anémonas marinas, en dosis no letales, que actuaban como antígenos, provocaba en un momento dado una serie de trastornos por la formación de anticuerpos específicos, que muchas veces causaban la muerte de los animales. Este tipo de inmunidad dejaba de ser *defensiva* para ser francamente *nociva*, y la llamaron *anafilaxia* ("protección en contra").

Para aclarar estos conceptos, Gell y Coomb hicieron una clasificación práctica y útil de los fenómenos de hipersensibilidad y alergia:

Tipo I	Hipersensibilidad del tipo anafilaxia o alergia inmediata
Tipo II	Hipersensibilidad citotóxica
Tipo III	Hipersensibilidad por complejos inmunes
Tipo IV	Hipersensibilidad mediada por células (tipo tardío)

Tipo I. El anticuerpo IgE se fija por su fragmento Fc a su receptor específico en la membrana de los basófilos y mastocitos tisulares. Los epitopos antigénicos (alergenos) se unen posteriormente a los sitios de combinación de la IgE (segmento $F(ab')_2$), se produce el entrelazamiento de estas inmunoglobulinas en la superficie celular y las células se activan. Como consecuencia se liberan al medio extracelular las aminas vasoactivas (serotonina, histamina, etc.) elaboradas y acumuladas en los gránulos de los basófilos y mastocitos.

Estas sustancias actúan farmacológicamente produciendo la contracción de los músculos lisos (bronquios, vasos) y aumentando la permeabilidad de los capilares, lo que da lugar a la salida de plasma y a la formación consecutiva de edema en el territorio afectado. Estos fenómenos, provocados por la acción farmacológica de las sustancias ya mencionadas, determinan los síntomas clínicos de la anafilaxia y de los síndromes alérgicos (hipotensión, colapso circulatorio, edema, urticaria, asma, etc.) tanto a nivel experimental como en patología humana.

Tipo II. Este tipo de hipersensibilidad es mediada por anticuerpos que reconocen y se unen a epitopos que se localizan tanto en la superficie de células (por ejemplo, glóbulos rojos) como en estructuras tisulares (por ejemplo, membrana basal glomerular, pulmonar, etc.). La formación de estos complejos Ag-Ac produce daño, ya que genera la activación del complemento, así como también el ataque por parte de células citotóxicas que tienen receptores para la porción Fc del anticuerpo. Uno de los ejemplos más conocidos es la lisis de los eritrocitos por transfusiones sanguíneas de grupos incompatibles. Cuando los glóbulos rojos de un dador del grupo A (del sistema ABO), con un antígeno A genéticamente controlado en la membrana de sus hematíes, son transfundidos terapéuticamente por error a un receptor del grupo B con anticuerpos (aglutininas) circulantes anti-A, se produce un fenómeno de incompatibilidad sanguínea similar a la anafilaxia.

Tipo III. Se desencadena por el depósito de complejos inmunes en diversos tejidos, con la consiguiente activación del complemento, formación de anafilatoxinas, activación de los mastocitos, plaquetas y atracción de los polimorfonucleares que provocan el daño. Un ejemplo clásico de este tipo de hipersensibilidad es la reacción de Arthus, que se desarrolla a partir de inyecciones en conejos, repetidas cada 8 días, de suero de caballo. Se produce una intensa inflamación local con edema, hemorragia y necrosis por la formación de complejos Ag-Ac en el interior de pequeños vasos, los cuales precipitan y fijan complemento por la Fc de la Ig del complejo. De esta manera se activa el complemento por la vía clásica y se desarrolla un intenso quimiotactismo sobre los leucocitos polimorfonucleares que fagocitan los complejos Ag-Ac-C. Como consecuencia, los neutrófilos liberan enzimas proteolíticas que destruyen la pared vascular, con el edema y la necrosis consiguientes. La secuencia de reacciones descrita se exterioriza a las 3 horas y alcanza su máximo alrededor de las 10 horas. La enfermedad del suero es otro ejemplo de este tipo de hipersensibilidad, en la cual se producen trastornos inflamatorios en diversos órganos como consecuencia de una administración masiva de proteínas heterólogas (por ejemplo, sueros antitoxinas producidos en caballos u otras especies).

Tipo IV. En este tipo de hipersensibilidad se incluyen todas las reacciones mediadas por los LT activados y por sus productos solubles. Su conocimiento inicial se basó en el estudio de la respuesta cutánea a una serie de microorganismos infecciosos o a sus antígenos. La intradermorreacción tuberculínica (PPD) en un individuo previamente sensibilizado al *Mycobacterium tuberculosis* produce en el sitio de inyección una induración rojiza que aparece luego de 48 horas; por tal motivo, a este tipo de hipersensibilidad se lo denomina tardía o retardada. La reacción es el resultado de la activación de los LT CD4+ inmunes ante la reexposición al antígeno. Las células de Langerhans y los macrófagos procesan el antígeno y posteriormente presentan los péptidos antigénicos junto a las moléculas del MHC de clase II a los LT CD4+ de memoria. Estos reconocen el antígeno, se activan y liberan citocinas, las cuales producen como efecto global una gran afluencia de LT y macrófagos al sitio de reacción, siendo estos últimos los principales responsables del daño inflamatorio.

BIBLIOGRAFIA

Abbas, A. K.; Lichtman, A. H. and Pober, J. S.: Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. W. B. Saunders Co., 1994.

Fainboim, L. y Satz, M. L.: Introducción a la Inmunología Humana, 3ra. ed., 1995.

Janeway, C. A. and Travers, P.: Immunobiology. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1996.

Lachman, P. J. and Peters, D. K.: Clinical Aspects of Immunology. 4th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1982.

Roitt, I.; Brostoff, J. and Male, D.: Immunology. 4th ed. C. V. Mosby, 1996.

Schoenfeld, Y. and Schwartz, R. S.: Immunology and genetic factors in autoimmune diseases. New Engl. J. Med. 311:1019, 1984.

SECCION III – SISTEMA DIGESTIVO

12

Funciones del sistema digestivo y control de la alimentación

Emilio A. Rodríguez Garay

www.el12cirujano.blogspot.com

En condiciones fisiológicas, la ingestión de alimentos representa un acto voluntario cuya frecuencia y duración, así como también la naturaleza y el volumen del material incorporado, dependen del hábito alimentario, en el cual intervienen factores sociales, ambientales, ocupacionales y también raciales.

El deseo de incorporar alimentos, asociado con la sensación placentera que ello produce, se denomina *apetito.* Cuando existe una disminución de las reservas nutricionales, dicho deseo se torna en una necesidad que se denomina *hambre.*

La alimentación produce la desaparición del deseo o de la necesidad de incorporar alimentos, estado que se denomina *saciedad.*

En ciertas circunstancias patológicas en el hombre, o en determinadas condiciones experimentales en animales de laboratorio, puede producirse una supresión del deseo (o de la necesidad) de incorporar alimentos, o de la saciedad. Ello conduce a una falta de alimentación en el primer caso (afagia) o a la sobrealimentación incontrolada en el segundo (hiperfagia).

Funciones del sistema digestivo. Para responder a las demandas alimentarias, el sistema digestivo del hombre y de otras especies posee una estructura adecuada para que los alimentos puedan ser incorporados, desmenuzados y trasladados a zonas más distales del tracto gastrointestinal, donde se ponen en contacto con las secreciones que se vuelcan en la luz de éste. Ello permite que los alimentos sean reducidos a formas químicas apropiadas para su pasaje a la sangre y su distribución en los distintos tejidos por la circulación. El excedente no utilizado es eliminado con las heces como productos de desecho. El procesamiento de los alimentos, si bien es complejo, está muy bien sincronizado mediante la coordinación y regulación de funciones motoras, secretoras, digestivas y absortivas (véanse caps. 13 a 15).

Comportamiento alimentario. El organismo humano y de distintas especies animales pierde continuamente energía en contacto con el medio ambiente, principalmente en forma de calor. Por tanto, un consumo adecuado de alimentos proporciona el aporte energético necesario para que se mantenga el balance térmico del organismo.

El *comportamiento alimentario* de los animales determina su *hábito alimentario,* el cual depende de factores ecológicos, de la disponibilidad de alimentos específicos y de la actividad de las distintas especies. Existen especies de hábitos diurnos y otras de hábitos nocturnos, especies hibernantes que atraviesan por largos períodos de ayuno, especies migratorias en las cuales la duración del viaje y la frecuencia de la alimentación están determinadas por las reservas nutritivas, etc. En los roedores, animales muy utilizados con fines experimentales en fisiología, del 60 al 80% de la alimentación tiene lugar durante la noche; si se revierte experimentalmente el ciclo luz-oscuridad, también se produce una reversión del hábito alimentario.

La figura 12-1 representa la reproducibilidad del comportamiento alimentario observado en ratas durante días sucesivos.

Factores que determinan el comportamiento alimentario. Uno de los componentes más importantes del comportamiento alimentario es el acto de la *ingestión* de los alimentos, el cual está determinado en forma congénita, como ocurre con el reflejo de la succión, que es activo en los mamíferos desde el nacimiento.

El comportamiento alimentario está condicionado por la *calidad de los alimentos* y por la existencia de *requerimientos específicos.*

a) *Calidad de los alimentos.* La calidad de las sustancias alimenticias es importante porque origina *estímulos*

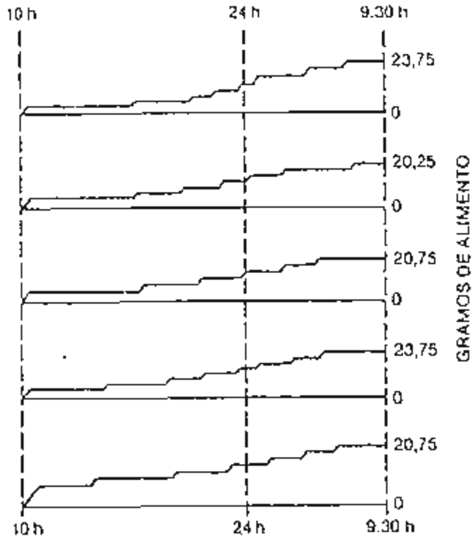


Fig. 12-1. Incorporación acumulativa de alimento observada en ratas durante 5 días sucesivos. Los gráficos muestran la repetitividad del comportamiento con predominio de las ingestas durante las horas de la noche. Los animales recibieron alimento *ad libitum* desde las 10 de la mañana hasta las 9:30 de la mañana siguiente. (Adaptada de Le Magnen, H.: Handbook of Physiology, sect. 6: Alimentary canal. Washington, D.C., 1967, p. 13.)

sensoriales que son transmitidos por vías aferentes visuales, orofaríngeas, esofágicas y gástricas. Además, las *propiedades nutritivas* de los alimentos generan cambios sistémicos que son detectados por centros nerviosos especializados. Las *propiedades sensoriales* de los alimentos hacen, por otra parte, que sustancias dulces o saladas sean aceptadas independientemente de su valor nutritivo o que sustancias amargas sean rechazadas. Sin embargo, se ha podido comprobar que, al reiterarse, la sensación gustativa sufre una disminución y origina una condición denominada *adaptación gustatoria*, la cual depende de factores periféricos y centrales.

El *valor calórico* es un factor de importancia como determinante de la ingestión de alimentos. En la figura 12-2 se representa el comportamiento alimentario de ratas con acceso a soluciones de sacarosa o de sacarina: mientras que las primeras son ingeridas en un volumen cada vez mayor, con las segundas, luego de un aumento inicial, ocurre el fenómeno inverso.

En los últimos años se ha establecido una polémica acerca del efecto beneficioso de los edulcorantes sobre el control del apetito y del peso corporal en el ser humano. Así, se ha sugerido que la ingestión de dichas sustancias sin calorías disminuye la apetencia por el sabor dulce, pero que en cambio aumenta la motivación por el consumo de alimentos. No obstante, en la actualidad esta suposición no puede ser confirmada por la falta de experimentos de larga duración.

Así como el sabor de los alimentos, actuando sobre receptores gustativos, origina señales que llegan a los centros nerviosos, existen también receptores gastrointestinales que son sensibles a variaciones del *volumen* y de la *osmolaridad*, y que proporcionan información a los centros mencionados a través de vías sensitivas aferentes (véase cap. 13).

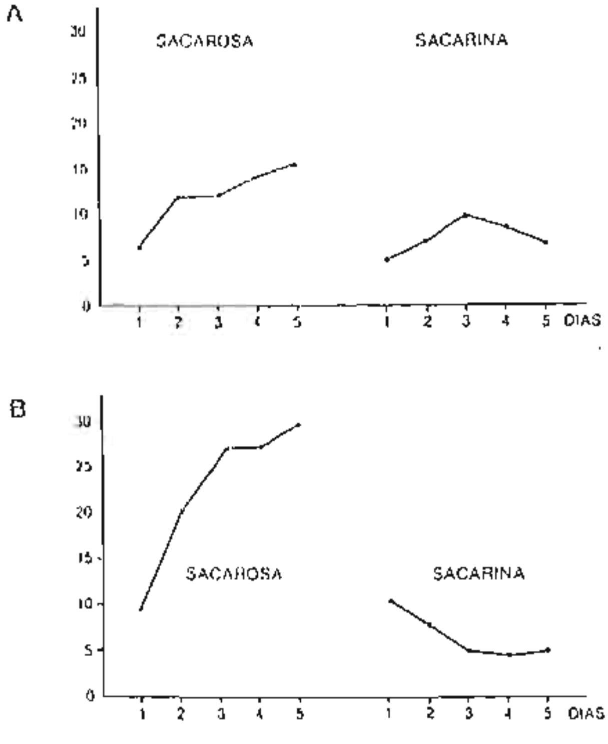


Fig. 12-2. Ingestión diaria de soluciones de sacarosa o de sacarina en ratas en ayuno. La ingesta fue medida durante 3 horas en 5 días sucesivos. *A*. Ingesta durante los primeros 30 minutos. *B*. Ingesta durante los 150 minutos siguientes. (Adaptada de Le Magnen, J.: Handbook of Physiology, sect. 6: Alimentary canal. Washington. D.C., 1967, p. 24.)

b) *Requerimientos específicos.* Se ha podido comprobar la existencia de hábitos selectivos y también de apetitos específicos.

Los *hábitos selectivos* han sido demostrados en distintas especies animales, en las cuales el valor calórico y los requerimientos energéticos determinan la selección de los alimentos más adecuados para el mantenimiento o el crecimiento. Dicha capacidad selectiva se ha verificado en ratas para hidratos de carbono y grasas, aunque estos animales son incapaces de seleccionar dietas por su contenido proteico.

Los *apetitos específicos* son motivados por una determinada carencia nutricional. Un ejemplo claro es la preferencia por soluciones salinas comprobada en ratas con depleción de NaCl. Para estos estudios se utilizaron distintos modelos experimentales como la adrenalectomía, la dieta asódica o la producción de hipovolemia. También se ha observado un apetito aumentado por la sal en ratas durante la preñez o la lactancia. De modo similar, el apetito por el sodio pudo ser estimulado por el estrés en distintos modelos animales; particularmente en ratas, se han obtenido evidencias de que el apetito aumentado por el sodio durante el estrés requiere la intervención del sistema nervioso simpático. Se ha podido comprobar, además, que la variación de las concentraciones de sodio en el líquido cefalorraquídeo constituye un estímulo capaz de modificar el apetito por este elemento. Finalmente, las ratas genéticamente hipertensas poseen más apetito por el sodio que las ratas normotensas, lo cual proporciona un interesante modelo experimental para estos estudios.

Regulación de la incorporación de alimentos. Se ha comprobado en numerosas especies que, una vez completada la etapa del crecimiento, el peso corporal es relativamente constante como consecuencia de la regulación de la alimentación necesaria para el mantenimiento de la homeostasis. En dicha regulación, resulta de primordial importancia la periodicidad de la conducta alimentaria.

Periodicidad prandial. La incorporación de alimentos y su supresión determinan la *periodicidad prandial*, la cual se produce por la alternancia de las sensaciones de hambre y saciedad originada por la utilización de metabolitos por las células y las consiguientes variaciones de las reservas nutricionales del organismo.

En el hombre, el intervalo entre las ingestas está habitualmente sujeto a factores ambientales. En animales de laboratorio alimentados *ad libitum*, la frecuencia de las ingestas está determinada por la *cantidad* y la *calidad* de la dieta. En los roedores que, como ya se ha dicho, poseen un hábito nocturno, éste se encuentra particularmente relacionado con la mayor actividad motora y muscular durante la noche, y por ende con un mayor requerimiento energético.

Se ha comprobado además, en ratas, que a una mayor cantidad de comida ingerida sucede una mayor duración del intervalo posprandial y no una menor cantidad de la comida siguiente. Por tanto, se puede suponer que la cantidad de la ingesta *no es influida* por el estado de saciedad precedente.

En el hombre resulta difícil establecer una relación entre el volumen de las comidas y los intervalos posprandiales, ya que habitualmente los horarios de las ingestas están prefijados. Sin embargo, se ha observado la existencia de esa relación en sujetos colocados en situaciones de libre comportamiento alimentario. A pesar de lo expuesto, también se ha comprobado en el hombre la tendencia a incorporar una mayor cantidad de alimento cuando se encuentra en compañía de otros, lo cual constituye un ejemplo de la denominada *facilitación social* determinada por la duración de la ingesta.

Regulación de la periodicidad de la conducta alimentaria. La periodicidad de la conducta alimentaria está determinada por el *ciclo hambre-saciedad*, que persiste durante toda la vida del individuo debido a la existencia de mecanismos de regulación.

La regulación del ciclo hambre-saciedad permite:

a) que el intercambio energético se cumpla dentro de un amplio rango de requerimientos, lo cual facilita la *adaptación* a distintas condiciones ambientales;

b) que los ingresos por la ingesta se *ajusten* al gasto energético;

c) que los errores de información o de respuesta producidos en intervalos cortos sean *compensados*, a fin de asegurar el mantenimiento de las reservas y del peso corporal.

Existen dos situaciones capaces de influir en el proceso de regulación, que son la *temperatura ambiental* y el *ejercicio*.

La exposición al frío, después de un período de inhibición de la ingesta alimentaria, produce una *estimulación* de la alimentación, mientras que la exposición al calor, sobre todo si es brusca, origina una *disminución* de la incorporación de alimentos. En los animales poiquilotermos, el aumento de la temperatura ambiental conduce contrariamente a una mayor ingesta alimentaria.

Con respecto a la actividad muscular, está comprobado que los animales sometidos a ejercicio prolongado *adaptan* la ingesta al mayor consumo energético.

Mecanismo de la regulación alimentaria. La regulación alimentaria requiere la participación de estructuras especializadas capaces de *detectar estímulos o señales* y de *elaborar respuestas* que determinan la incorporación de alimentos (hambre, apetito) o su supresión (saciedad). Por medio de técnicas experimentales apropiadas se ha podido efectuar la estimulación eléctrica de distintas áreas nerviosas en animales de laboratorio. También se ha logrado producir lesiones en las mismas áreas recurriendo a técnicas quirúrgicas, electrolíticas o neuroquímicas. Dichos estudios permitieron postular la existencia de dos áreas o centros hipotalámicos denominados de la *alimentación* y de la *saciedad*.

1. *Centro de la alimentación.* Este centro ha sido ubicado bilateralmente en el hipotálamo lateral. Las evidencias que llevaron a esta conclusión fueron las siguientes: a) la lesión electrolítica bilateral produce afagia transitoria; b) la estimulación eléctrica repetida de dicha zona produce, en varias especies animales, estimulación de la ingestión de alimentos.

2. *Centro de la saciedad.* Este centro ha sido localizado también bilateralmente, pero en el hipotálamo ventromedial. Los estímulos eléctricos aplicados sobre esta zona provocan la supresión de la ingestión alimentaria, mientras que su destrucción produce voracidad (hiperfagia) y obesidad.

Los experimentos mencionados llevaron a postular la hipótesis del *doble centro*, según la cual las vías eferentes del centro de la alimentación inducen respuestas motoras que conducen a la incorporación de alimentos. Por otra parte, este centro podría ser inhibido por estímulos nerviosos procedentes del centro de la saciedad. También se sugirió la existencia de impulsos aferentes al centro de la alimentación que podrían informar sobre la desaparición de la necesidad de incorporar alimentos y que actuarían, por lo tanto, como señal de saciedad. La supresión de dicha información permitiría poner en juego el proceso de la alimentación.

El principal inconveniente de la metodología utilizada en tales experimentos radica en el hecho de que las lesiones o estimulaciones de distintas áreas del sistema nervioso pueden también afectar a otros grupos neuronales o de axones, y por lo tanto a otras vías nerviosas. Por consiguiente, resulta necesario dejar establecidas las limitaciones de los citados procedimientos experimentales.

En los últimos años se han obtenido evidencias de la existencia, en el hipotálamo lateral, de grupos neuronales encargados tanto de discriminar sobre la necesidad de *iniciar* la alimentación como de determinar su *finalización*. En cuanto a las áreas hipotalámicas ventromediales, estarían involucradas en la regulación de algunos componentes de la masa corporal. Además, se ha comprobado la *inexistencia* de conexiones neuronales entre las áreas laterales y las ventromediales del hipotálamo. Sin embargo, es necesario aclarar que el proceso regulador del hipotálamo ventromedial puede ejercer una acción *indirecta* a través de cambios humorales capaces de actuar como estímulos sobre el hipotálamo lateral. En conclusión, puede aceptarse que existe una *interacción* entre ambas áreas hipotalámicas *sin conexión directa* entre ellas.

Señal de saciedad. La señal de saciedad se produce al finalizar una comida y ello ocurre *antes* que se complete la digestión y absorción de los alimentos. Por consiguiente, resulta de interés conocer el origen y la naturaleza de dicha señal.

Se ha podido comprobar que los alimentos poseen capacidad de inducir saciedad desde el tracto gastrointestinal a través de *vías nerviosas aferentes*. Sin embargo, el mantenimiento de la señal reguladora en animales de experimentación con desnervación gastrointestinal hace suponer la participación de *factores humorales*.

En los últimos años se ha encarado con interés creciente el estudio de las *hormonas y péptidos gastrointestinales*, de gran importancia en fisiología por su participación en numerosos y diversos mecanismos de regulación (véase cap. 19).

Se ha comprobado que la *colecistocinina* (CCK) es capaz de suprimir la ingestión de alimentos en varias especies animales, lo cual ha permitido sugerir que esta hormona puede representar una señal de saciedad o formar parte de ella. Los ácidos grasos y los aminoácidos, que actúan como potentes estímulos para la liberación de CCK por la mucosa duodenal, inhiben la incorporación de alimentos cuando son introducidos en el duodeno. Este efecto se debería a la liberación de CCK por *neuronas* posiblemente del plexo mientérico y que, actuando sobre *receptores alimentarios de CCK* (CCK-A) ubicados en las fibras musculares del píloro, transmitirían la información a través de fibras vagales aferentes (efecto *periférico* de la CCK para la inducción de saciedad). En el efecto periférico, la CCK actuaría en forma sinérgica con otras hormonas, como el *glucagón* y los *estrógenos*. Además, la CCK ha sido detectada en el tejido nervioso del cerebro y su infusión en

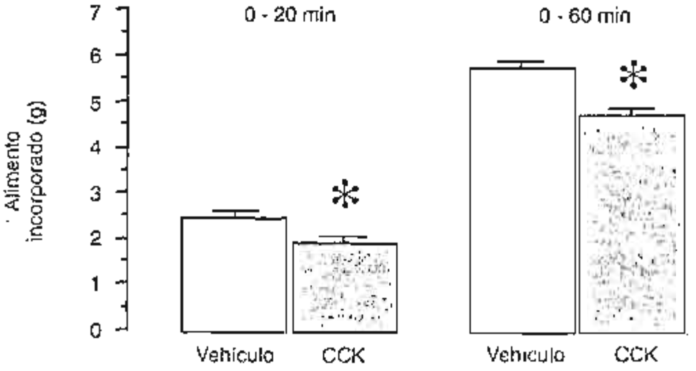


Fig. 12-3. Efecto de microinyecciones de 1 nmol de colecistocinina (CCK) o de solución salina (vehículo) sobre la incorporación acumulativa de alimento, medida 20 o 60 minutos después de la iniciación de la alimentación en ratas con 24 horas de ayuno. El asterisco indica que la diferencia entre ratas tratadas y controles es estadísticamente significativa. (Adaptada de Schick, R. R. y col. Ann. N. Y. Acad. Sci. 713:242-254, 1994.)

los ventrículos cerebrales de animales de laboratorio inhibe la incorporación de alimentos. Recientemente se ha logrado, por medio de microinyecciones, introducir CCK en el hipotálamo lateral de ratas, lo cual produjo disminuciones significativas de la ingestión de alimentos (fig. 12-3). Cuando se realizó el mismo procedimiento en el hipotálamo ventromedial, no se constataron modificaciones. Estos experimentos fueron seguidos de otros en que se efectuó la microinyección en el hipotálamo lateral de un antagonista de los *receptores cerebrales de CCK* (CCK-B), con lo cual se logró estimular la ingestión de alimentos y la duración de ésta. Estos experimentos demuestran el efecto *central* de la CCK para la inducción de saciedad. El efecto productor de saciedad de la CCK a nivel central es potenciado por la *serotonina* y la *insulina*.

Tanto el efecto periférico como el central indican que, para producir saciedad, la CCK no se comporta como un agente endocrino, sino como un *neurotransmisor*.

Por otra parte, se ha comprobado que las paredes de los ventrículos cerebrales poseen receptores que permiten detectar los niveles intraventriculares de *glucosa* y que la inyección intraventricular de *insulina* disminuye la ingestión de alimentos, lo cual está de acuerdo con su acción de potenciar los efectos de la CCK a nivel central.

Integración de los mecanismos reguladores del ciclo hambre-saciedad. Si bien no es posible determinar con precisión los mecanismos responsables, se puede sugerir una integración de los posibles procesos involucrados como se representa en la figura 12-4. El estado inicial está dado por la *sensación de hambre* detectada por el *hipotálamo lateral*, con lo cual se estimula la incorporación de alimentos. Este proceso está vinculado con el acto de *paladear* los alimentos, el cual determina su ingestión ulterior como también la cantidad de alimento ingerido. El paladeo está influido por la *naturaleza* y las *propiedades orosensoriales* de los alimentos, puesto que el hipotálamo lateral es una zona de convergencia de señales procedentes de receptores sensoriales orofaríngeos, que determina preferencias o aversiones.

Una vez ingerido el alimento, se produce su acción sobre distintos receptores del tracto gastrointestinal a partir de los cuales se transmite la información que lleva a la finalización de la ingestión alimentaria. En este mecanismo intervienen factores *nerviosos* y *hormonales*, a los cuales se agrega la acción coordinada de *neuropéptidos* a nivel central, que determinan la sensación de *saciedad*. Posteriormente, la absorción intestinal de productos de la ingesta introduce otros cambios capaces de influir sobre las neuronas hipotalámicas. En estos cambios resultan de importancia el papel de la *insulina* y las variaciones de los niveles circulantes de *glucosa*.

La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal puede estimular la liberación de insulina por vía vagal y por la acción de péptidos gastrointestinales, antes de que se produzca la absorción de los productos resultantes de la digestión.

La elevación de los niveles circulantes de la glucosa absorbida estimula en forma sostenida la liberación de insulina, cuya acción determina la captación y utilización de glucosa por las células. Como consecuencia de este proceso se produciría, al cabo de un tiempo de ayuno, una condición metabólica denominada *glucopenia*, que implicaría la disminución del aporte de glucosa a receptores centrales específicos. Esta última sería la causa determinante de la necesidad de una nueva *alimentación*.

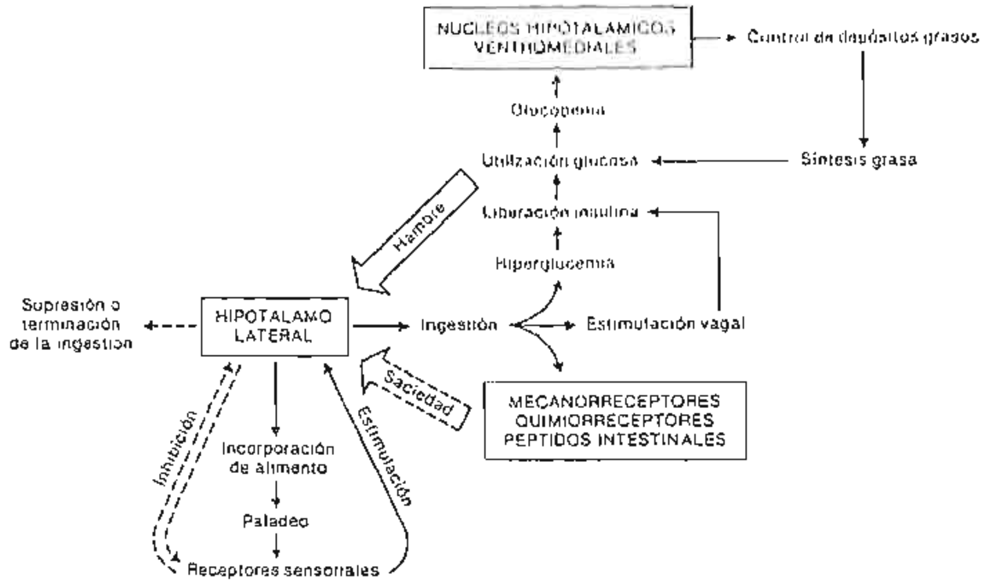


Fig. 12-4. Representación esquemática integrada de la función reguladora del ciclo hambre-saciedad. Las líneas llenas representan influencias excitatorias y las líneas entrecortadas, influencias inhibitorias.

13

Funciones motoras del sistema digestivo

Emilio A. Rodríguez Garay

www.el12cirujano.blogspot.com

Estructura del tracto digestivo. El tracto digestivo consta de una capa interior, *mucosa*, compuesta por epitelio y tejido conectivo, rodeada de una serie de *capas musculares*. En su totalidad la pared está cubierta en su parte externa por una capa de tejido conectivo, denominada *serosa*. La porción más profunda de la mucosa presenta una fina capa muscular, la *muscular de la mucosa*, mientras que el tejido conectivo por debajo de esta última se denomina *submucosa*.

En los 2 cm superiores del esófago del hombre las capas musculares están compuestas por músculo estriado y en los dos tercios inferiores por músculo liso; dichas capas están separadas por una zona de transición en la cual existen ambos tipos de fibras musculares. Las fibras musculares del estómago y del intestino están distribuidas en dos capas bien definidas de músculo liso, de las cuales la externa, *longitudinal*, se hace incompleta en el colon, mientras que la interna, *circular*, se hace más pronunciada en sentido caudal. En determinados lugares existe un particular desarrollo de las capas musculares; dichas estructuras reciben el nombre de *esfínteres*.

Control nervioso de la motilidad. El tracto digestivo se caracteriza por contener en sus paredes una compleja red nerviosa que constituye el *sistema nervioso entérico*. Forman parte de él los plexos *mientérico*, dispuesto entre las capas circular y longitudinal de músculo liso, y *submucoso*, situado entre la muscular de la mucosa y la capa circular de músculo liso. Además, existen células con características ultraestructurales especiales, denominadas *células intersticiales de Cajal*, que se encuentran dispuestas en forma de dos plexos poco densos asociados con el plexo mientérico y las fibras lisas circulares, respectivamente.

Las fibras nerviosas *extrínsecas* están representadas por fibras *parasimpáticas y simpáticas*, en su mayoría *posganglionares*. Las fibras nerviosas extrínsecas forman sinapsis con los plexos intramurales, a los que conectan entre sí. La figura 13-1 muestra la distribución de las fibras nerviosas extrínsecas parasimpáticas y simpáticas y sus conexiones con los plexos nerviosos intramurales.

La pared del tracto digestivo también posee *receptores* que detectan cambios mecánicos (mecanorreceptores) o químicos (quimiorreceptores), y que transmiten dicha información a través de *vías aferentes sensitivas*. De esa forma se organizan *circuitos reflejos* que viajan en su mayor parte a través de nervios *mixtos* constituidos por fibras aferentes sensitivas y eferentes motoras, como los nervios vagos, los esplácnicos y otros nervios autónomos. Así, el *sis-*

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CCK	Colecistocinina
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
GABA	Acido γ-aminobutírico
MMC	Complejo motor migratorio
NANC	Neuronas no adrenérgicas-no colinérgicas
NO	Oxido nítrico
RMC	Complejo motor rectal
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

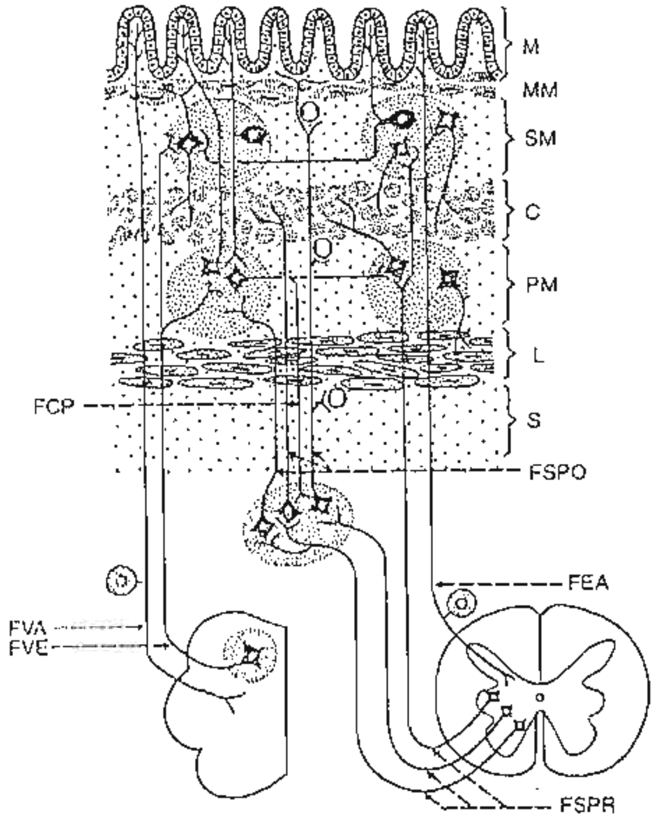


Fig. 13-1. Fibras nerviosas extrínsecas e intrínsecas de la pared gastrointestinal. *M*, mucosa; *MM*, *muscularis mucosae; SM*, submucosa y plexo submucoso; *C*, fibras musculares lisas circulares; *PM*, plexo mientérico; *L*, fibras musculares lisas longitudinales; *S*, serosa; *FCP*, fibras nerviosas centrípetas; *FSPO*, fibras nerviosas simpáticas posganglionares; *FVA* y *FVE*, fibras nerviosas vagales aferentes y eferentes; *FEA*, fibras nerviosas espinales aferentes; *FSPR*, fibras nerviosas simpáticas preganglionares. (Adaptada de Ruch, P. C. and Patton, H. D.: Physiology and Biophysics, III, 20th ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, p. 6.)

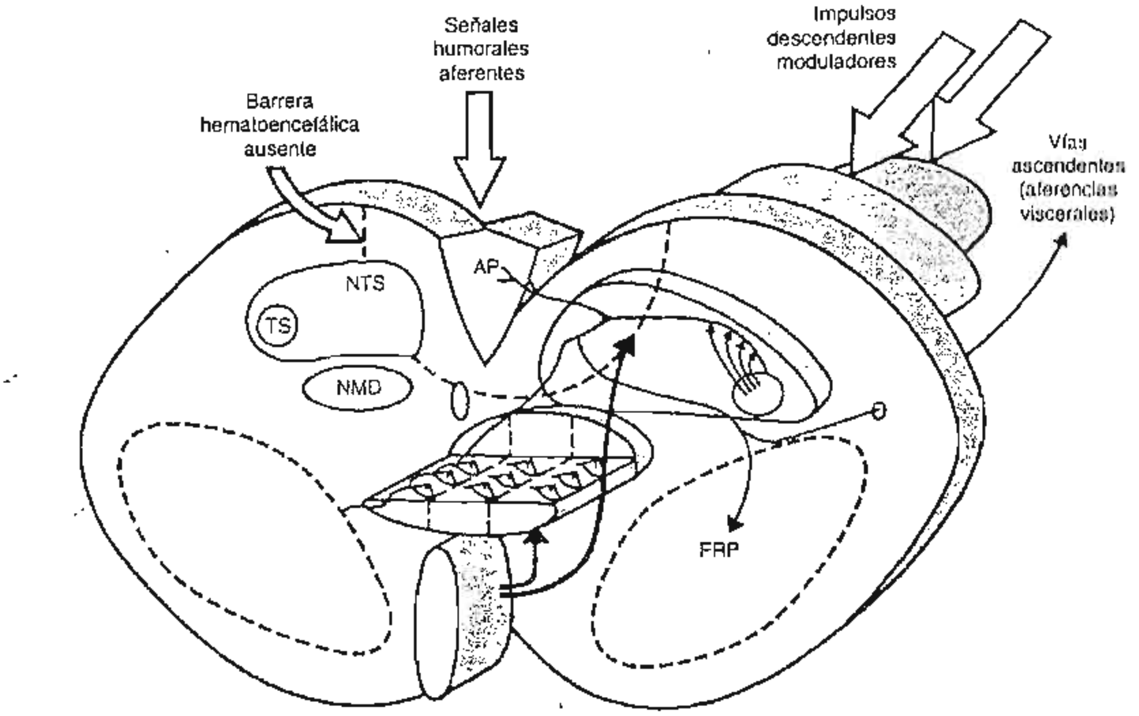

Señales humorales aferentes
Barrera hematoencefálica ausente
Impulsos descendentes moduladores
Vías ascendentes (aferencias viscerales)
NTS
TS
AP
NMD
FRP

Fig. 13-2. Representación esquemática del complejo vagal dorsal. Numerosos impulsos viscerales aferentes que proceden del tracto gastrointestinal llegan al tracto solitario *(TS)* y convergen en interneuronas del núcleo del tracto solitario *(NTS)*; de allí emergen proyecciones axonales hacia el núcleo motor dorsal del vago *(NMD)*, cuyas proyecciones llegan a los ganglios intrínsecos de la pared gastrointestinal. El NTS dorsomedial y la zona del área postrema *(AP)* se encuentran en una región desprovista de barrera para la libre difusión desde la sangre de sustancias circulantes (señales aferentes humorales). El NTS envía proyecciones axonales a la formación reticular parvocelular *(FRP)* implicada en el comportamiento alimentario y también envía la información de las aferencias viscerales a zonas integradoras superiores. Las funciones reflejas mediadas por el complejo vagal dorsal reciben además impulsos descendentes, responsables de la fase cefálica de la digestión y de la influencia de factores ambientales y emocionales. (Adaptada de Rogers, R. C. y col. Am. J. Physiol. 268:G1-G10, 1995.)

tema nervioso central es informado permanentemente sobre los cambios que se producen en el tracto digestivo y que influyen en la conducta motora de éste.

Reviste particular importancia el circuito nervioso reflejo *vagovagal*, implicado en distintos mecanismos de regulación analizados en este capítulo.

El reflejo vagovagal posee tres componentes: 1) una vía *aferente* sensorial, procedente de quimiorreceptores mucosos y de mecanorreceptores localizados en serie con las fibras circulares y que son sensibles a cambios de tensión de la pared; 2) convergencia en interneuronas integradoras del *núcleo del fascículo solitario*, y 3) proyección a neuronas vagales *eferentes* del *núcleo motor dorsal* del nervio vago, las que por su parte se proyectan en los ganglios intrínsecos intramurales del tracto digestivo. Desde el núcleo del fascículo solitario se proyectan axones aferentes a zonas reticulares del tallo cerebral, a partir de las cuales se pueden originar *conductas alimentarias*. Además, como la zona del fascículo del haz solitario está irrigada por una circulación sin barreras a la difusión (por tratarse de capilares fenestrados), la función del tracto digestivo también puede ser influida por *agentes circulantes*, como hormonas, citocinas y toxinas (fig. 13-2).

Por lo expuesto, el sistema nervioso central puede modificar las funciones digestivas a través del circuito reflejo vagovagal, y originar respuestas motoras que resultan de la *inhibición* o la *activación* de impulsos colinérgicos o de la *activación de vías no adrenérgicas-no colinérgicas*. (NANC), las cuales son generalmente *inhibitorias*.

Actividad eléctrica de la musculatura lisa del tracto digestivo. La musculatura lisa digestiva presenta una actividad eléctrica rítmica en forma de *ondas lentas* y descargas de potenciales de acción o *potenciales de espiga*. Las ondas lentas son oscilaciones del potencial de membrana que están presentes aun en ausencia de actividad motora. En la figura 13-3 están representadas ondas lentas registradas en el perro mediante electrodos intracelulares colocados en distintos segmentos gastrointestinales. Las ondas lentas han sido registradas en muchas especies animales, y recibieron distintas denominaciones, como ritmo eléctrico básico, potencial de marcapaso o actividad de control eléctrico. Estas ondas son responsables de la *actividad eléctri*

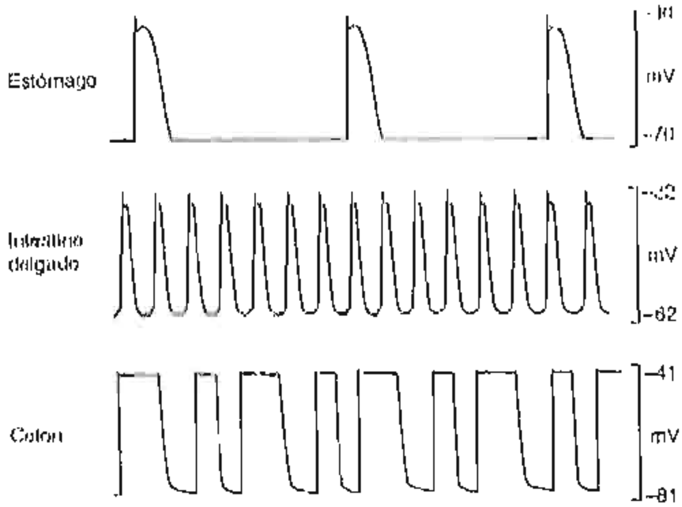


Fig. 13-3. Ondas lentas registradas en el músculo liso gastrointestinal del perro mediante electrodos intracelulares colocados en el estómago, el intestino delgado y el colon. (Adaptada de Sanders, K. M. Annu. Rev. Physiol. 54:439-453, 1992.)

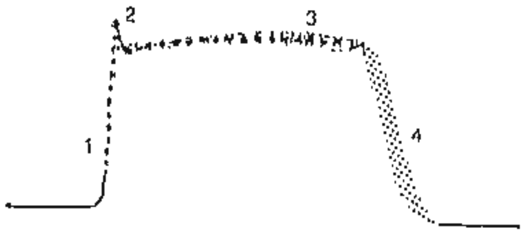


Fig. 13-4. Hipótesis para el mecanismo de las ondas lentas: *fase 1*, despolarización; *fase 2*, repolarización parcial; *fase 3*, meseta; *fase 4*, repolarización. Las posibles corrientes iónicas responsables de las variaciones del potencial se describen en el texto. (Adaptada de Sanders, K. M. Annu. Rev. Physiol. 54:439-453, 1992.)

ca espontánea del músculo liso del tracto digestivo. Están constituidas por cuatro fases, como se muestra en la figura 13-4. La fase 1, de *despolarización rápida*, indicaría la activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, con lo cual se produciría su ingreso al interior celular; la fase 2, o de *repolarización parcial*, se debería a la inactivación transitoria de la corriente de Ca^{2+} dependiente de voltaje y a la activación de una corriente de salida de K^+, que sería también dependiente de voltaje; la fase 3, o de *meseta*, sería producida por la activación sostenida de la corriente de entrada de Ca^{2+} dependiente de voltaje y de la corriente de salida de K^+ dependiente de voltaje, con lo cual se produciría un balance entre ambas; la fase 4, o de *repolarización*, sería ocasionada por la inactivación lenta de la corriente de entrada de Ca^{2+} y el aumento de la conductancia del K^+ provocado por la elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+}.

Las ondas lentas que se han descrito son características de las capas *circulares* del músculo liso. En las fibras longitudinales los cambios son más rápidos, tanto durante la despolarización como en la repolarización.

Existen evidencias recientes de que las ondas lentas se originan en las células intersticiales de Cajal y que las oscilaciones rítmicas son producto de la *actividad integradora del plexo mientérico*. En el colon, el músculo longitudinal oscila no solamente a mayor frecuencia que el circular, sino que lo hace en forma intermitente.

Mediante la disección de las capas circulares es posible estudiar las ondas lentas de distintos segmentos en forma aislada. Ello ha permitido comprobar que la frecuencia intrínseca presenta un *gradiente* que decrece en sentido caudal.

Los potenciales de espiga se producen espontáneamente cuando las oscilaciones del potencial de membrana se hacen menos negativas, y, cuanto más se eleva éste, mayor es la frecuencia de descarga. Durante estos potenciales aumenta considerablemente el ingreso de Ca^{2+}, lo cual inicia los fenómenos que determinan la contracción muscular.

Tipos de motilidad del tracto digestivo. Existen dos tipos de movimientos básicos: 1) movimientos de *mezcla* y 2) movimientos *propulsivos*. Los movimientos de mezcla se producen en forma de contracciones localizadas que se desarrollan en distintos sitios de un modo intermitente. En cambio, los movimientos propulsivos están determinados por ondas contráctiles propagadas generalmente en sentido caudal, lo cual permite la progresión del contenido luminal.

Efectos del ejercicio sobre la motilidad digestiva. Los datos existentes son escasos y contradictorios. En general, los cambios observados están vinculados con la intensidad del ejercicio. En atletas entrenados estudiados durante dos días consecutivos, en los cuales recibieron dos comidas diarias, se comprobó que el ejercicio afecta la intensidad motora posprandial, pero que el tránsito intestinal no sufre modificaciones.

Métodos de estudio de la motilidad del tracto digestivo. Muchos de los estudios iniciales se llevaron a cabo mediante la incorporación de balones inflables a sondas de distinta longitud, con la finalidad de efectuar estudios manométricos. Sin embargo, frecuentemente el propio balón se tornaba en un estímulo para la motilidad, lo que llevaba a conclusiones incorrectas. No obstante, la utilización de pequeños balones llenos de líquido ha permitido calibrar el tamaño de los esfínteres y su resistencia al estiramiento.

La introducción de nueva metodología permitió obtener datos en circunstancias más cercanas a las fisiológicas: a) los estudios *manométricos* han sido perfeccionados mediante la utilización de catéteres intraluminales de extremo abierto perfundidos con agua, conectados a un transductor, amplificador y sistema de registro; la introducción de catéteres calibradores de tensión (*strain gauge*) o de cápsulas presosensibles radiotelemétricas permitió obtener información en forma ambulatoria; b) los métodos *radioisotópicos*, mediante radiocentellografía, proporcionaron datos muy precisos sobre el tránsito en el tracto digestivo; c) los estudios por *cinefluorografía, videofluoroscopia* y *ultrasonografía* fueron incorporados para el seguimiento detenido y minucioso de las actividades motoras que se producen durante la progresión del contenido; d) con la *electromiografía* se hizo posible determinar las características de la actividad eléctrica muscular tanto *in vitro* como *in vivo;* para esto último, se introdujeron electrodos de placa o de aguja cuyo contacto con las paredes se establece por un mecanismo de succión a través de una sonda intraluminal; también se han efectuado estudios mediante electrodos bipolares estimuladores implantados en la serosa y electrodos monopolares registradores ubicados a distintas alturas del tracto digestivo. Recientemente, se ha introducido la medición intraluminal de la impedancia eléctrica durante el transporte del contenido alimenticio o durante el ayuno.

MASTICACION

Algunos vertebrados ingieren el alimento sin dividirlo en trozos menores; otros lo dividen en partículas pequeñas antes de llevarlos a la boca, mientras que el hombre y los primates lo procesan en la boca por medio de la masticación. El proceso de la masticación tiene las siguientes funciones: a) reducir el alimento incorporado a partículas de un tamaño conveniente para su ulterior proyección a los segmentos distales, y b) mezclar el alimento con la saliva, a fin de posibilitar una adecuada lubricación del bolo alimenticio.

La masticación es un acto que se inicia *voluntariamente*, para luego sucederse rítmicamente en forma *refleja*. La acción coordinada de los músculos esqueléticos de la mandíbula, la lengua, los labios y las mejillas, así como el buen contacto oclusivo de incisivos y molares, son factores importantes para el mecanismo de la masticación. Por otra parte, la fuerza capaz de ser desarrollada por incisivos y molares permite con exceso seccionar y triturar eficientemente todos los alimentos sólidos incorporados.

DEGLUCION

El mecanismo de la deglución cumple importantes funciones: a) *propulsar* el bolo alimenticio desde la cavidad oral hasta el estómago, lo cual en el recién nacido se halla coordinado con la succión; b) ejercer una acción *protectora* sobre el tracto respiratorio al impedir la desviación de partículas alimenticias hacia la laringe y contribuir a la eliminación de aquellas que ingresan en las vías aéreas superiores y son expelidas por la tos; c) contribuir a la *eliminación* de partículas atrapadas en la nasofaringe y de las procedentes del estómago por reflujo.

Estudios realizados en el hombre y en distintos mamíferos permitieron establecer que en la deglución participan tres etapas sucesivas: oral, faríngea y esofágica.

1. *Fase preparatoria oral.* Esta es una etapa de control *voluntario* que, cuando el bolo alimenticio llega a la parte posterior de la cavidad oral, es seguida de la participación *involuntaria* del sector faringoesofágico.

La fase oral se inicia con la separación del velo del paladar de la parte posterior de la lengua. Después de la masticación de alimentos sólidos o con la ingestión de líquidos, la parte media del dorso de la lengua se deprime y su extremo interactúa con los músculos labiales para sellar la cavidad bucal por delante y lateralmente. Luego se cierran los labios, se ponen en contacto los incisivos, y la parte anterior de la lengua, aplicada en rápida secuencia al paladar óseo, produce el desplazamiento del bolo hacia el istmo de las fauces. Este movimiento es favorecido por el descenso de la parte posterior de la lengua y la elevación del velo del paladar.

En el momento del pasaje del bolo a través del istmo, el velo del paladar, en su máxima elevación, contacta con la pared faríngea e impide el pasaje de alimento a la nasofaringe. El hueso hioides se eleva moderadamente y la lengua, actuando como transportador del bolo, lo impulsa hacia la faringe (fig. 13-5).

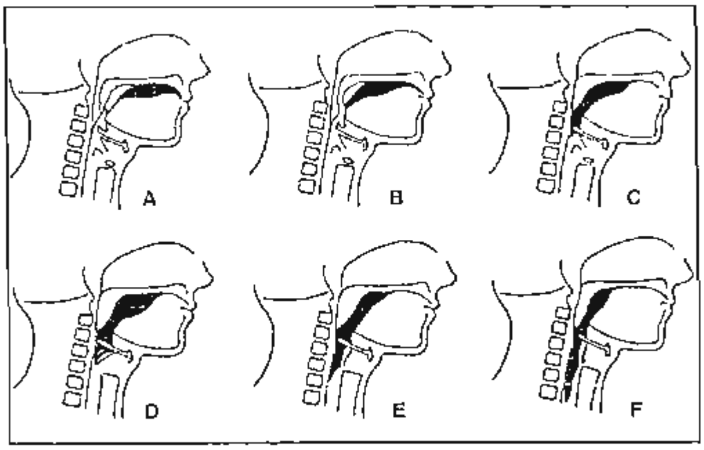


Fig. 13-5. Esquema de las secuencias de la deglución de un bolo alimenticio que contiene bario visualizadas por cinefluorografía. *A.* Comienzo de la elevación del velo del paladar. *B.* Elevación de la parte anterior de la lengua seguida de la del velo del paladar. *C.* Oclusión completa de la nasofaringe por el velo del paladar en su máxima elevación y comienzo de la oclusión laríngea. *D.* Inclinación de la epiglotis; oclusión completa y ascenso de la laringe. *E.* Desplazamiento del hueso hioides y de la laringe que facilita la acomodación del bolo. *F.* Impulsión y pasaje del bolo alimenticio posibilitado por la relajación del músculo cricofaríngeo. (Tomada de Mountcastle, V. B.: Medical Physiology. 12th ed. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1968, p. 390.)

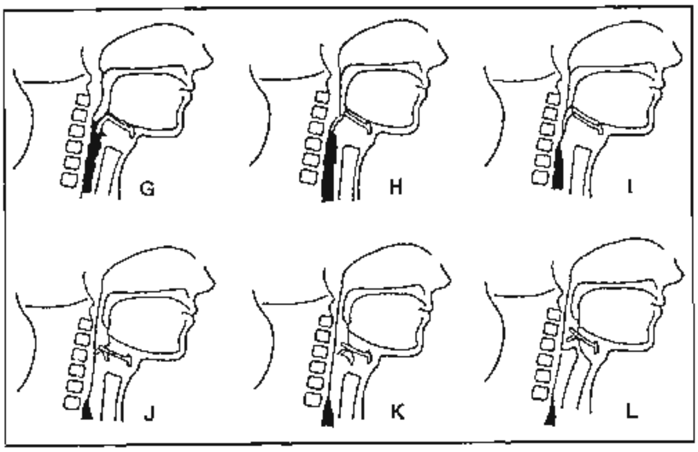


Fig. 13-6. Continuación de las secuencias esquematizadas en la figura 13-5. *G.* Evacuación completa de la orofaringe. *H.* Propulsión faríngea del bolo alimenticio. *I.* Progresión de la onda contráctil faríngea. *J.* Apertura nasofaríngea; comienzo del retorno de la epiglotis a su posición con la consiguiente apertura de la laringe. *K.* Continuación del retorno de la epiglotis a su posición. *L.* Terminación de la fase faríngea. (Tomada de Mountcastle, V. B.: Medical Physiology. 12th ed. C.V. Mosby Co., St. Louis, 1968, p. 391.)

2. *Fase faríngea.* Se cumple mediante dos movimientos básicos: la *elevación de la faringe,* seguida de la generación de una *onda contráctil propulsora* en sentido caudal. Los músculos constrictores de la faringe actúan desarrollando una fuerza considerable que permite el desplazamiento del bolo alimenticio hacia el esófago. Estos movimientos sumamente rápidos se cumplen a una velocidad de 100 cm/seg, lo cual es aproximadamente la mitad de la velocidad con que el corazón inyecta sangre en la aorta.

Simultáneamente se producen el *ascenso de la laringe* y el *cierre de la glotis* mediante el acercamiento de las cuerdas vocales. Secundariamente, la inclinación de la epiglotis hacia atrás y abajo contribuye a proteger el vestíbulo laríngeo y favorecer el pasaje del bolo alimenticio hacia el esófago (fig. 13-6).

La acción eficiente de los músculos aductores laríngeos hace que se evite la aspiración de alimentos, aun en condiciones en que se ha extirpado la epiglotis.

Durante la fase faríngea se *suspende la respiración* y habitualmente se mantiene el contacto dentario (lo cual probablemente estabiliza la mandíbula), mientras se mueven el hioides y la laringe. En la actividad secuencial de los distintos músculos es de destacar la del *milohioideo,* que es el primero de los músculos activados. Estudios manométricos permitieron establecer que, con la iniciación de la segunda etapa de la deglución, la presión hipofaríngea aumenta en forma brusca, mientras disminuye paulatinamente la presión en el segmento faringoesofágico. Cuando el bolo alimenticio pasa al esófago, la presión hipofaríngea retorna a los valores de reposo.

La apertura de la unión faringoesofágica depende de dos procesos: a) elevación de la laringe y b) relajación del músculo cricofaríngeo, del constrictor inferior de la faringe y de los músculos que fijan el cartílago cricoides, en el cual se inserta el constrictor inferior.

3. *Fase esofágica.* Se inicia cuando el alimento atraviesa el esfínter faringoesofágico y finaliza cuando al cabo de 8-9 segundos alcanza el esfínter esofágico inferior. Los alimentos líquidos son trasladados en un intervalo menor, de aproximadamente 3 segundos.

En los casos de deglución dificultosa o *disfagia*, la medición del tiempo de tránsito desde la ingestión del bolo hasta los primeros signos de dificultad deglutoria (utilizando isótopos radiactivos y la centellografía) permite precisar la localización de los trastornos.

Presiones y motilidad esofágicas. Reviste importancia conocer las presiones intraesofágicas que existen en estado de reposo y las variaciones que se observan como consecuencia de la actividad contráctil de las fibras musculares.

1. La presión intraesofágica en condiciones de *reposo digestivo* es subatmosférica, y considerada igual a la presión intratorácica. Dicha presión presenta oscilaciones con los movimientos respiratorios: aumenta con la espiración y disminuye con la inspiración. Existen zonas del esófago donde la presión es mayor y que corresponden esencialmente a los *esfínteres esofágicos superior* e *inferior*. A nivel de este último, la presión es mayor que la presión intragástrica, lo cual impide el reflujo del contenido del estómago.

2. En la *deglución*, al finalizar la etapa faríngea se produce una *disminución de la presión a nivel del esfínter esofágico superior*, lo que permite el pasaje del bolo alimenticio impulsado por la elevada presión generada en la faringe; después de este pasaje, la presión a nivel de dicho esfínter *aumenta considerablemente por encima de la presión en reposo*. Tal comportamiento impide el reflujo del bolo alimenticio a la faringe.

Con el ingreso del bolo alimenticio en el esófago se inicia una contracción de la musculatura que se propaga en sentido caudal (fig. 13-7). La onda contráctil que propulsa el bolo alimenticio procedente de la faringe se denomina *peristaltismo primario*. En cambio, cuando quedan restos alimenticios retenidos en el esófago, constituyen un estímulo que actúa localmente generando una nueva onda peristáltica propagada en sentido caudal, correspondiente al *peristaltismo secundario*.

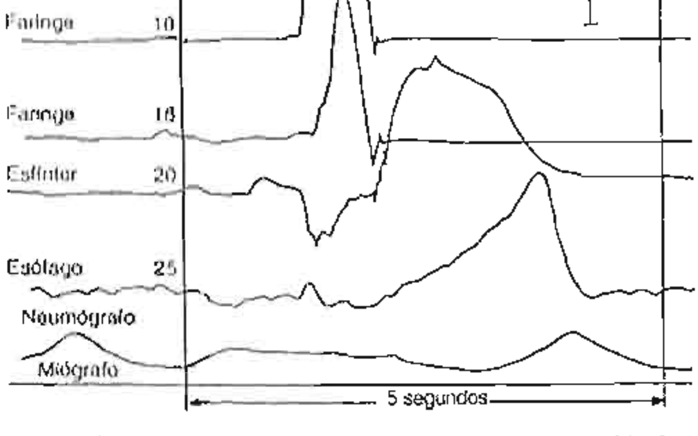


Fig. 13-7. Presiones faríngeas y esofágicas durante la deglución. Los registros fueron obtenidos en un hombre normal mediante cuatro transductores colocados a distintas distancias de las arcadas dentarias. La iniciación de la deglución está señalada por el miógrafo que registra la actividad eléctrica de los músculos del maxilar inferior. El registro neumográfico señala la interrupción de la respiración durante la deglución. La presión a nivel del esfínter faringoesofágico disminuye en el momento en que la presión faríngea es elevada. Con el descenso de la presión faríngea, se puede observar una evidente elevación de la presión del esfínter, indicativa de su oclusión. Coincidentemente, la onda peristáltica se desplaza en el esófago en progresión caudal. (Tomada de Davenport, H. W.: Fisiología de la Digestión, 2a. ed. Interamericana, Madrid, 1968, p. 11.)

Reflejo de la deglución

Deben distinguirse tres características del proceso de la deglución que están relacionadas con su control: 1) la fase preparatoria *oral*, que es *voluntaria;* 2) la fase *faríngea*, que es en parte *voluntaria* y en parte de control *involuntario*, y 3) la fase *esofágica*, que es de control *involuntario*.

La fase oral tiene por finalidad conformar un bolo de consistencia y tamaño adecuados. La actividad coordinada de las fases faríngea y esofágica se encuentra bajo el control reflejo de un grupo de neuronas del sistema nervioso central, que constituyen el *centro de la deglución*. Las áreas nerviosas involucradas son el *núcleo del fascículo solitario* y la zona de la *formación reticular* ventral a éste. Dichas áreas reciben información de receptores periféricos intramurales, de la corteza cerebral, de áreas subcorticales y de la protuberancia. Los *núcleos motores* que proyectan los impulsos a los distintos segmentos son los del *trigémino, facial, hipogloso, dorsal del vago y ambiguo*. Además, la deglución se encuentra estrechamente coordinada con los *movimientos respiratorios*, lo cual protege a las vías aéreas de la aspiración del material deglutido. Más aún, la *deglución subconsciente* en sujetos normales en reposo digestivo *interrumpe la respiración* aproximadamente una vez cada minuto.

Iniciación del reflejo de la deglución. Recientes investigaciones realizadas en voluntarios sanos demostraron que la anestesia de la mucosa orofaríngea *no suprime la deglución*. Esto apoya la hipótesis de que los componentes motores de las fases oral y faríngea son programados y ejecutados *desde su comienzo hasta su finalización* por el centro de la deglución bajo la forma de un *complejo integrado*. Quedaría así descartado que la iniciación de la deglución fuera producida por impulsos aferentes procedentes de áreas sensoriales orofaríngeas.

Control de la motilidad esofágica. El peristaltismo del músculo liso esofágico, en contraste con el de otros músculos lisos gastrointestinales, es iniciado en la porción más proximal por un mecanismo *neurogénico* determinado por nervios excitadores. Sin embargo, la propagación de la onda contráctil depende de un mecanismo *miogénico*. La estimulación sucesiva de *mecanorreceptores* de la pared, producida por el bolo alimenticio, origina impulsos aferentes que operan como una verdadera cadena de reflejos. Por tal motivo, el *volumen* y la *viscosidad* del bolo alimenticio pueden condicionar el peristaltismo esofágico. El control nervioso *intrínseco* está determinado por *neuronas no adrenérgicas-no colinérgicas (NANC) inhibitorias* y por *neuronas colinérgicas excitatorias* que actúan sobre las fibras musculares lisas circulares en combinación con *neuronas NANC excitatorias*. Las neuronas NANC inhibitorias impiden la propagación retrógrada del bolo alimenticio a la vez que favorecen su propagación anterógrada.

El mediador químico de las neuronas colinérgicas es la *acetilcolina*, y el de las neuronas NANC inhibitorias, la combinación de *óxido nítrico (NO)* y de *péptido intestinal vasoactivo (VIP)*. El VIP liberado por los ganglios del plexo mientérico es capaz, a su vez, de liberar NO, el cual por su parte aumenta la liberación de VIP.

Funciones del esfínter esofágico inferior. La existencia de *tono basal* y *actividad contráctil* de las fibras musculares de este esfínter es importante para la prevención del reflujo gastroesofágico. Por otra parte, la *relajación* de este esfínter es la fase culminante de la deglución. Se considera que en el hombre y en distintas especies animales el esfínter esofágico inferior está constituido por una especialización de las fibras musculares lisas circulares. El tono basal *espontáneo* que posee el esfínter es regulado por mecanismos miogénicos, aunque su contractilidad puede ser estimulada por la acetilcolina. El tono basal depende de la fosfolipasa C, que conduce a la formación de inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) con ligero aumento del Ca^{2+} intracelular y activación de una proteína-cinasa. En cambio, la contracción por estimulación colinérgica es producto de un gran aumento del Ca^{2+} intracelular y de la activación de una vía dependiente de calmodulina.

Se considera que la relajación del esfínter esofágico inferior resulta de la *activación* de un proceso *inhibidor* vagovagal NANC. Distintos neurotransmisores han sido involucrados en el citado mecanismo. El VIP podría actuar a través de la activación de la adenilato-ciclasa, del aumento del AMP cíclico (cAMP) o de la disminución del IP_3. También la colecistocinina (CCK) ha sido propuesta por algunos autores (véase cap. 19). El NO puede, por su parte, ser sintetizado en los nervios entéricos a partir de la L-arginina, para lo cual es necesario el ingreso de Ca^{2+} que estimula a la NO-sintasa. El NO difunde a través del espacio extracelular hacia las células musculares lisas vecinas, donde se fija a una hemoproteína y aumenta los niveles de GMP cíclico (cGMP), lo cual produce un aumento de la conductancia del K^+ (fig. 13-8). La síntesis de NO sería favorecida por el VIP proveniente de los ganglios del plexo mientérico, con lo cual se establecería la conexión entre ambos neurotransmisores.

14

MOTILIDAD GASTRICA

El estómago representa una porción ensanchada del tubo digestivo, interpuesta entre el esófago y el duodeno, con los cuales se comunica a través del cardias y el píloro, respectivamente.

Desde el punto de vista de su motilidad, el estómago se considera compuesto de dos regiones con distintas características funcionales: el tercio proximal es primariamente un *reservorio* y los dos tercios distales tienen como función *mezclar* y *evacuar* el contenido. En la región distal, la musculatura lisa circular aumenta progresivamente en sentido caudal y alcanza su mayor espesor en el antro y particularmente en el píloro.

El estómago cumple por tanto funciones de *recepción* de alimentos, los cuales, por los movimientos contráctiles, son *mezclados* con la secreción gástrica con la consiguiente transformación del bolo alimenticio en *quimo ácido*. La actividad contráctil aumenta en forma progresiva, con lo cual el quimo ácido es *evacuado* paulatinamente al duodeno.

Movimientos del estómago en reposo digestivo. En el *ayuno* el estómago está virtualmente colapsado, con las paredes contraídas, debido a la existencia de un *tono basal mantenido por estímulos vagales colinérgicos.* El estómago presenta, sin embargo, una actividad motora estrechamente coordinada con la del intestino delgado, lo que lleva al establecimiento de un patrón de actividad eléctrica y contráctil denominado *complejo motor migratorio (MMC)*, el cual será analizado con más detalle al hablar de la motilidad intestinal. Dicho patrón implica una actividad cíclica producida por la interacción de vías vagales *colinérgicas*, simpáticas *adrenérgicas* y posiblemente hormonales a través de la *motilina.*

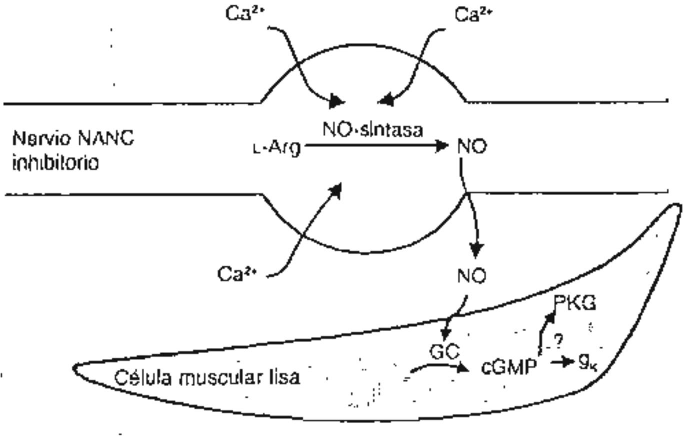


Fig. 13-8. Modelo de la neurotransmisión por vías NANC inhibitorias del músculo liso gastrointestinal. La llegada de un potencial de acción a la varicosidad axónica provoca el ingreso de Ca^{2+}. El aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular activa la NO-sintasa y el óxido nítrico (*NO*) producido difunde al espacio extracelular y de allí a una célula muscular vecina. En la célula muscular el NO estimula la guanilato-ciclasa (*GC*) y provoca el aumento de cGMP, el cual puede conducir a una activación de la proteína-cinasa G (*PKG*) o tener un efecto directo sobre canales iónicos (lo que se traduce en una disminución de la sensibilidad del aparato contráctil al Ca^{2+} o en un aumento de la conductancia del K^+ (g_K); cualquiera de dichos procesos, o ambos, puede ser responsable de la relajación muscular inducida por nervios NANC). (Adaptada de Sanders, K. M. y Ward, S. M. Am. J. Physiol. 262:G379-G392, 1992.)

Cuando el ayuno se prolonga, pueden producirse contracciones de la pared gástrica de mayor intensidad conocidas como *contracciones de hambre*, las cuales han sido vinculadas con los niveles bajos de la glucemia.

Movimientos del estómago después de la ingestión de alimentos. Cuando se produce la ingestión de una comida, *antes* de que llegue al estómago disminuye el tono basal de la región proximal gástrica y se produce la llamada *relajación receptiva.* Este mecanismo es un ejemplo del *reflejo vagovagal inhibitorio NANC*, ya descrito en este capítulo y que, al igual que la relajación del esfínter esofágico inferior, parece ser mediado por el NO. Durante la relajación receptiva aumenta la distensibilidad del estómago, lo cual permite la *acomodación* al volumen del bolo alimenticio sin que aumente la presión intragástrica o la tensión de la pared al producirse su llegada.

Al ingresar los alimentos al estómago, se depositan en forma de capas o estratos sobre la curvatura mayor, de modo tal que los alimentos que ingresaron primero se encuentran en las capas más profundas. En esta etapa comienza la actividad contráctil, que inicialmente es poco intensa, pero que conduce progresivamente a la *fragmentación y mezcla* del contenido gástrico en la región distal y a su *propulsión* hacia el antro. Al llegar el contenido gástrico al antro, se produce su *distensión*, lo cual estimula *mecanorreceptores* de la pared e inicia un reflejo vagal *excitatorio* de la motilidad antropilórica. Al contraerse el píloro, tiene lugar una marcada disminución de su diámetro interior, lo cual determina la *retropulsión* del contenido hacia el cuerpo gás-

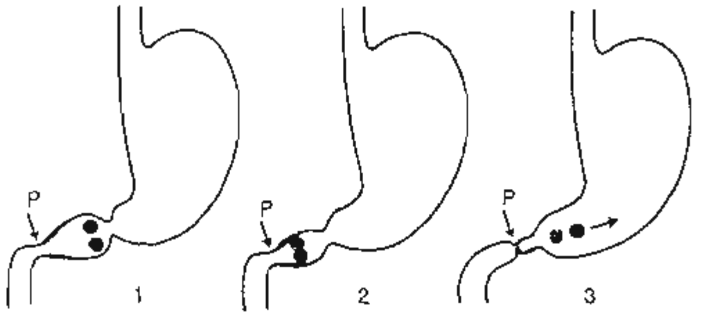


Fig. 13-9. Movimientos peristálticos del estómago distal. *1*, propulsión; *2*, molienda; *3*, retropulsión. *P*, píloro. (Adaptada de Kelly, K. A. Am. J. Physiol. 239:G71-G76, 1980.)

trico (fig. 13-9). Dicha retropulsión es favorecida por el gradiente de presión que se establece a raíz de un reflejo de *acomodación* producido por la *inhibición* del tono de la pared del cuerpo gástrico a través del circuito reflejo vagovagal. Estudios en distintas especies animales y en el hombre sugieren que la relajación del músculo liso del estómago puede estar mediada por el aminoácido *guanina*, el cual se encuentra en los plexos submucoso y mientérico y en las fibras musculares circulares. Investigaciones recientes en el cobayo demostraron la existencia de receptores de guanina en las células musculares lisas del estómago y que el efecto predominante de la interacción guanina-receptor es la generación de cAMP y la relajación muscular.

Evacuación gástrica y papel del píloro. La evacuación gástrica es el resultado de los *efectos netos* de las fuerzas propulsivas y la resistencia al flujo producida por el estrechamiento pilórico. Además, es de gran importancia la capacidad del duodeno para *acomodar* y *propulsar* el quimo. El primero en introducir el concepto de *bomba antral* fue Cannon, y en tal sentido se ha confirmado, en los últimos años, la importancia de la presión que se desarrolla en el antro distal para la evacuación gástrica tanto de sólidos como de líquidos.

La *contracción pilórica* permite que una fracción del quimo propulsado sea evacuada *antes* de que el grado de oclusión del esfínter determine la retropulsión ya descrita. El proceso se repite hasta que la totalidad del contenido gástrico pueda ser evacuada. Como también el duodeno desarrolla actividad contráctil, es importante que la contracción pilórica se mantenga para impedir el reflujo del quimo al estómago (fig. 13-10).

Por lo expuesto, surge que la evacuación gástrica requiere una adecuada *coordinación* de la motilidad contráctil del cuerpo gástrico, de la contractilidad antropilórica y de la actividad motora duodenal. Para que ello ocurra es necesaria la integridad de la inervación intramural y de la continuidad muscular.

Regulación de la evacuación gástrica. El tránsito gastroduodenal está regulado por factores de distinto origen:

1. *Factores que actúan en el estómago.* La evacuación gástrica está condicionada por las *características* y la *composición* del alimento ingerido, así como por el *volumen* de la ingesta. Existen *quimiorreceptores gástricos* que, contrariamente a los mecanorreceptores ubicados en capas más profundas de la pared, están localizados en la mucosa gástrica. Un tipo de estos receptores responde a los cambios del pH con un umbral de excitación cercano al pH 3, lo cual determina la *inhibición* de la motilidad gástrica y por consiguiente la disminución de la velocidad de evacuación. Un efecto similar se produce por la estimulación de *osmorreceptores* de la pared gástrica por soluciones hiperosmóticas.

La *consistencia* de los alimentos es importante para la velocidad de evacuación; los líquidos son evacuados más rápidamente que los sólidos, que deben, por tanto, ser llevados a una consistencia semilíquida.

Los sólidos *no digeribles* permanecen en el estómago durante un tiempo prolongado, pero si su volumen no es limitante, pueden ser evacuados una vez que se ha completado la evacuación de los sólidos digeribles. La figura 13-11 representa la evacuación gástrica en el perro en presencia de líquidos, sólidos digeribles y esferas plásticas de 7 mm de diámetro; puede observarse cómo estas últimas permanecen en el estómago mientras se evacuan los otros componentes.

El *volumen* del bolo alimenticio determina el grado de distensión gástrica, con la consiguiente estimulación de mecanorreceptores ubicados en serie con las fibras musculares circulares de la pared: existe una relación directa entre la *frecuencia* de las contracciones del antro y el *volumen evacuado* por el estómago en el tiempo.

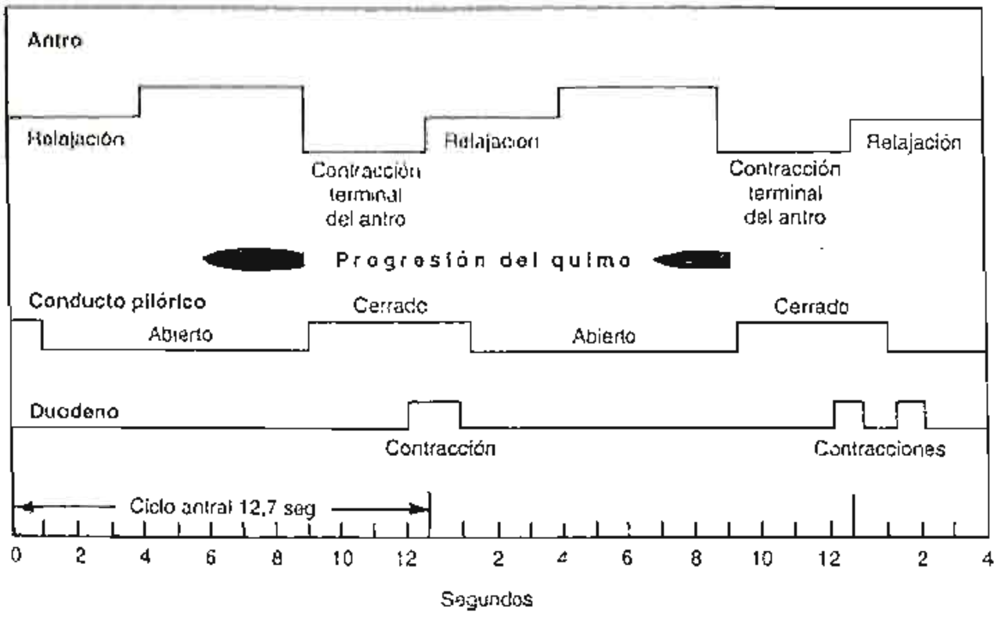


Fig. 13.-10. Ciclo de fenómenos contráctiles del antro gástrico, el conducto pilórico y el duodeno durante la evacuación gástrica. El gráfico ha sido confeccionado sobre la base del estudio cinerradiográfico efectuado en perros durante la ingestión de una comida que contiene sulfato de bario. (Tomada de Davenport, H. W.: Fisiología de la Digestión, 2a. ed. Interamericana, Madrid, 1968, p. 46.)

Los componentes alimenticios afectan la evacuación gástrica, y en tal sentido las *grasas* son evacuadas más lentamente que las proteínas o los hidratos de carbono. No obstante, para el caso de las *grasas líquidas*, como los aceites o emulsiones, la velocidad de evacuación podría depender solamente del volumen ingerido.

2. *Factores que actúan en el duodeno*. La llegada del quimo ácido al duodeno produce su *distensión*, lo cual estimula los *mecanorreceptores* de la pared. El pH *ácido* es detectado por *quimiorreceptores* y los *aumentos de osmolaridad* por *osmorreceptores*, ambos presentes en la mucosa del duodeno. En todos los casos el efecto resultante es la *disminución* de la motilidad del antro y el *aumento* de la contractilidad del píloro, de lo cual resulta la *inhibición del tránsito gastroduodenal*. Este comportamiento se conoce como *reflejo enterogástrico*, el cual es conducido por circuitos reflejos vagovagales y constituye un ejemplo de *retroalimentación negativa*.

La presencia en el duodeno de productos derivados de la *lipólisis*, como ácidos grasos, representa otro mecanismo que *inhibe la evacuación gástrica* por aumento de la contractilidad duodenal y pilórica y disminución de la motilidad del antro. La estimulación de la lipólisis es producida por la lipasa gástrica y la pancreática. La primera es liberada por la CCK, la gastrina y la acetilcolina, y la segunda por la CCK (véase cap. 14). Es necesario tener en cuenta, asimismo, que la inhibición de la evacuación gástrica podría tener relación con un efecto de la CCK mediado por fibras aferentes vagales y que ha sido considerado una señal de saciedad (véase cap. 12). Algunos autores también han involucrado a la *secretina* liberada en el duodeno en el mecanismo de inhibición de la evacuación gástrica producido por la llegada del quimo.

3. *Factores endocrinos*. Existen comprobaciones de que la evacuación gástrica es más *lenta* en las mujeres que en los varones, y se ha implicado en ese efecto a las *hormonas ováricas circulantes*. La *gastrina*, una hormona gástrica, puede estimular ligeramente la motilidad del estómago, pero por su efecto liberador de lipasa gástrica su acción predominante puede ser de inhibición. Las células musculares lisas del estómago poseen también receptores para la *bombesina* y para péptidos relacionados con ésta que estimulan la actividad contráctil del órgano. La contractilidad de la musculatura lisa del estómago también puede ser estimulada por la *endotelina 1* (ET-1), péptido de potente efecto vasoconstrictor que es producido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Se ha demostrado la existencia de receptores para ET-1 en la musculatura lisa del estómago del cobayo.

Vómito. Si bien el reflejo del vómito no representa un hecho fisiológico, puede ser inducido por estímulos aferentes procedentes de zonas sensoriales del tracto digestivo, de otras vísceras abdominales y de los laberintos, o por la acción central directa que ejercen ciertos compuestos farmacológicos (apomorfina, emetina, etc.), o bien por estímulos mecánicos producidos por un aumento de la presión intracraneal.

Los distintos estímulos actúan sobre grupos de neuronas de la formación reticular lateral del bulbo raquídeo, conocidas como *centro del vómito*. Las neuronas de dicho centro se encuentran interrelacionadas con fibras y células nerviosas involucradas en distintas funciones. La vía eferente está dada por fibras del simpático y de los nervios vagos y frénico; los impulsos eferentes, al actuar sobre distintos efectores, producen una respuesta compleja en la cual la sensación de náusea, la hipersecreción salival y sudorípara y la aceleración de la frecuencia cardíaca preceden a la expulsión del contenido gástrico. Esta última se desarrolla en dos etapas: 1) en la primera se relaja el cuerpo del estómago y se contrae la región antropilórica, a la vez que se relajan los esfínteres esofágicos inferior y superior; 2) en la segunda se produce una inspiración forzada, se cierra la glotis y se contraen el diafragma y los músculos abdominales, con lo cual aumenta la presión intragástrica. Esto determina la evacuación del contenido hacia la boca y el exterior, a través del esófago relajado. En este momento se suspende la respiración y se produce el ascenso del velo del paladar.

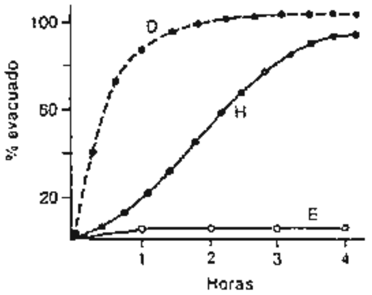


Fig. 13-11. Evacuación gástrica en el perro. El gráfico indica el porcentaje evacuado en el tiempo, después de la administración de 400 ml de solución de dextrosa al 1% *(D)*, de 50 g de trozos de hígado *(H)* y de 40 esferas plásticas *(E)*. (Adaptada de Kelly, K. A. Am. J. Physiol. 239:G71-G76, 1980.)

⑭

MOTILIDAD INTESTINAL

El intestino es básicamente un tubo que contiene un fluido, cuya función motora tiene por objeto coordinar una variedad de movimientos que posibiliten la *mezcla* del contenido con los productos de secreción de las células glandulares y su desplazamiento o *propulsión* hacia los segmentos distales. Para analizar mejor la fisiología de la actividad motora intestinal, es conveniente considerar por separado la motilidad del *intestino delgado* y la del *intestino grueso*.

Motilidad del intestino delgado

La motilidad de este sector del tracto digestivo presenta distintas características en los *estados interdigestivos* y con la *llegada del quimo ácido*.

Motilidad del intestino delgado en los estados interdigestivos. Durante el *ayuno* se ha descrito, en el hombre y en distintas especies animales, un patrón de actividad mioeléctrica y motora denominado *complejo mioeléctrico migratorio interdigestivo (MMC)*. Este consta de tres fases: 1) fase I, caracterizada por ausencia de actividad; 2) fase II, de actividad espontánea irregular; 3) fase III, de actividad rítmica (fig. 13-12). Este ciclo de actividad mioeléctrica, producida por la descarga de potenciales de espiga, dura 90 a 120 minutos en el hombre y en los mamíferos de mayor tamaño. En los mamíferos pequeños los ciclos son más breves (10-20 min), pero se producen con mayor frecuencia. La actividad mioeléctrica se correlaciona con la actividad motora del músculo liso intestinal y con la presión intraluminal. Como consecuencia de la activi-

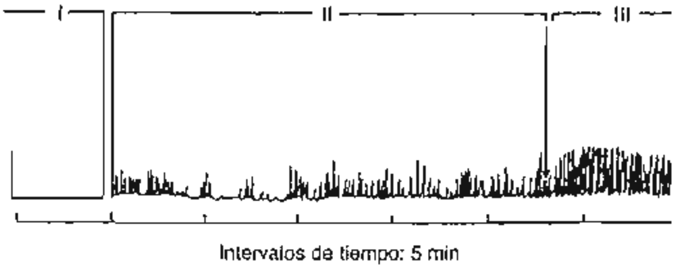


Fig. 13-12. Registro de la actividad eléctrica interdigestiva del yeyuno del perro. La secuencia del registro electromiográfico señala las tres fases del complejo mioeléctrico migratorio interdigestivo. (Adaptada de Itoh, Z. y col. Am. J. Physiol. 240:G324-G330, 1981.)

dad mioeléctrica y contráctil se produce la *propulsión distal* del contenido intestinal. Se considera que la función del MMC consiste en mantener la luz intestinal "limpia" de nutrientes o residuos durante el intervalo entre las ingestas. El MMC comienza en el *estómago proximal* y se propaga distalmente a lo largo del intestino delgado. Cuando el ciclo de actividad alcanza el *íleon terminal*, se inicia un nuevo ciclo en el estómago.

Motilidad del intestino delgado producida por la llegada del quimo. Los movimientos básicos, al igual que en otros sectores del tracto digestivo, son la *segmentación* y el *peristaltismo* (fig. 13-13).

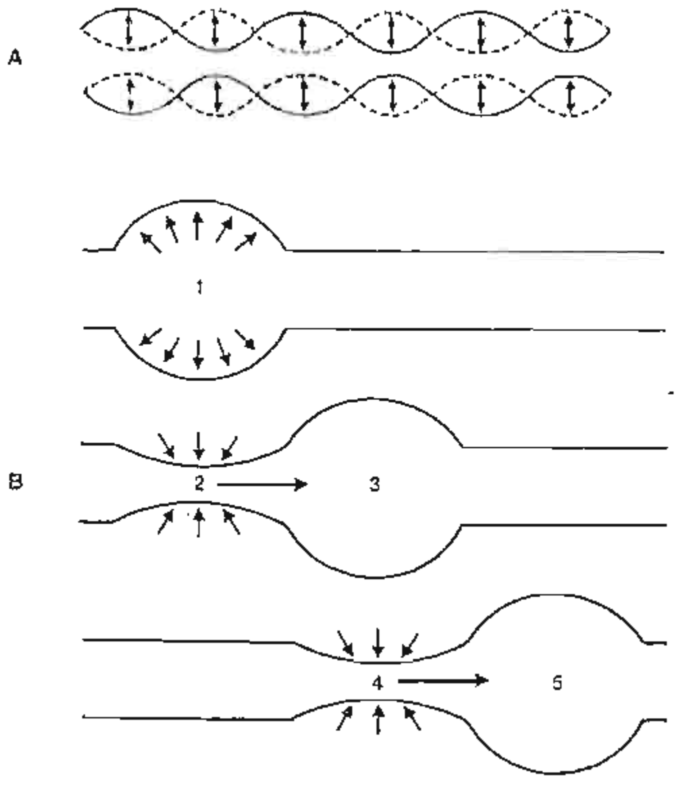


Fig. 13-13. Movimientos básicos del intestino delgado. *A.* Movimientos de segmentación; las flechas indican las contracciones alternadas en su lugar de producción sin producir desplazamientos del contenido. *B.* Movimiento peristáltico representado por la siguiente secuencia: *1*, distensión de la pared por el contenido alimenticio; 2 y *3*, contracción oral y relajación caudal producidas simultáneamente; *4* y *5*, progresión caudal de la onda contráctil precedida de relajación del segmento intestinal. Las flechas señalan la propulsión unidireccional del contenido.

1) Los movimientos de *segmentación* son contracciones localizadas que se alternan en su lugar de producción y que permiten la sucesiva *división* del contenido en partículas menores y su *mezcla* con las secreciones que se vuelcan en la luz intestinal. La *frecuencia* de estos movimientos es la que determinan las *ondas lentas* ya descritas en este capítulo. La frecuencia de los movimientos de segmentación es mayor en el duodeno (11-12/min) y menor en el íleon (8-9/min). Es importante destacar que los movimientos de segmentación *no producen desplazamientos netos del contenido intestinal*, ya sea en sentido oral o caudal.

2) Los movimientos *peristálticos* están dados por ondas de *contracción oral (proximal)* precedidas por la *relajación caudal (distal)* de la pared del intestino. Resulta claro que, como el intestino se comporta como un cilindro de área constante, la contracción de la pared disminuye el radio y aumenta la presión intraluminal, lo cual favorece la *propulsión* del contenido; por otra parte, la relajación por delante de la zona contraída expande la luz y reduce la presión intraluminal durante el pasaje de la masa propulsada, lo que permite su *desplazamiento neto* en sentido distal.

Los movimientos de *segmentación* son producidos por la *contracción de fibras musculares lisas circulares*. Los movimientos peristálticos se deben a la *contracción oral y la relajación caudal de fibras musculares lisas circulares*.

Ambos tipos de movimientos son iniciados por el estiramiento de fibras musculares lisas circulares o la estimulación de receptores de la mucosa producidos por la llegada del quimo. Resulta de importancia que los movimientos peristálticos se propagan en general a lo largo de *trayectos cortos* (menores de 10 cm), con lo cual el tránsito del contenido intestinal demora varias horas en alcanzar la válvula ileocecal. Esto se debe a que si bien las ondas lentas pueden propagarse a lo largo de distancias largas, los potenciales de acción solamente son propagados unos pocos milímetros. Por otra parte, *las ondas lentas del duodeno no son conducidas a lo largo de la totalidad del intestino delgado*, debido a las bajas frecuencias intrínsecas y a los períodos refractarios prolongados del intestino delgado distal. A pesar de lo expuesto, existe un continuo transporte del quimo desde el duodeno hacia el yeyuno.

Actividad contráctil del íleon terminal y funciones del esfínter ileocecal. En la unión del íleon con el ciego, los pliegues de la *válvula ileocecal* impiden el reflujo del contenido del colon. Además, el íleon distal posee en su porción final un engrosamiento muscular, que constituye el *esfínter ileocecal*.

La pared del intestino delgado desarrolla actividad contráctil *tónica* y *fásica*. Estudios con centellografía demostraron que en el íleon terminal se produce la *acumulación* de residuos alimenticios; ello se debe a que la llegada de contenido intestinal al ciego provoca su *distensión*, la cual, a su vez, estimula la *contracción* del esfínter ileocecal y la *relajación* del íleon terminal. Como consecuencia, el contenido intestinal es transferido lentamente al ciego, pero si se produce la ingestión de alimentos se origina el rápido vaciamiento del íleon por el aumento de su actividad fásica motora. Este comportamiento se denomina *reflejo gastroentérico* o *gastroileal*. En cambio, la acumulación descrita de residuos en el íleon terminal podría deberse a cambios de su actividad tónica similares a los observados en la porción proximal del estómago. Sin embargo, el íleon no presenta *acomodación a la distensión* (como ocurre en el estómago proximal) y lo que produce la ingesta alimenticia es el rápido aumento de su actividad contráctil, seguido de un período prolongado de relajación que permite la nueva acumulación de residuos.

Regulación de la motilidad del intestino delgado. La producción del MMC requiere la *integridad del sistema nervioso entérico;* asimismo, se ha vinculado el ciclo de actividad con oscilaciones de los niveles plasmáticos de *motilina.* Empero, se admite que la coordinación del MMC gastrointestinal requiere también la *inervación extrínseca* dada por una vía vagal colinérgica y eferencias adrenérgicas, lo cual explica el comportamiento cíclico. Cuando se pasa del estado de ayuno al estado posprandial, se producen cambios en el patrón del MMC que han sido asociados con un aumento de la producción de *NO* o de la liberación de *CCK* y con efectos moduladores de las *prostaglandinas.*

Por su parte, el peristaltismo está programado por el *sistema nervioso entérico* y efectivizado por el *reflejo peristáltico intestinal.* Este reflejo es iniciado por estímulos detectados por *mecanorreceptores* y *quimiorreceptores* que originan la contracción oral del músculo liso circular determinada por potenciales excitatorios, y la relajación caudal determinada por potenciales inhibitorios. Dichos componentes están mediados por los transmisores de excitación motora *acetilcolina* y *taquicininas* (sustancia P y neurocinina A) y los transmisores de inhibición motora *VIP* y *NO.* La liberación de los mencionados transmisores es regulada por interneuronas *colinérgicas* y *no colinérgicas* acopladas a las neuronas sensoriales. El *estiramiento del músculo liso circular* y la *estimulación mucosa* activan distintas poblaciones de neuronas sensoriales: el reflejo peristáltico iniciado por la estimulación mucosa (quimiorreceptores) es mediado por neuronas sensoriales intrínsecas (entéricas), mientras que el producido por el estiramiento muscular (mecanorreceptores) es mediado por neuronas sensoriales extrínsecas cuyos cuerpos celulares se encuentran fuera del intestino. Ambas vías sensoriales parecen utilizar como transmisor el denominado *péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)* (véase cap. 19).

La transmisión sináptica en las neuronas entéricas también es influida por la *serotonina* producida por las células enterocromafines, y su interacción con distintos receptores puede facilitar o inhibir dicha transmisión.

El componente de *relajación* en el reflejo peristáltico presenta un mecanismo de modulación en el cual intervienen tres tipos de neuronas: de *somatostatina,* de *péptidos opioides* y de *ácido gamma-aminobutírico (GABA).* Se establece así un circuito neural regulador que determina una liberación óptima de *VIP* para la estimulación de la síntesis de *NO,* que es el principal inhibidor de la actividad contráctil del músculo liso intestinal. El mecanismo propuesto está esquematizado en la figura 13-14. La liberación de GABA también podría estar vinculada con la estimulación de la contracción muscular mediada por neuronas motoras *colinérgicas.*

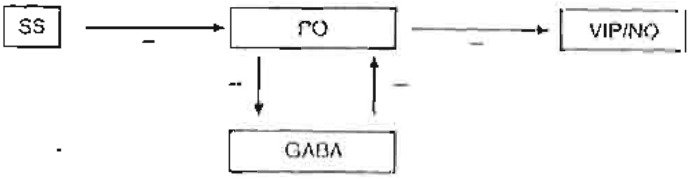


Fig. 13-14. Circuito neuronal producido por el acoplamiento de tres tipos de neuronas: de somatostatina *(SS),* de péptidos opioides (encefalinas) *(PO)* y de ácido γ-aminobutírico *(GABA),* las cuales modulan la liberación de péptido intestinal vasoactivo *(VIP)* y la formación de óxido nítrico *(NO)* durante la relajación caudal de la onda peristáltica. La secuencia sería la siguiente: el estiramiento muscular produce liberación de SS, cuyo efecto es inhibitorio de las neuronas PO, lo cual desinhibe el efecto de PO sobre las neuronas VIP y GABA, de lo cual resulta un aumento de liberación de GABA y de VIP, con producción de NO. Como las neuronas PO y GABA están acopladas con influencias inhibitorias recíprocas, resulta que la liberación de GABA refuerza el efecto inhibitorio de SS sobre PO. (Adaptada de Grider, J. R. Am. J. Physiol. 267:G696-G701, 1994.)

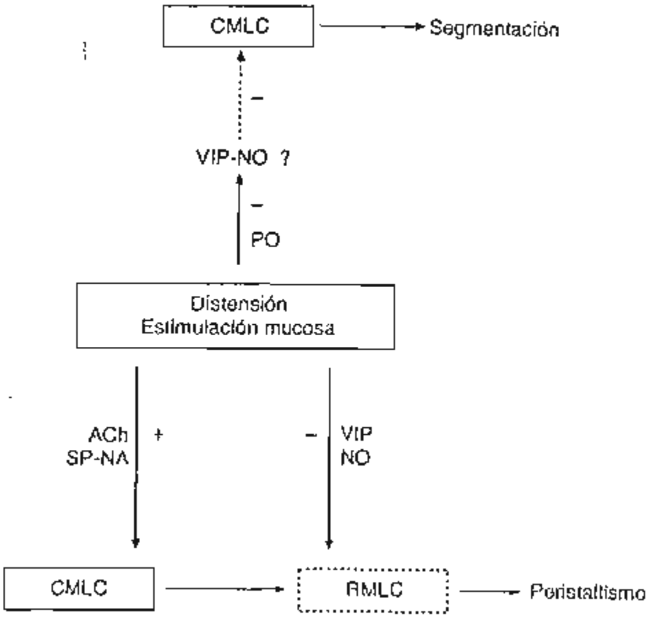


Fig. 13-15. Mecanismos responsables de la contracción del músculo liso intestinal durante los movimientos de segmentación, y de la secuencia de contracción oral y relajación distal de dichas fibras musculares durante los movimientos peristálticos. *CMLC,* contracción del músculo liso circular; *RMLC,* relajación del músculo liso circular; *VIP,* péptido intestinal vasoactivo; *NO,* óxido nítrico; *PO,* péptidos opioides (encefalinas); *ACh,* acetilcolina; *SP-NA,* sustancia P-neurocinina A (taquicininas). La flecha y el recuadro entrecortados indican inhibición de liberación y de contracción muscular, respectivamente.

El movimiento de *segmentación* sería el resultado de la *desinhibición* de procesos inhibidores de la contractilidad del músculo liso circular. Dicho mecanismo podría ser producido por la liberación de *péptidos opioides* que son inhibidores de neuronas inhibitorias de la contractilidad.

En el íleon terminal, la *neurotensina* sería la responsable de la inhibición de la actividad contráctil del músculo liso de dicho sector, donde existe una mayor cantidad de células N productoras del péptido mencionado.

En la figura 13-15 se esquematizan los mecanismos de regulación de los movimientos de segmentación y peristálticos en el intestino delgado.

Concepto de íleo intestinal. El íleo es un estado de inactividad motora producido por irritación peritoneal y por una variedad de otras circunstancias.

Este proceso de parálisis intestinal es provocado por descargas de impulsos *simpáticos noradrenérgicos* que actúan sobre terminaciones presinápticas impidiendo la liberación de transmisores excitatorios como la serotonina y la acetilcolina. Dicha inhibición inactiva los circuitos nerviosos programados para los movimientos de segmentación y peristálticos. La falta de activación de motoneuronas colinérgicas y la ausencia de respuesta al marcapaso miogénico, llevan a la parálisis intestinal.

Motilidad de las vellosidades intestinales. Las contracciones rítmicas espontáneas de las vellosidades intestinales son conocidas desde hace mucho tiempo. Dicha motilidad es producida por contracciones del músculo liso de la *muscularis mucosae*, que está orientado a lo largo del eje longitudinal de la vellosidad. La actividad contráctil es estimulada por fibras vagales *colinérgicas* e inhibida por el simpático a través de receptores adrenérgicos α y β.

Motilidad del intestino grueso

Al igual que en el intestino delgado, en el intestino grueso deben considerarse dos tipos definidos de actividad motora, representados por movimientos de *mezcla* y *propulsivos*. La actividad motora reviste características particulares de acuerdo con los distintos segmentos del intestino grueso.

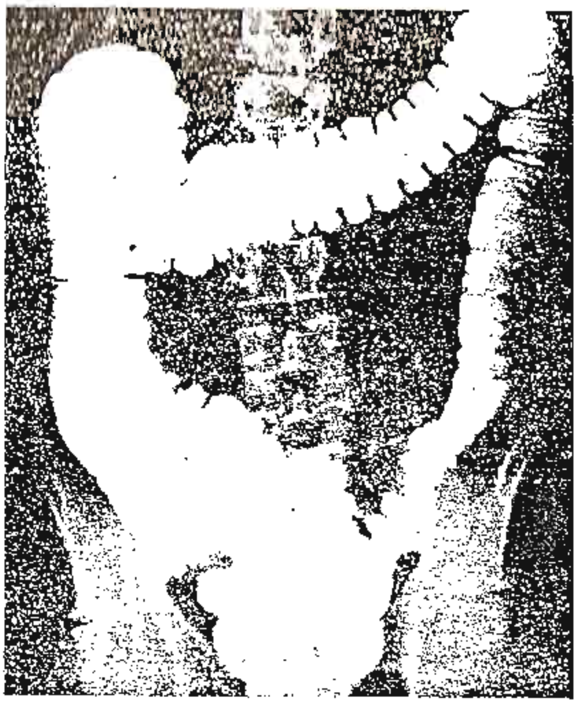


Fig. 13-16. Radiografía de colon visualizado por enema de bario. (Tomada de Davenport, H. W.: Fisiología de la Digestión. 2a. ed. Interamericana, Madrid, 1968, p. 63.)

a) En el ciego y el colon ascendente predominan los movimientos peristálticos o propulsivos, iniciados en marcapasos que se ubican cerca de la base del ciego. Este peristaltismo tiene la particularidad de ser también retrógrado, por lo cual el contenido es *impulsado* y *retropulsado*, lo que prolonga su permanencia en esos segmentos y favorece la absorción de agua y electrólitos.

b) En el colon transverso y el descendente predominan los movimientos de segmentación, que pueden ser comprobados por cinerradiografía bajo la forma de contracciones y relajaciones alternadas. Estas contracciones segmentarias dan a los sectores involucrados un aspecto de guirnalda visualizable con una mezcla radiopaca; a dichas saculaciones se las denomina *haustras* colónicas (fig. 13-16).

c) En los segmentos distales del colon se observa un tercer tipo de actividad motora que es netamente propulsiva. Así, se han registrado en el colon sigmoideo contracciones de gran amplitud que se propagan en sentido caudal y que están relacionadas con las comidas y con el deseo de defecación, y que desaparecen durante el sueño. Cuando se produce la contracción *generalizada* de los segmentos distales del colon, tiene lugar la llamada contracción o movimiento *en masa*, que es lo que impulsa las heces al recto. Este movimiento habitualmente se origina tres a cuatro veces por día (fig. 13-17).

Actividad eléctrica y contráctil del músculo liso colónico. En el colon se han constatado en el ayuno tanto MMC como actividad no migratoria. También existen ondas gigantes de actividad migratoria, las cuales, si bien poco frecuentes, son capaces de propulsar el contenido a través de largos trayectos. En el recto del hombre se han registrado descargas periódicas similares a la fase III del MMC, producidas a intervalos de 90 minutos y que han sido denominadas *complejo motor rectal (RMC)*. Este complejo es independiente del MMC, y no existe sincronización entre ambos biorritmos.

La actividad contráctil del músculo liso colónico es iniciada por distintos estímulos capaces de elevar los niveles de Ca^{2+} intracelular:

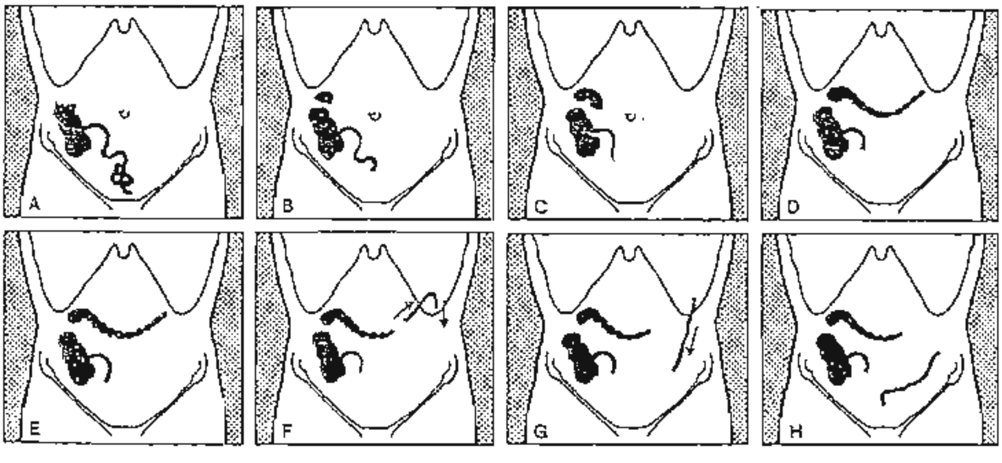


Fig. 13-17. Contracción en masa y respuesta gastrocolónica. El estudio fue realizado en un hombre normal al cabo de 5 horas de la administración oral de sulfato de bario a fin de visualizar el íleon terminal y el colon ascendente. *A.* Ingestión de una comida ordinaria para favorecer el vaciamiento del íleon. *B.* Desplazamiento del contenido del colon ascendente en coincidencia con el fin de la ingesta. *C.* Progresión del contenido radiopaco. *D.* Llenado del colon transverso. *E.* Producción de haustras. *F, G* y *H.* Progresión del contenido en el colon descendente y sigmoide en rápida secuencia (contracción en masa). (Tomada de Davenport, H. W.: Fisiología de la Digestión, 2a. ed. Interamericana, Madrid, 1968, p. 66.)

a) interacción de receptores de la membrana plasmática con *neuromensajeros* liberados de las neuronas mientéricas motoras, con sustancias *endocrinas*, o con sustancias de acción *paracrina;*

b) *propagación electrotónica* desde miocitos vecinos o desde las células intersticiales de Cajal;

c) *activación de canales de* Ca^{2+} *operados por estiramiento.*

Composición del contenido colónico y defecación. Como consecuencia de los movimientos de mezcla se favorece la formación, en la luz colónica, de las *heces* o materias fecales. Las heces están compuestas por un 30% de residuos sólidos, que incluyen bacterias, sales inorgánicas y residuos orgánicos constituidos por celulosa, lípidos y proteínas. El 70% restante está representado por agua. El *olor* característico de las heces está dado por productos bacterianos como el indol, el escatol y el ácido sulfhídrico. El *color* propio de las heces es atribuido sistemáticamente a la presencia de un pigmento biliar, la estercobilina. Para que ello ocurra se requiere la oxidación de los cromógenos incoloros (urobilinógenos) (véase cap. 17) antes de su excreción. Sin embargo, esto es improbable por las características del medio luminal del intestino grueso, cuyas propiedades son netamente reductoras.

La expulsión de las heces al exterior constituye el acto de la defecación. Dicho proceso fisiológico es complejo y se desencadena por la contracción en masa que ya ha sido descrita y en la cual participan factores *nerviosos* (reflejo gastrocólico) y *hormonales*, inducidos por la ingestión de alimento, por lo cual se considera más apropiado denominarlo *respuesta gastrocolónica.*

En condiciones fisiológicas la contracción en masa no provoca ninguna sensación, pero la llegada de un volumen adecuado de heces al recto produce su *distensión*, que promueve la necesidad de defecar. Ello se origina por el aumento de la presión intraluminal, que induce la *contracción* de las paredes del recto y la *relajación* de los esfínteres interno y externo del ano, con lo cual se inicia la expulsión de las heces. Simultáneamente se produce el descenso del diafragma, el cierre de la glotis y la contracción de los músculos de las paredes torácica y abdominal. Como consecuencia, se desarrolla un aumento de la presión intratorácica e intraabdominal, acompañado de cambios hemodinámicos circulatorios.

La actividad del esfínter interno del ano es *involuntaria*, mientras que la del esfínter externo se encuentra bajo el control de la voluntad.

Reflejo de la defecación y mecanismos de regulación. La *distensión* del recto provoca aferencias sensoriales al plexo nervioso mientérico que se traducen en una actividad peristáltica que progresa hacia el recto y en la relajación del esfínter interno del ano *(reflejo rectoanal)*. Este *reflejo intrínseco* de la defecación no es por sí solo suficiente para controlar esta función, por lo que requiere el aporte extrínseco del *reflejo parasimpático*, en el cual intervienen vías eferentes colinérgicas, que son excitatorias. Las neuronas centrales están ubicadas en los segmentos segundo, tercero y cuarto de la médula sacra y en el bulbo, a nivel del piso del cuarto ventrículo. Las neuronas mencionadas están conectadas con neuronas de otros centros nerviosos (vómito, respiración) y reciben además estímulos voluntarios de la corteza cerebral.

Una de las alteraciones más frecuentes de la motilidad colónica es el *estreñimiento*, en el cual la evacuación intestinal no se produce con la frecuencia necesaria. También el tránsito colónico se hace más lento con la *edad;* en ello están involucradas distintas causas, como pérdida de neuronas entéricas, alteración de la síntesis o almacenamiento de neurotransmisores, disminución de la liberación de neurotransmisores y menor respuesta del músculo liso a éstos.

La *acetilcolina* y la *sustancia P* son agonistas que estimulan la actividad contráctil del intestino grueso por ensanchamiento de la meseta de las ondas lentas, que es cuando ocurre el acoplamiento excitocontráctil.

El esfínter interno del ano presenta una tensión en estado de reposo que disminuye durante la relajación que se produce cuando se distiende el recto. Se ha comprobado en animales que el *neuropéptido Y* aumenta la presión de reposo del esfínter por una acción directa sobre el músculo liso y, además, por inhibición de la relajación que se produce durante el reflejo rectoanal. El simpático puede aumentar la presión de reposo del esfínter a través de la *noradrenalina* y del *neuropéptido Y* (NPY) que se encuentran en los nervios simpáticos intrínsecos y extrínsecos.

La motilidad colónica y la defecación son influidas por los *estados emocionales*. Estudios en ratas han demostrado que el *estrés* afecta la motilidad colónica a través de la liberación de la *hormona liberadora de corticotrofina* y de la *vasopresina.*

Reflejos intestinales. Los reflejos *gastroileal* y *gastrocólico* son ejemplos de mecanismos reflejos iniciados por la *distensión gastroduodenal* y que por vías eferentes motoras *colinérgicas* estimulan la propulsión del contenido del íleon hacia el ciego y del colon hacia el recto, respectivamente.

Si bien el sistema nervioso entérico actúa como un controlador de la actividad digestiva motora, se encuentra asimismo sujeto al control neural eferente del sistema nervioso central. La motilidad es en general estimulada por el parasimpático e inhibida por el simpático. Sin embargo, la *distensión* de un segmento intestinal provoca *inhibición* de la motilidad de otros segmentos intestinales y origina los *reflejos intestinointestinales*. En éstos, la vía motora eferente está representada por el simpático, a través de los nervios esplácnicos. Además, la distensión del íleon, el duodeno o el colon produce inhibición de la motilidad gástrica por los llamados *reflejos vagovagales.*

La percepción de la distensión intestinal y de las respuestas reflejas inducidas es modulada por el simpático. Está comprobado, en individuos normales, que la activación del sistema nervioso simpático aumenta tanto la sensibilidad visceral como los reflejos vagales y simpáticos originados en el intestino.

Flora bacteriana del intestino. El tracto digestivo contiene gran número de bacterias, que además se renuevan diariamente. En la cavidad bucal predominan las bacterias aerobias grampositivas, y lo mismo ocurre en las partes altas del tracto gastrointestinal. A partir de la porción media del íleon la flora se modifica sensiblemente, ya que aumenta el número de microorganismos y aparecen gérmenes anaerobios gramnegativos. La flora del colon es en su mayor parte anaerobia y su número se incrementa desde el ciego hacia la porción terminal. Aproximadamente el 99% de la flora colónica está formada por gérmenes anaerobios no esporulados, en su mayor parte bacteroides, bifidobacterias y eubacteriales. El resto está constituido por *Escherichia coli, Streptococcus salivaris*, estreptococo *viridans*, lactobacilos, clostridios, bacilo *perfringens*, etc. El desarrollo de la flora bacteriana en el hombre se efectúa lentamente y se completa al cabo del segundo o tercer año de vida con la introducción de una alimentación variada.

Las bacterias se encuentran tanto en la mucosa como en la luz intestinal. Las primeras influyen sobre el *trofismo* de la mucosa, particularmente del intestino delgado, como también sobre los procesos de *absorción intestinal*.

Las bacterias intestinales cumplen importantes funciones metabólicas, ya que producen enzimas que actúan sobre compuestos orgánicos presentes en el tracto intestinal. El metabolismo de los hidratos de carbono es influido por *glucuronidasas, glucosidasas y disacaridasas*. Las proteínas de las células descamadas normalmente, así como de los propios cuerpos bacterianos, son objeto de la acción de enzimas producidas por las nuevas bacterias. Ello refleja la gran capacidad de renovación de la flora, que se reproduce dos a tres veces en el día. Las enzimas que actúan en el metabolismo proteico lo hacen por *desaminación, N-desalquilación y descarboxilación*, y por acción sobre el triptófano con formación de *indol, indicano* y diversos *ácidos cíclicos*. Además, a partir de la tirosina se originan *fenol* y *ácidos fenólicos*, y de la cistina y cisteína, *mercaptanos*. La flora intestinal produce una *ureasa*, que da origen, a partir de la urea, a amoníaco que ingresa en la circulación portal. El metabolismo de los *ácidos biliares* también es influido por la flora intestinal, para dar origen a los ácidos biliares secundarios. A partir de la bilirrubina presente en la luz intestinal, las reductasas de origen bacteriano dan lugar a los *urobilinógenos*.

Algunas vitaminas, como la *vitamina K* (menaquinona o vitamina K_2), son sintetizadas por bacterias intestinales.

Otra consecuencia de la acción de la flora bacteriana es la producción de gas intestinal; el hidrógeno y el metano son originados exclusivamente por dicha acción. El *gas carbónico* proviene además de las fermentaciones y de la acción de la ureasa microbiana. El *nitrógeno* intestinal puede ser producido y consumido por las bacterias intestinales. Sin embargo, al igual que el oxígeno, puede tener su origen en el aire deglutido. Es probable que la flora aerobia, al consumir oxígeno, proteja a la flora anaerobia predominante en el colon.

En algunas circunstancias, como durante la administración de antibióticos, se produce una disminución de la flora intestinal microbiana, retornando lentamente a la normalidad al suspender la administración.

BIBLIOGRAFIA

Ali, G. N., Laundl, T. M., Wallace, K. L., Shaw, D. W., Decarle, D. J. and Cook, I. J.: Influence of mucosal receptors on deglutitive regulation of pharyngeal and upper esophageal sphincter function. Am. J. Physiol. 267: G644-G649, 1994.

Anand, N. and Paterson, W. G.: Role of nitric oxide in esophageal peristalsis. Am. J. Physiol. 266:G123-G131, 1994.

Biancani, P., Harnett, K. M., Sohn, U. D., Rhim, B. Y., Behar, J., Hillemeier, C. and Bitar, K. N.: Differential signal transduction pathways in cat lower esophageal sphincter tone and response to ACh. Am. J. Physiol. 266:G767-G774, 1994.

Chen, T. S., Doong, M. L., Chang, F. Y., Lee, S. D. and Wang, P. S.: Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats. Am. J. Physiol. 268:G171-G176, 1995.

Chung, S. A., Rotstein, O., Greenberg, G. R. and Diamant, N. E.: Mechanisms coordinating gastric and small intestinal MMC: role of extrinsic innervation rather than motilin. Am. J. Physiol. 267:G800-G809, 1994.

Cook, I. J., Weltman, M. D., Wallace, K., Shaw, D. W., McKay, E., Smart, R. C. and Butler, S. P.: Influence of aging on oral-pharyngeal bolus transit and clearance during swallowing: scintigraphic study. Am. J. Physiol. 266:G972-G977, 1994.

Daniel, E. E., Bardakjian, B. L., Huizinga, J. D. and Diamant, N. E.: Relaxation oscillator and core conductor models are needed for understanding of GI electrical activities. Am. J. Physiol. 266:G339-G349, 1994.

Daniel, E. E., Haugh, C., Woskowska, Z., Cipris, S., Jury, J. and Fox-Threlkeld, J. E.T.: Role of nitric oxide-related inhibition in intestinal function: relation to vasoactive intestinal polypeptide. Am. J. Physiol. 266:G31-G39, 1994.

Davenport, H. W.: Fisiología de la Digestión, 2a. ed. Interamericana, Madrid, 1968.

Grider, J. R.: CGRP as a transmitter in the sensory pathway mediating peristaltic reflex. Am. J. Physiol. 266:G1139-G1145, 1994.

Grider, J. R.: Interplay of somatostatin, opioid, and GABA neurons in the regulation of the peristaltic reflex. Am. J. Physiol. 267: G696-G701, 1994.

Grudy, D., Bagaev, V. and Hillsley, K.: Inhibition of gastric mechanoreceptor discharge by cholecystokinin in the rat. Am. J. Physiol. 268:G355-G360, 1995.

Iovino, P., Azpiroz, F., Domingo, E. and Malagelada, J. R.: The sympathetic nervous system modulates perception and reflex responses to gut distention in humans. Gastroenterology 108: 680-686, 1995.

Itoh, Z., Aizawa, I., Honda, R. and Takeuchi, S.: Neural regulation of interdigestive motor activity in canine jejunum. Am. J. Physiol. 240:G324-G330, 1981.

Kelly, K. A.: Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. Am. J. Physiol. 239:G71-G76, 1980.

Lin, H. C., Elashoff, J. D., Kwok, G. M., Gu, Y. G. and Meyer, J. H.: Stimulation of duodenal motility by hyperosmolar mannitol depends on local osmoreceptor control. Am. J. Physiol. 266:G940-G943, 1994.

Meyer, J. H., Elashoff, J. D., Domeck, M., Levy, A., Jehn, D., Hlinka, M., Lake, R., Graham, L. S. and Gu, Y. G.: Control of canine gastric emptying of fat by lipolytic products. Am. J. Physiol. 266:G1017-G1035, 1994.

Miller, A. J.: Deglution. Physiol. Rev. 62:129-184, 1982.

Mountcastle, V. B.: Medical Physiology, 12th ed., vol. I. C.V. Mosby Co., St. Louis, 1968.

Notivol, R., Coffin, B., Azpiroz, F., Mearin, F., Serra, J. and Malagelada, J. R.: Gastric tone determines age sensitivity of the stomach to distention. Gastroenterology 108:330-336, 1995.

Ny, L., Alm, P., Larsson, B., Ekstrom, P. and Andersson, K. E.: Nitric oxide pathway in cat esophagus, localization of nitric oxide synthase and functional effects. Am. J. Physiol. 268:G59-G70, 1995.

Rogers, R. C., McTigue, D. M. and Hermann, G. E.: Vagovagal reflex control of digestion: afferent modulation by neural and "endoneurocrine" factors. Am. J. Physiol. 268:G1-G10, 1995.

Rodríguez-Membrilla, A., Martínez, V., Jiménez, M., Goñalons, E. and Vergara, P.: Is nitric oxide the final mediator regulating the migrating myoelectric complex cycle? Am. J. Physiol. 268:G207-G214, 1995.

Ruch, T. C. and Patton, H. D.: Physiology and Biophysics, 20th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973.

Sanders, K. M.: Ionic mechanisms of electrical rhythmicity in gastrointestinal smooth muscles. Ann. Rev. Physiol. 54:439-453, 1992.

Sanders, K. M. and Ward, S. M.: Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. Am. J. Physiol. 262:G379-G392, 1992.

Sethi, A. K. and Sarna, S. K.: Contractile mechanisms of canine colonic propulsion. Am. J. Physiol. 268:G530-G538, 1995.

Soffer, E. E., Summers, R. W. and Gisolfi, C.: Effect of exercise on intestinal motility and transit in trained athletes. Am. J. Physiol. 260: G698-G702, 1991.

Weems, W. A.: The intestine as a fluid propelling system. Ann. Rev. Physiol. 43:9-19, 1981.

14

Secreciones digestivas

Emilio A. Rodríguez Garay

www.el12cirujano.blogspot.com

En el tracto digestivo ingresa diariamente un volumen considerable de líquido, de aproximadamente 8 a 10 litros. Una parte proviene de la ingesta (1 a 1,5 l), mientras que la restante procede de la actividad secretora de glándulas que vuelcan su producto a la luz del tracto digestivo a través de conductos excretores. Dichas secreciones forman parte de los líquidos extracelulares llamados transcelulares, y su composición varía de acuerdo con las distintas células que intervienen en su elaboración.

Como el contenido de agua de las heces no excede los 100 ml, resulta claro que la mayor parte de los líquidos que conforman las *secreciones digestivas* es reabsorbida (véase cap. 15).

En este capítulo se considerarán las secreciones salival, gástrica, pancreática exocrina e intestinal. La secreción biliar, por sus particulares características, es analizada en el capítulo 6.

SECRECION SALIVAL

(15)

La secreción salival es producida en el hombre por tres pares de glándulas, denominadas *parótidas, submaxilares* y *sublinguales*. De acuerdo con su composición celular, las parótidas son glándulas *serosas*, mientras que las otras son mixtas, es decir, *serosas* y *mucosas*. Además, existen numerosas glándulas más pequeñas dispersas en las cavidades bucal y faríngea, que son de naturaleza mucosa.

Consideraciones anatómicas. Las glándulas salivales están constituidas por *ácinos*, que vuelcan su secreción en la luz de estas estructuras, la que es excretada, a través de los conductos *intercalares*, en conductos de mayor calibre, *intralobulares* e *interlobulares*. Finalmente, los conductos *excretores* forman un conducto único de mayor tamaño, a través del cual la secreción es volcada en la cavidad bucal.

Los ácinos, cuya disposición semeja un racimo de uvas, están constituidos por células piramidales con una membrana *apical*, en relación con la luz del ácino, y otra *basolateral*, vinculada con vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

Las células mucosas son más claras y poseen en su interior gránulos transparentes, mientras que las serosas poseen gránulos opacos. En los ácinos mixtos, las células serosas, en forma de medias lunas, se encuentran alrededor de las células mucosas y comunican con la luz del ácino a través de pequeños conductillos. Un tercer tipo de células son las *mioepiteliales*, dispuestas entre las células acinosas predominantemente de las glándulas sublinguales, y que se cree tienen propiedades contráctiles.

Inervación de las glándulas salivales. La inervación de las glándulas salivales proviene del sistema nervioso autónomo, *simpático y parasimpático* (fig. 14-1). Las terminaciones simpáticas son fibras posganglionares procedentes del ganglio cervical superior, que se distribuyen en las células de los ácinos, la musculatura vascular y probablemente las células mioepiteliales. Las terminaciones parasimpáticas son de origen craneal y llegan a las glándulas salivales por los nervios glosofaríngeo y cuerda del tímpano, rama del nervio facial. Las fibras parasimpáticas son fibras preganglionares que hacen sinapsis en los ganglios óptico y submaxilar, de los que emergen fibras posganglionares que inervan las células acinosas.

Papel fisiológico de la saliva. Probablemente, el papel fisiológico de mayor significación es el de *lubricar el bolo alimenticio para favorecer su masticación y deglución*. Otra función importante es la de *humidificar* la cavidad bucal, lo que permite *solubilizar* los componentes alimenticios y estimular las papilas gustativas. Además, la secreción salival está muy relacionada con el estado de *hidratación* del organismo, por lo cual una de las manifestaciones de la sed es la disminución de la secreción salival.

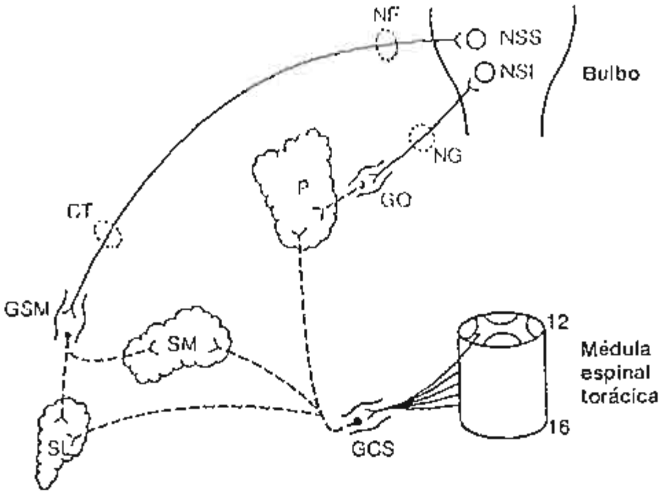


Fig. 14-1. Inervación autónoma de las glándulas salivales. *NSS*, núcleo salival superior; *NSI*, núcleo salival inferior; *NG*, nervio glosofaríngeo; *NF*, nervio facial; *CT*, cuerda del tímpano; *GO*, ganglio ótico; *GSM*, ganglio submaxilar; *GCS*, ganglio cervical superior; *P*, glándula parótida; *SM*, glándula submaxilar; *SL*, glándula sublingual. Las fibras preganglionares están representadas con líneas llenas y las posganglionares, con líneas entrecortadas.

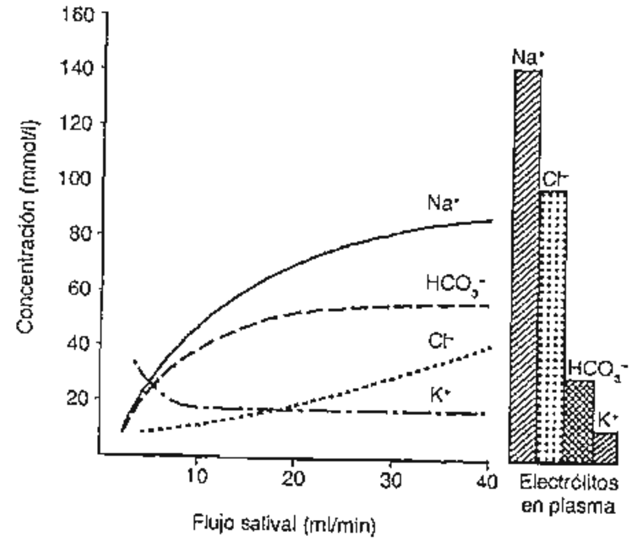


Fig. 14-2. Composición promedio de la saliva parotídea en tres hombres jóvenes, en función del flujo salival. Comparación de las concentraciones de los principales electrólitos salivales con respecto a las concentraciones plasmáticas. (Adaptada de Thaisen, J. H.; Thorn, N. A. y Schwartz, J. L. Am. J. Physiol. 178:155-159, 1954.)

La saliva ejerce, por otra parte, un efecto *protector* sobre la mucosa bucal, a cuya higiene contribuye. Para ello contiene el ion *tiocianato*, de propiedades antimicrobianas, y la *lisozima*, que es una enzima bacteriolítica. Son hechos conocidos que la falta de secreción salival produce fetidez del aliento (halitosis) y que las infecciones bucales son infrecuentes, aun después de intervenciones quirúrgicas a dicho nivel.

La secreción de saliva y la humidificación que así se produce favorecen la articulación de la *palabra*, lo cual es muy conocido por los oradores.

En la saliva son *excretados* numerosos compuestos orgánicos e inorgánicos. Entre estos últimos, la concentración elevada de *flúor* en la saliva, que se observa en algunas regiones donde el agua posee altos niveles de este elemento, ha sido relacionada con una menor incidencia de caries dentarias.

La secreción salival puede potencialmente cumplir funciones *digestivas*, por su contenido de amilasa o ptialina.

Si bien las funciones expuestas revelan la importancia fisiológica de la secreción salival, las glándulas salivales no son esenciales para la vida. No obstante, en casos de supresión crónica de la secreción salival (xerostomía), son frecuentes los procesos inflamatorios de la cavidad bucal y se presentan dificultades para la masticación y deglución de alimentos y mayor incidencia de caries dentarias.

Volumen y propiedades de la saliva. La secreción salival en el hombre es de 1 a 1,5 l por día, incluidos los períodos de reposo digestivo. En los *intervalos digestivos*, la secreción salival corresponde en su mayor parte a las glándulas submaxilares. Cuando se produce la *alimentación*, la secreción salival aumenta considerablemente, sobre todo a expensas de la secreción de las parótidas.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CCK	Colecistocinina
GRP	Péptido liberador de gastrina
PACAP	Polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria
PP	Polipéptido pancreático
PYY	Péptido YY
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

En comparación con otras glándulas digestivas, las glándulas salivales pueden segregar un volumen importante por gramo de tejido. En algunas especies animales se ha comprobado que las glándulas submaxilares pueden secretar a una velocidad de 1 ml/g de tejido por minuto, la cual es aproximadamente unas 50 veces mayor que la del páncreas exocrino.

La saliva mixta es un líquido claro, de reacción ligeramente ácida y con una osmolalidad considerablemente menor que la plasmática. Por lo tanto, puede considerarse que la saliva es un líquido *hipotónico* con respecto al plasma. Con el aumento de la secreción, la osmolalidad aumenta y a velocidades secretorias máximas la saliva se torna *isotónica* con el plasma.

Composición de la saliva. La saliva está compuesta en más del 99% por agua y el resto por solutos. Los solutos principales son compuestos orgánicos e inorgánicos.

Solutos inorgánicos. Los principales solutos inorgánicos son Na^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-. Las concentraciones de estos iones varían con la velocidad de la secreción salival. Al *aumentar* el flujo salival, también aumentan las concentraciones de Na^+, Cl^- y HCO_3^-. Sin embargo, aun a flujos elevados las concentraciones de Na^+ y de Cl^- se mantienen por debajo de las concentraciones respectivas en el plasma. Contrariamente, la concentración de HCO_3^- a flujos salivales altos excede la concentración plasmática. En el hombre, la secreción salival parotídea puede alcanzar concentraciones de HCO_3^- de 60 mmol/l, la cual es más del doble de la concentración plasmática.

La concentración de K^+ en la saliva presenta un comportamiento distinto del de los otros iones: cuando el flujo salival es bajo, la concentración salival de K^+ es varias veces superior a la concentración plasmática; con el aumento del flujo, la concentración de K^+ disminuye aunque se mantiene siempre por encima de la concentración plasmática (fig. 14-2).

Otros solutos inorgánicos que se hallan presentes en la saliva son Fl^-, Br^- y I^-. Las concentraciones de este último en la saliva del hombre pueden exceder hasta 10 veces la concentración de I^- en el plasma.

Solutos orgánicos. Entre los componentes orgánicos de la saliva se encuentran *aminoácidos, urea, ácido úrico, creatinina* y *proteínas*.

El componente proteico es muy complejo. Algunas proteínas son sintetizadas en las células de los ácinos, otras en las de los conductos y un tercer grupo procede del plasma, como la *albúmina*, la *IgA*, la *IgG* y la *IgM*. Se considera que la IgA es también producida por las células de los conductos, al igual que la *lisozima*, que posee propiedades bacteriolíticas. Las células de los conductos también producen el *factor de crecimiento epidérmico*, lo cual ha despertado mucho interés para su estudio.

Entre las proteínas sintetizadas en los ácinos, la más importante es la *amilasa salival*.

a) *Amilasa salival.* La α-amilasa salival, o ptialina, es una glicoproteína sintetizada en las células acinosas, sobre todo parotídeas. Es una enzima *amilolítica* que ataca los enlaces α-1,4-glucosídicos y que requiere la presencia de Cl^- y Ca^{2+} para su actividad. El pH óptimo de la amilasa salival se encuentra entre 6,9 y 7,1, es decir, cercano al pH de la saliva. Por la acción catalítica de esta enzima, a partir de almidón se originan maltosa y maltotriosa. En una segunda etapa, esta última se hidroliza para dar lugar a maltosa y glucosa. También a partir de glucógeno y amilopectina se originan en dos etapas maltosa, maltotriosa, dextrina y glucosa. En algunas especies animales, como el perro y el gato, la saliva no posee ptialina.

La amilasa salival ejerce escasa acción digestiva, debido al corto tiempo de permanencia de los alimentos en la cavidad bucal. La ptialina puede sin embargo continuar actuando en el estómago después de la deglución, sobre todo en las capas más profundas de alimentos depositados, hasta que la presencia del jugo gástrico ácido genera un pH inadecuado para su acción.

b) *Otras glicoproteínas sintetizadas en los ácinos.* La *mucoproteína* de la saliva es sintetizada por las células mucosas, sobre todo de las glándulas submaxilares, cuya secreción es muy viscosa por la presencia de dicho compuesto. También las células mucosas submaxilares producen sustancias de *grupos sanguíneos* similares a los aglutinógenos de los eritrocitos, aunque existen en el género humano individuos que son secretantes de estas sustancias y otros que no lo son.

Flujo salival y concentración proteica. Se ha comprobado que la concentración salival de las proteínas producidas en los ácinos *no varía* aunque se modifique la velocidad secretoria. En cambio, cuando se estimula el flujo salival se producen variaciones de las concentraciones de los otros componentes proteicos. Así, tanto las concentraciones de las proteínas procedentes del plasma como las de proteínas originadas en las células de los conductos *disminuyen* con el aumento de la velocidad de secreción salival.

Mecanismo de formación de la saliva. En 1954, Thaysen y colaboradores propusieron la hipótesis de la secreción salival producida en dos etapas: en una *primera* etapa, los ácinos segregarían un fluido isotónico con el plasma y de similar composición iónica que éste, denominado *secreción primaria.* En una *segunda* etapa, se producirían modificaciones de la secreción primaria durante su pasaje por los conductos excretores ya que algunos iones son *reabsorbidos* y otros *secretados* por las células epiteliales de los conductos. En esta etapa *no tendrían lugar movimientos acuosos* dada la escasa o nula permeabilidad de dicho epitelio. Como consecuencia, la secreción final producida resultaría hipotónica con respecto a la secreción primaria.

La citada hipótesis pudo ser confirmada en algunos aspectos. Estudios por *micropunción* permitieron obtener fluido secretado en la región de los conductos intercalares, y fue posible comprobar una composición electrolítica similar a la plasmática, pero con un mayor contenido de K^+.

La participación de las células epiteliales de los conductos permanece sin haber sido dilucidada. Sin embargo, estudios por *microperfusión* de los conductos excretores principales de mayor tamaño han demostrado que éstos poseen la capacidad de *reabsorber* Na^+ y Cl^- y de *secretar* K^+ y HCO_3^-. Lamentablemente, dificultades de orden técnico no han permitido aún lograr el acceso a los conductos intralobulares para realizar estudios del tipo mencionado. A pesar de ello, se han obtenido evidencias indirectas a través de modificaciones de la composición iónica de la saliva producidas por distintos estímulos. Los datos recogidos están en favor de un mecanismo de *reabsorción ductular de NaCl* y otro de *secreción ductular de $KHCO_3$*.

Los estudios efectuados a nivel de los ácinos permitieron elaborar un modelo para la *secreción primaria,* el cual está representado en la figura 14-3. Los hechos más notorios son los siguientes:

a) la detección de estímulos por los receptores basolaterales de las células acinosas produce un aumento de *inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3)*, el cual induce la liberación de *Ca^{2+}* del retículo endoplasmático;

b) el aumento de Ca^{2+} citosólico induce el eflujo basolateral de *K^+* y apical de *Cl^-*, no descartándose el eflujo adicional apical de K^+;

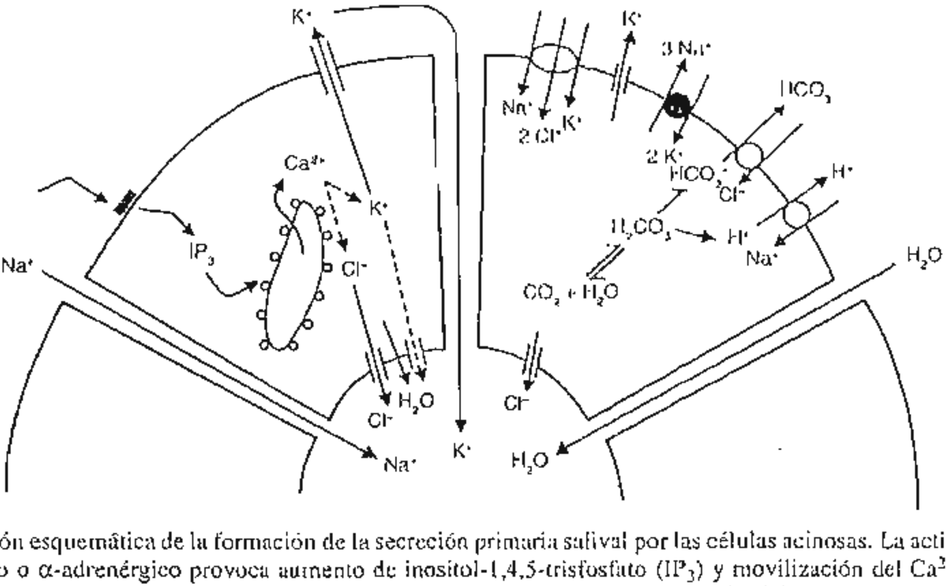


Fig. 14-3. Representación esquemática de la formación de la secreción primaria salival por las células acinosas. La activación de un receptor colinérgico muscarínico o α-adrenérgico provoca aumento de inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y movilización del Ca^{2+} intracelular, el cual activa esencialmente canales apicales de Cl^- y basolaterales de K^+. El pasaje de aniones a la luz del ácino produce movimientos de Na^+ y K^+ por vía paracelular a través de las uniones estrechas (no representadas en el gráfico) con permeabilidad selectiva para cationes, con lo cual se preserva la electroneutralidad. En la membrana basolateral, los H^+ generados por la anhidrasa carbónica son contratransportados con Na^+, y el HCO_3^- es intercambiado con Cl^-. La disminución de K^+ y Cl^- intracelulares favorece el gradiente químico para el cotransportador Na^+-K^+-2 Cl^-. El exceso de Na^+ intracelular es eliminado por la bomba de Na^+-K^+ de la membrana basolateral. (Adaptada de Nauntofte, B. Am. J. Physiol. 263:G823-G837, 1992.)

c) el eflujo apical de Cl^- produce una diferencia de potencial transmembrana que favorece el pasaje paracelular de *Na^+* y *K^+* hacia la luz del ácino;

d) el pH intracelular desciende debido al aumento de H^+ originado por la disociación de H_2CO_3 formado por mediación de la anhidrasa carbónica, y el *HCO_3^- es intercambiado con Cl^-*, cuyo ingreso basolateral es estimulado por su pérdida apical;

e) el aumento de la concentración de iones en la luz del ácino origina gradientes osmóticos que producen movimientos de *agua* por vía paracelular y transcelular y, como consecuencia de esto último, disminución del *volumen celular;*

f) a los pocos segundos de iniciarse la secreción, disminuye el Ca^{2+} intracelular y se activa el contratransporte basolateral Na^+/H^+, lo cual restablece el pH intracelular; además se activa el cotransporte basolateral Na^+-K^+-2 Cl^- y como resultante el de *agua*, con lo cual aumenta el *volumen celular;*

g) la Na^+,K^+-ATPasa localizada en la membrana basolateral elimina el exceso de *Na^+* intracelular y restablece los niveles intracelulares de *K^+*;

h) se mantienen las concentraciones *intracelulares* de Cl^- por encima de su equilibrio electroquímico.

El modelo descrito indica que el *transporte transepitelial de Cl^-* constituye la fuerza impulsora para la secreción primaria de la saliva.

Regulación de la secreción salival. La secreción de las glándulas salivales es regulada principalmente por mecanismos *nerviosos*. Los estímulos más importantes provienen del *parasimpático*, el cual promueve la secreción abundante de saliva cuya composición depende del tipo glandular. Las células mucosas de la glándula sublingual producen una saliva viscosa debido a la secreción de *mucina* juntamente con la de agua y electrólitos. En dichas células solamente existen *receptores muscarínicos*. En las otras glándulas salivales hay distintos receptores. La secreción de proteínas, y entre ellas la de amilasa salival, depende de la activación de receptores *β-adrenérgicos*. En cambio, la secreción de agua y electrólitos se debe a la estimulación de receptores *muscarínicos* y *α_1-adrenérgicos*. Las células acinosas sublinguales *no responden* a la estimulación de receptores adrenérgicos.

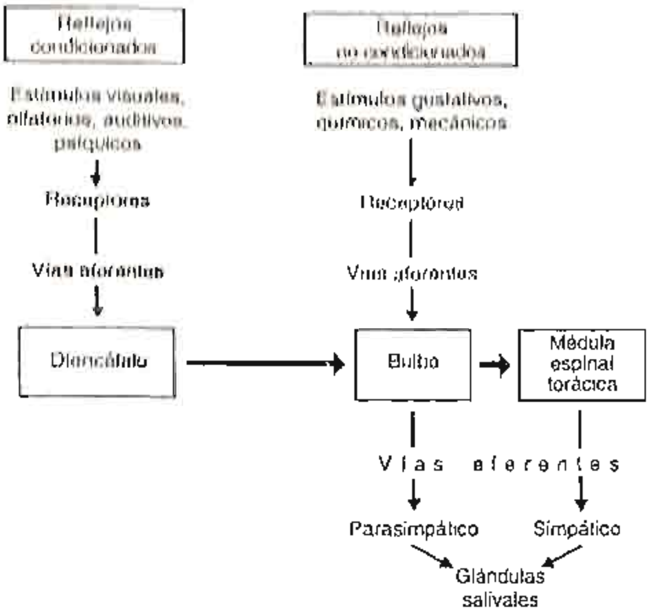


Fig. 14-4. Regulación nerviosa de la secreción salival.

El principal agonista de la respuesta secretomotora producida por la estimulación de receptores muscarínicos es la *acetilcolina*, la cual activa receptores M_3 e impulsa de este modo la generación de IP_3 y la movilización de Ca^{2+} intracelular. La estimulación de los receptores adrenérgicos es producida por las *catecolaminas* liberadas de las terminaciones simpáticas.

Además de las estimulaciones muscarínica y adrenérgica, la secreción acinosa se produce también en respuesta a la estimulación *peptidérgica de la sustancia P*.

Los conductos intralobulares de la glándula submaxilar poseen receptores *muscarínicos* y *α-adrenérgicos*, pero no peptidérgicos. En dichas células, el aumento de Ca^{2+} intracelular producido por la estimulación de los mencionados receptores ha podido ser comprobado por técnicas microfluorométricas.

Reflejos salivales. La secreción salival tiene lugar en forma continua, aun durante los períodos de reposo alimentario. Distintos estímulos pueden producir aumentos de la secreción salival de distinta magnitud. Los estímulos son de dos tipos: 1) estímulos locales provocados por sustancias presentes en la cavidad bucal; 2) estímulos procedentes de otros receptores sensoriales (visuales, auditivos, olfatorios). Los primeros originan los *reflejos no condicionados* o *congénitos*. Los segundos, los *reflejos condicionados* o *adquiridos*.

a. *Reflejos no condicionados.* Estos reflejos se inician por la acción de sustancias en contacto con la mucosa bucal y que son capaces de estimular las papilas gustativas o las terminaciones nerviosas bucofaríngeas. Dicha acción no presupone una calidad determinada de sustancia, aunque por su naturaleza puede ejercer una estimulación de mayor o menor grado. Así, por ejemplo, los ácidos son capaces de provocar una abundante secreción salival, pero también partículas insípidas o estímulos mecánicos ejercen una acción estimuladora.

b. *Reflejos condicionados.* Estos reflejos están relacionados con una sensación placentera previa producida por estímulos visuales, olfatorios o psíquicos. El olor o la visión de alimentos apetecibles, o el hecho de pensar en una comida agradable, son capaces de provocar una secreción salival copiosa.

La participación efectiva de los reflejos condicionados fue demostrada por Pavlov a principios de siglo, mediante experimentos muy demostrativos. Así pudo comprobar en perros que la entrega de un alimento apetitoso para el animal es seguida rápidamente de una secreción salival abundante. Si dicho procedimiento se repite durante un tiempo, la simple presentación del alimento produce secreción salival aumentada. Más aún, si la presentación del alimento es asociada con un sonido determinado, como por ejemplo el de una campanilla, después de un tiempo de repetir el procedimiento, el sonido mencionado es capaz de estimular por sí solo la secreción salival.

Los reflejos condicionados requieren la *integridad* de la corteza cerebral, mientras que los no condicionados siguen produciéndose en animales descerebrados, ya que los centros corticales no son necesarios para ellos. La figura 14-4 representa las vías que intervienen en la producción de los reflejos salivales.

SECRECION GASTRICA

El estómago del hombre produce de 1 a 2 litros diarios de una secreción compleja elaborada por las distintas células de la mucosa gástrica. Los principales constituyentes de esta secreción son: a) agua y electrólitos; b) enzimas principalmente proteolíticas; c) ácido clorhídrico; d) mucoproteínas, y e) factor intrínseco.

Con excepción del factor intrínseco, los demás componentes no son esenciales para la vida. A pesar de ello, la secreción gástrica ejerce un papel importante en la regulación de otras secreciones. Además, el ácido clorhídrico resulta de interés clínico por sus implicancias en la patología digestiva.

Consideraciones anatómicas. La mucosa gástrica es la estructura más interna de la pared del estómago y está separada de la capa muscular por la submucosa. A la simple inspección la mucosa gástrica presenta pliegues, sobre todo a nivel del cuerpo o fondo. El examen microscópico de la mucosa desplegada muestra que se encuentra cubierta de numerosas *criptas o fositas gástricas*.

La superficie de la mucosa está recubierta en su totalidad por un epitelio cilíndrico simple. Sus células, denominadas *epiteliales superficiales*, poseen una gran capacidad de regeneración, de forma tal que las células descamadas a la luz gástrica son reemplazadas rápidamente por células jóvenes que migran desde las partes más profundas de las criptas. Es en la zona del cuerpo del estómago donde las criptas son más abundantes. Por lo general, a cada cripta le corresponden varias criptas secundarias en cuyo fondo se abren 4 o 5 *glándulas gástricas* tubulares rectas y estrechas, que se extienden en profundidad hasta los dos tercios del espesor de la mucosa.

a) *Glándulas fúndicas.* Estas glándulas están compuestas por varios tipos de células exocrinas: las células *mucosas del cuello*, las células *principales* o *cimógenas* y las células *parietales, bordeantes* u *oxínticas*. Las células mucosas del cuello tienen importancia en la regeneración celular, y representan células de transición entre las células superficiales y las glandulares. Las células principales, más pequeñas y abundantes que las células parietales, predominan en la mitad más profunda de las glándulas y su citoplasma presenta gránulos de cimógeno. Las células parietales se encuentran en la periferia de las glándulas; se caracterizan por poseer canalículos intracelulares formados por la invaginación de la membrana apical cubierta de microvellosidades y porque su citoplasma contiene numerosas mitocondrias.

b) *Glándulas pilóricas y cardiales.* Las glándulas pilóricas, presentes en la zona antropilórica, son de aspecto tortuoso y están compuestas de células mucosas claras análogas a las mucosas del cuello. Las glándulas cardiales, volcadas en la zona cercana al cardias, también están compuestas por células *mucosas*. Tanto las glándulas pilóricas como las cardiales se caracterizan por la ausencia de células parietales y principales.

Por las características expuestas, y con un criterio funcional, el estómago puede ser dividido en tres zonas: *cardial, fúndica y antropilórica*. Todas poseen células mucosas, pero las células cimógenas, y sobre todo las parietales, predominan netamente en la zona fúndica (fig. 14-5).

Además de las células exocrinas mencionadas, existen otros tipos celulares en la mucosa gástrica cuyos productos de secreción cumplen importantes funciones reguladoras: las células *G*, presentes esencialmente en la zona antropilórica (también se encuentran en la mucosa duodenal); las células *D*, que se ubican tanto en el antro como en el fondo gástrico; los *mastocitos*, células mesenquimatosas presentes en las adyacencias de los vasos sanguíneos; y células del tipo de las *enterocromafines*.

Métodos de estudio de la secreción gástrica. Los estudios comprenden la aplicación de métodos *in vivo* e *in vitro*.

a) *Métodos in vivo.* La secreción gástrica puede recogerse, particularmente en el hombre, mediante *sondas* introducidas por las fosas nasales. Ello permite analizar la secreción obtenida y la respuesta a distintos estímulos. Entre los estímulos más utilizados se destacan la *histamina* y la *gastrina*. También se ha utilizado la respuesta a la hipoglucemia producida por la *insulina*, indicativa de la *integridad de la vía vagal:* la hipoglucemia es detectada por receptores nerviosos centrales (véase cap. 12) y las vías eferentes están representadas por los nervios vagos, cuyas terminaciones colinérgicas se distribuyen en las células de la mucosa gástrica.

La *estimulación vagal* y la *vagotomía* son métodos de estudio utilizados en experimentación animal. Otras técnicas que permitieron obtener importante información en ani-

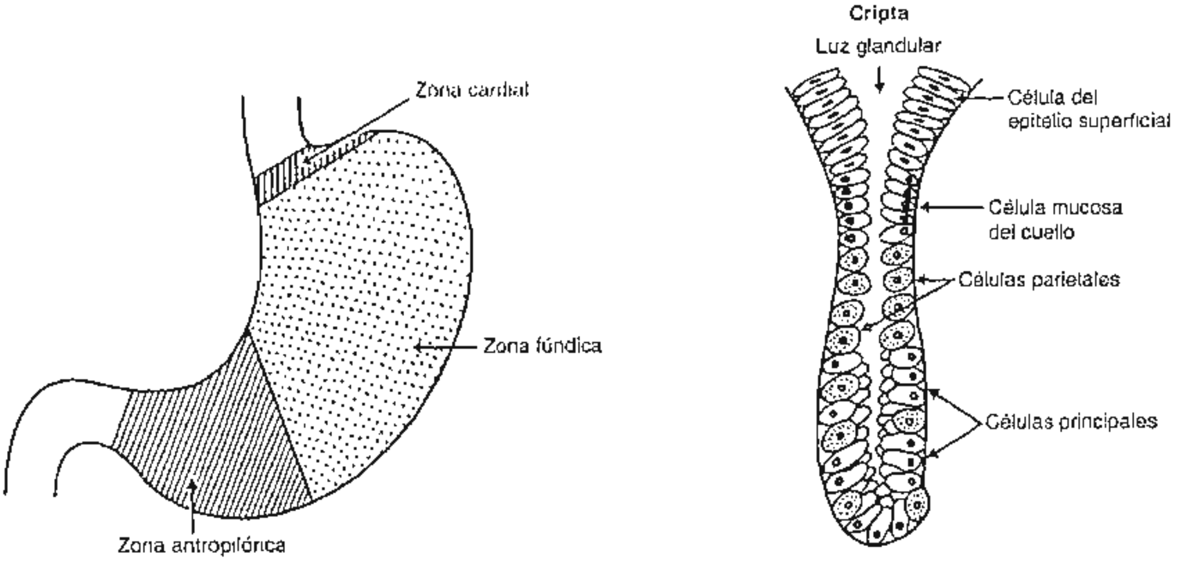


Fig. 14-5. División funcional del estómago (*izquierda*) y esquema de una glándula fúndica (*derecha*).

males de laboratorio son las *bolsas gástricas experimentales*. Tales bolsas están constituidas por un segmento determinado del estómago (antro, fondo, etc.), lo que permite recoger selectivamente la secreción producida y la respuesta a distintos estímulos. La bolsa también puede estar constituida por la totalidad del estómago aislado de sus conexiones, conservando su irrigación e inervación, o ser total o parcialmente desnervada.

b) *Métodos in vitro.* En los últimos años, el desarrollo de modelos de *glándulas gástricas aisladas* y de *células parietales aisladas* permitió conocer con mayor profundidad los mecanismos secretorios. También se utilizaron modelos subcelulares, como preparaciones de *vesículas de membrana aislada*, que hicieron posible la caracterización de sistemas transportadores.

Composición de la secreción gástrica. La secreción gástrica resulta de la actividad de las distintas células descritas y de su grado de estimulación.

Secreción de las células epiteliales superficiales. Estas células producen la *secreción gástrica alcalina o secreción no parietal*, que es un líquido isotónico con el plasma que contiene NaCl (125 mmol/l) y $NaHCO_3$ (45 mmol/l) y de reacción alcalina (pH 7,6-7,7). Esta secreción proviene de la totalidad del estómago, incluidas las zonas cardial y antropilórica. Las células superficiales secretan también moco visible, el cual es un gel viscoso que engloba la secreción alcalina y que precipita a pH ácido en flóculos blanquecinos. El moco está formado por glicoproteínas (algunas con actividad antigénica de grupos sanguíneos) y mucopolisacáridos (la mayor parte proveniente de la contaminación salival). La secreción alcalina y de moco es espontánea; ambas aumentan con la estimulación mecánica local y por acción de las fibras vagales parasimpáticas.

Secreción de las células del cuello glandular. Estas células también producen moco de características particulares, ya que es soluble; por su origen se lo denomina mucoproteína glandular. Esta secreción también responde a la estimulación parasimpática.

Secreción de las células principales. Estas células producen enzimas proteolíticas cuyos precursores inactivos son los *pepsinógenos*. Mediante técnicas inmunoquímicas se han diferenciado dos tipos de pepsinógenos, llamados I y II. El pepsinógeno (o los pepsinógenos) de tipo I es producido por las células principales fúndicas y por las células mucosas del cuello. Los del tipo II se encuentran en las glándulas del antro y del duodeno proximal. Ambos tipos de pepsinógenos pueden encontrarse en el plasma, y el pepsinógeno I, también en la orina.

El pepsinógeno de la zona fúndica, o pepsinógeno I, es el mejor conocido. Su peso molecular es de 42,5 kDa, y a pH ácido menor de 3,5 es activado a *pepsina*. La activación, además de producir pepsina, cuyo peso molecular es de 35 kDa, también origina otros péptidos, entre los cuales se encuentra un inactivador de la pepsina, de peso molecular 3,5 kDa. Una vez iniciado el proceso de activación, éste continúa en forma autocatalítica.

La pepsina es una *endopeptidasa*, cuyo pH óptimo es de 2. Su acción sobre las proteínas provoca la ruptura de las uniones peptídicas en el interior de la cadena, lo cual origina proteosas, peptonas y escasos polipéptidos y aminoácidos.

Se conocen otras enzimas gástricas de menor importancia. Conviene destacar la *lipasa gástrica*, que es una tributirasa con un pH óptimo entre 4 y 5; los productos de la acción lipolítica de esta enzima pueden cumplir un papel en la regulación de la evacuación del estómago (cap. 13). La lipasa es producida por las glándulas fúndicas, pero su origen celular no se conoce bien.

La secreción enzimática de las células principales es estimulada preferentemente por las fibras vagales parasimpáticas.

Secreción de las células parietales. Está representada por el HCl y el factor intrínseco. Este es necesario para la absorción de la vitamina B_{12} (factor extrínseco), pues al formar un complejo con ella la protege de la acción bacteriana durante el tránsito intestinal. La importancia y el interés del estudio de la secreción ácida hacen necesaria su consideración en forma más detenida.

Secreción ácida del estómago. Por su origen, esta secreción también se denomina secreción parietal, cuyo componente por excelencia es el HCl.

1. *Capacidad máxima de secreción de HCl.* Recogiendo la secreción gástrica obtenida después de administrar dosis crecientes de *histamina*, se pudo comprobar que la se-

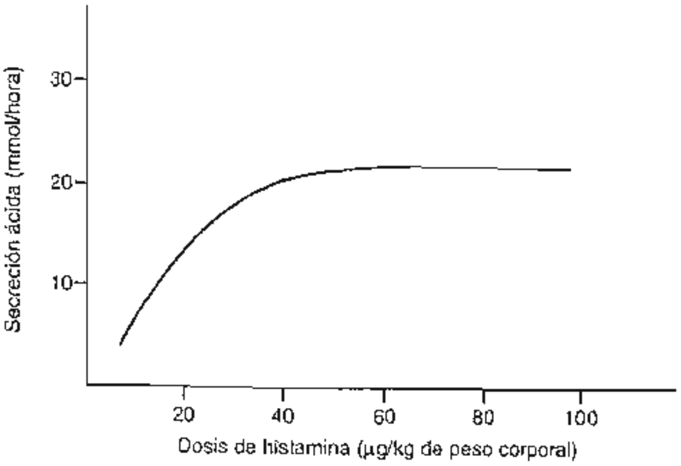


Fig. 14-6. Respuesta máxima a la histamina.

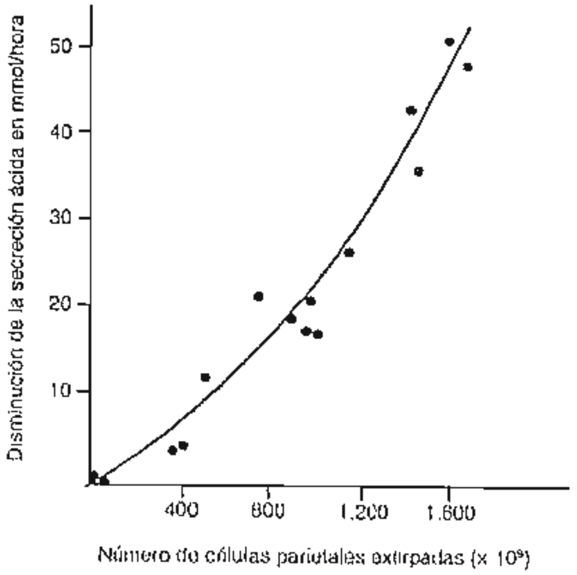


Fig. 14-7. Relación entre la disminución de la respuesta secretora ácida inducida por la histamina y el número de células parietales de segmentos gástricos extirpados. Los estudios fueron efectuados en pacientes gastrectomizados, antes y después de la extirpación parcial del estómago. (Adaptada de Card, W. I. y Marks, I. N. Clin. Sci. 19:147-163. 1960, citado por Davenport, H. W. en Fisiología de la Digestión, 2ª ed. Interamericana, Madrid, 1968, p. 104.)

LA CANT [illegible]

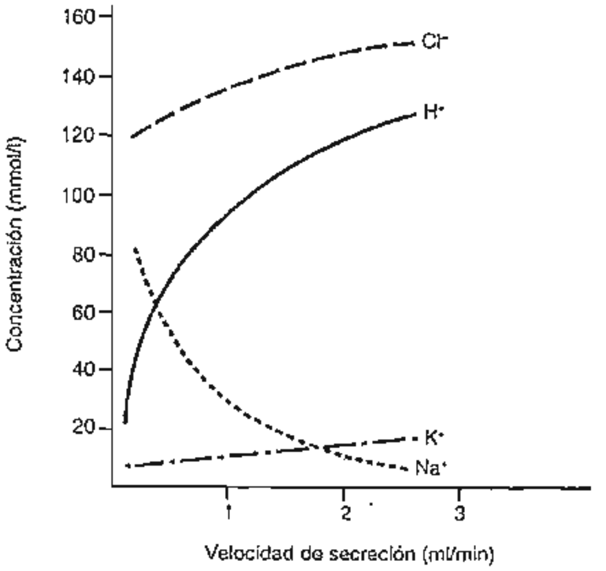


Fig. 14-8. Relación entre la concentración de electrólitos en la secreción gástrica y la velocidad de dicha secreción. Los datos fueron obtenidos en un hombre joven normal, en el cual la secreción fue estimulada con histamina intravenosa, variando la velocidad de su infusión. (Adaptada de Nordgren, B. Acta Physiol. Scand. (Suppl.) 202, 1963, citado por Davenport, H. W. en Fisiología de la Digestión, 2ª ed. Interamericana, Madrid, 1968, p. 96.)

creción ácida aumenta con la dosis de histamina hasta alcanzar una velocidad secretoria máxima (fig. 14-6). Este comportamiento ha sido denominado *respuesta máxima a la histamina* y proporciona información sobre la capacidad del estómago para secretar ácido, la cual puede estar alterada en determinadas patologías.

2. *Origen parietal de la secreción de HCl.* En individuos que debieron ser sometidos a gastrectomías de mayor o menor extensión, se pudo efectuar el recuento del número de células parietales del tejido extirpado. En estos casos se determinó la respuesta máxima a la histamina antes y después de la intervención, y se observó una estrecha relación entre la disminución de la respuesta máxima a la histamina y el número de células parietales extirpadas (fig. 14-7). Este comportamiento fue considerado como una prueba del origen parietal de la secreción de HCl.

3. *Composición de la secreción gástrica parietal.* En estómagos estimulados con histamina se pudo comprobar que a medida que aumenta la secreción, disminuye la concentración de Na^+, pero aumentan las concentraciones de Cl^- y H^+ y, en menor grado, la de K^+ (fig. 14-8).

Dicho comportamiento permitió suponer que la secreción gástrica parietal contiene predominantemente HCl y una pequeña cantidad de KCl.

4. *Concentración de HCl en la secreción parietal.* La estimulación de la secreción parietal con histamina revela que, cuanto mayor es el grado de estimulación, *mayor es la concentración de HCl* en las muestras recogidas. Después de un estímulo máximo, las concentraciones de HCl más elevadas son de aproximadamente 150 mmol/l. Como no fue posible obtener secreción parietal pura, las concentraciones de HCl han sido estimadas en forma indirecta. Para ello se tuvieron en cuenta las siguientes comprobaciones: a) las concentraciones de Na^+ en la secreción gástrica estimulada con histamina se encuentran *inversamente* relacionadas con las de HCl, lo cual indica que el Na^+ de la secreción gástrica es de origen *extraparietal* (células del epitelio superficial); b) las concentraciones de K^+ en la secreción gástrica *basal* son superiores a las plasmáticas; cuando la secreción es estimulada con histamina, las concentraciones de K^+ aumentan en forma tal que el *débito* de K^+ (concentración × volumen de la secreción) es *directamente proporcional* al débito de H^+; c) las concentraciones de Cl^- varían en relación directa con la acidez, y a elevadas tasas secretoras se observa que son *mayores* que las de HCl (fig. 14-9).

Por lo expuesto y a partir de otros datos experimentales, se estima que las concentraciones aproximadas de HCl y KCl serían de 150 y 15 mmol/l. Es importante destacar la *constancia* de la concentración de HCl en la secreción parietal, por lo cual, cuando la secreción gástrica es estimulada, lo que aumenta es el *volumen* de una secreción de concentración constante. La respuesta máxima a la histamina representa la máxima capacidad de secretar ácido que posee un estómago, la cual depende del *número* de células parietales funcionantes. Dicha capacidad secretora debe representarse como débito o *cantidad* secretada por unidad de *tiempo* (mmol/hora). Los valores obtenidos en adultos normales, varones y mujeres, oscilan entre 6 y 40 mmol/h. Valores superiores o inferiores a los mencionados indican hipersecreción o hiposecreción, respectivamente.

5. *Mecanismo de la secreción de HCl.* Las células parietales poseen una membrana basolateral en contacto con el intersticio y una membrana canalicular apical en contacto con la luz glandular. La secreción ácida parietal resulta de la *activación* de la H^+,K^+-ATPasa, que es la *bomba ácida gástrica o bomba de* H^+, y se produce por distintos cambios *ultraestructurales y bioquímicos* de las células parietales: a) los primeros se traducen en el aumento de las microvellosidades de los canalículos y por lo tanto de la superficie secretora; b) los segundos consisten en el aumento del consumo de O_2, la generación intracelular de H^+ y la translocación de la bomba de H^+ desde un compartimiento de membranas citoplasmáticas a la membrana de las microvellosidades, que es donde opera el intercambio activo de H^+ por K^+. Para ello, la membrana canalicular

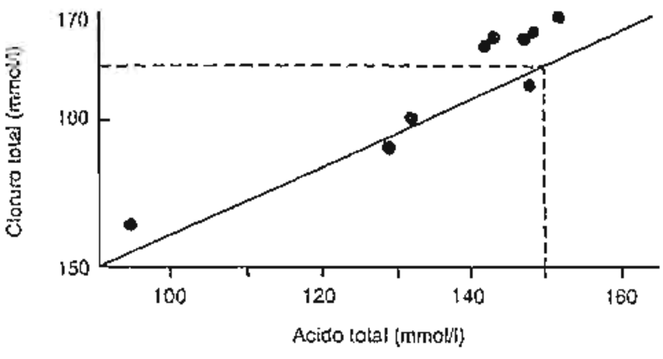


Fig. 14-9. Relación entre la concentración de Cl^- total y la concentración de HCl en la secreción gástrica. Puede observarse cómo la concentración de Cl^- total (parietal y no parietal) aumenta con la secreción ácida estimulada con histamina. A concentraciones máximas de HCl, el Cl^- total es casi en su totalidad de origen parietal (KCl + HCl) ya que el Cl^- no parietal (NaCl secretado por las células del epitelio superficial a una concentración de 125 mmol/l) está muy diluido por la secreción de las células parietales. En dichas condiciones, las concentraciones máximas de Cl^- superan las concentraciones máximas de HCl, y la diferencia corresponde al KCl parietal. (Adaptada de Hollander, F. Biol. Chem., 97:585-604, 1932, citado por Brobeck, J. R.: Best y Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica, 10ª ed. Panamericana, Buenos Aires, 1982.)

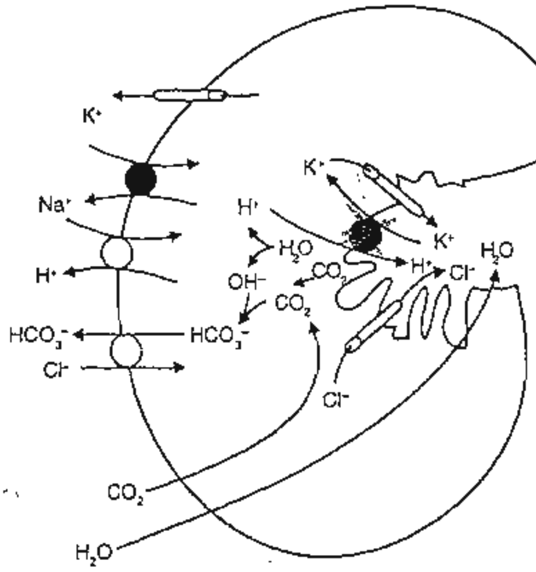


Fig. 14-10. Modelo del mecanismo de formación de HCl por las células parietales. En él se postula que el CO_2 proviene de la difusión desde el intersticio y también de la oxidación intracelular, y que los H^+ secretados, que son intercambiados con K^+ en la membrana apical, se originan por disociación del H_2O. Por cada mol secretado a la luz canalicular se transporta un mol de HCO_3^- al intersticio.

aumenta su permeabilidad *y se activan vías conductoras de K^+ y de Cl^-*, lo cual permite el *acceso de K^+* hacia el *lado luminal de la enzima* y su disponibilidad para el intercambio con H^+, y la *secreción electrogénica de Cl^-*.

Por otra parte, la membrana basolateral contiene Na^+,K^+-ATPasa, vías de conductancia de K^+ y dos intercambiadores iónicos pasivos: Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^-.

Durante el proceso secretorio se genera HCO_3^-, el cual, al ser intercambiado con Cl^-, permite que éste se mantenga disponible. El HCO_3^- secretado al intersticio y su pasaje a la sangre venosa originan un aumento transitorio del pH conocido con el nombre de *marea alcalina*. Sin embargo, estudios recientes en voluntarios normales no han permitido comprobar, después de una ingesta proteica, la producción de cambios en la excreción ácida urinaria o en la función pulmonar compensadora.

El proceso secretorio involucra la formación *de novo* tanto de H^+ como de HCO_3^-, para lo cual la anhidrasa carbónica cataliza la hidratación del CO_2; no puede descartarse, sin embargo, que los H^+ podrían también originarse a partir de la disociación de H_2O.

En la figura 14-10 se representa el modelo descrito para la secreción de HCl.

Conviene destacar que el proceso activo de secreción de HCl es tan eficaz que logra producir un gradiente de concentración de H^+ de un millón de veces entre ambos lados de la membrana canalicular. Además, los intercambios Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^- regulan el pH intracelular en las células parietales durante la actividad secretora.

6. *Mediadores de la secreción de HCl.* Los principales mediadores de la secreción ácida del estómago son la *histamina*, la *gastrina* y la *acetilcolina*. La *histamina* se encuentra en los mastocitos y en células del tipo de las enterocromafines. Si bien los primeros son abundantes en el hombre, las células funcionalmente activas en la secreción ácida son las segundas porque poseen mayor cantidad de *L-histidina-descarboxilasa* (enzima sintetizadora de histamina) y *receptores de gastrina y acetilcolina*.

La *gastrina* es una hormona peptídica producida por las células G del antro y su liberación es estimulada por *fibras vagales colinérgicas*.

La gastrina produce un efecto *rápido* sobre la secreción parietal mediado por receptores CCK-B (véase Regulación de la secreción gástrica) de las células enterocromafines, que estimula la liberación de *histamina*. Esta se fija a receptores *H_2* de las células parietales, lo cual produce activación de la adenilato-ciclasa y formación de cAMP como segundo mensajero, activación de proteína-cinasa A y pasos sucesivos de fosforilación proteica que culminan con la *activación* de la H^+,K^+-ATPasa. El acoplamiento de la señal dada por la histamina desde el receptor parietal a la subunidad catalítica de la adenilato-ciclasa es efectuado por la proteína G fijadora de GTP.

La gastrina produce también un efecto *a largo plazo*, estimulando la síntesis de L-histidina-descarboxilasa y ejerciendo un efecto trófico sobre la mucosa oxíntica.

El papel de la *histamina* sobre la secreción gástrica fue durante un tiempo motivo de controversias, pero en la actualidad este efecto resulta claro a partir de su liberación por las células enterocromafines de la mucosa oxíntica por acción de la gastrina.

Además de receptores H_2, las células parietales tienen receptores de *gastrina* y receptores *muscarínicos M_2*, que fijan acetilcolina. Los efectos de la histamina, la gastrina y la acetilcolina sobre las células parietales están relacionados con aumentos de IP_3 y del Ca^{2+} intracelular.

En estrecha relación con las tres vías estimuladoras mencionadas (histaminérgica, colinérgica y gastrinérgica), existe una vía *inhibitoria* de la secreción ácida vinculada con la *somatostatina* liberada por las células D antrales y fúndicas. Estas células están asociadas con las células enterocromafines y parietales del fondo, así como con las células G del antro. El efecto de la somatostatina es de tipo *paracrino*, y produce *inhibición de la secreción ácida parietal, de la liberación de histamina y de la liberación de gastrina*, a través de la activación de receptores de somatostatina del subtipo 2.

La secreción gástrica ácida es acompañada por un aumento del flujo sanguíneo del estómago que se piensa que podría ser producido por *prostaglandinas*, aunque estas últimas son consideradas inhibidoras de la secreción ácida.

El *sistema nervioso entérico* de la pared gástrica posee péptidos capaces de influir en la secreción ácida. El *CGRP* (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) es predominantemente estimulador de la *liberación* de somatostatina, de lo cual resulta la inhibición de la secreción ácida. La *bombesina* o su similar, el *péptido liberador de gastrina (GRP)*, además de estimular las células G, podría tener un efecto indirecto inhibidor de la secreción gástrica al estimular la liberación de somatostatina. La *neurocinina A* y la *sustancia P*, que son *taquicininas*, tienen una acción directa sobre las células parietales inhibiendo o atenuando el efecto de la histamina.

Las acciones mediadoras descritas se esquematizan en la figura 14-11.

Secreción de HCO_3^-. La secreción de HCO_3^- por la mucosa gástrica es conocida desde hace mucho tiempo, y se admite que procede de las células epiteliales superficiales. El estímulo de esta secreción alcalina es producido por la *acetilcolina*, la cual parece activar una guanilato-ciclasa, con formación de cGMP como segundo mensajero intracelular. La secreción de HCO_3^- es un proceso electroneutro

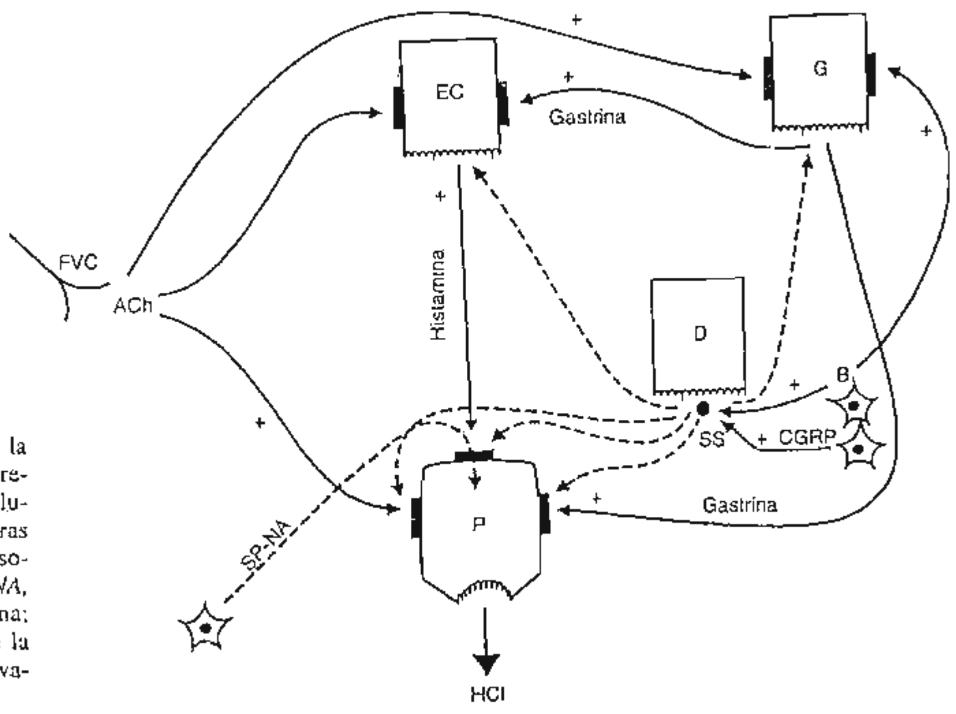


Fig. 14-11. Mediadores y moduladores de la secreción de HCl. Las vías inhibitorias están representadas por líneas entrecortadas. *EC,* células enterocromafines; *G,* células G productoras de gastrina; *D,* células D productoras de somatostatina (*SS*); *PP,* células parietales; *SP-NA,* sustancia P y neurocinina A; *B,* bombesina; *CGRP,* péptido relacionado con el gen de la calcitonina; *ACh,* acetilcolina; *FVC,* fibras vagales colinérgicas.

acoplado probablemente al Na^+ por ser el catión más abundante en la secreción alcalina no parietal. En el ser humano se ha demostrado un paralelismo entre las secreciones de HCO_3^- y de Na^+, tanto en el ayuno como en el estado posprandial.

Protección de la mucosa gástrica contra la acidez de la secreción parietal. La secreción gástrica resulta de la mezcla de dos componentes secretorios: un componente *ácido parietal* y un componente *alcalino no parietal.* La reacción final que resulta de ambos procesos secretorios puede representarse:

$$CO_2 + H_2O + NaCl = HCl + NaHCO_3$$

La presencia de ácido en la luz estimula el transporte de HCO_3^-, el cual ejerce un efecto *protector* de la mucosa contra la acidez debido a la neutralización del HCl. Se piensa que el efecto de neutralización se cumple muy cerca de la superficie luminal del epitelio, y la delgada capa de moco adherida a la mucosa ofrece una matriz glicoproteica adecuada para dicho proceso. En consecuencia, *la capa de moco, que incluye un fluido alcalino, representaría una verdadera barrera protectora para la mucosa gástrica.*

A pesar de lo señalado, resulta claro que las células de las glándulas gástricas se hallan expuestas a concentraciones elevadas de ácido y sin embargo no sufren daño a pesar de que allí no existe barrera de moco. Las células de la mucosa gástrica pueden, en realidad, mantener el pH intracelular en presencia de ácido *disminuyendo la entrada de protones,* para lo cual existen varios mecanismos: *preepiteliales* (espesor de la capa de moco y secreción de HCO_3^-), *epiteliales* (intercambiadores de H^+ y HCO_3^- y uniones estrechas intercelulares impermeables al H^+) y *posepiteliales* (capacidad *buffer* del intersticio, flujo sanguíneo y marea alcalina). Considerando la intervención de todos esos factores, se piensa que probablemente durante la secreción ácida exista un *mecanismo homeostático dependiente de la histamina* encargado de equilibrar los mecanismos protectores mencionados con la secreción de HCl. Se ha podido comprobar, en ratas, que la vulnerabilidad de la mucosa gástrica presenta variaciones circadianas resultantes de la ritmicidad de las secreciones de H^+ y HCO_3^-.

Regulación de la secreción gástrica. En la regulación de la secreción gástrica se reconocen tres fases: cefálica, gástrica e intestinal.

1. ***Fase cefálica de la secreción gástrica.*** Al igual que para la secreción salival, estímulos visuales, olfatorios o auditivos son capaces de activar la secreción gástrica sin necesidad de que lleguen alimentos al estómago. También la masticación y la deglución provocan la estimulación de quimiorreceptores y mecanorreceptores de la cavidad bucal. Todos estos estímulos son transmitidos por vías aferentes al núcleo del vago, a partir del cual la vía eferente es conducida por fibras vagales hasta las células del estómago. El mediador químico es la *acetilcolina,* que interactúa con receptores de las células *parietales, principales y productoras de moco* y de las *células G productoras de gastrina.* La fase cefálica puede ser reconocida experimentalmente por la llamada *comida ficticia,* en la cual los alimentos son derivados al exterior por medio de una esofagotomía; a pesar de esto se producen cambios secretorios en el estómago generados por mecanismos independientes del ingreso de los alimentos al estómago. Por otra parte, la *hipoglucemia posinsulínica* es una prueba que permite reconocer la integridad de la vía vagal (véase Métodos de estudio de la secreción gástrica).

2. ***Fase gástrica de la secreción.*** En esta fase, que depende de la *llegada de los alimentos al estómago,* intervienen:

a) la *distensión* del estómago por la llegada de los alimentos que producen la estimulación de *mecanorreceptores;*

b) los *secretagogos* contenidos en los alimentos u originados en el estómago, que provocan la estimulación de *quimiorreceptores* de la mucosa.

El principal mediador de la respuesta secretora gástrica inducida por una comida es la *gastrina* producida por las células G.

De los componentes alimenticios, los azúcares y las grasas tienen poca acción estimuladora de la secreción, mien-

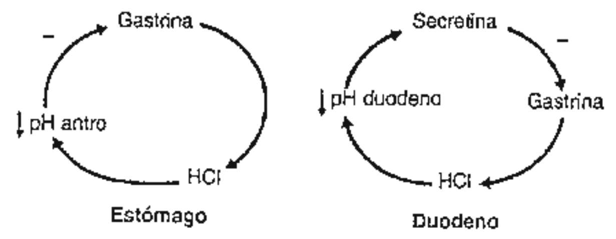


Fig. 14-12. Regulación de la secreción de gastrina por la disminución del pH antral (*izquierda*) y duodenal (*derecha*). El signo menos (−) significa inhibición.

tras que las *peptonas*, que son mezclas de aminoácidos y péptidos, son los principales secretagogos. Las peptonas se forman por la acción proteolítica de la pepsina derivada de la activación del pepsinógeno por el pH ácido generado en el estómago.

La distensión gástrica y las peptonas, al actuar sobre los receptores gástricos, transmiten la señal por neuronas aferentes que inducen la respuesta secretora ácida a través de vías eferentes *colinérgicas*. Tanto la vía aferente como la eferente del reflejo son conducidas por los nervios vagos. Además de la vía colinérgica, las peptonas estimulan *neuronas intramurales* secretoras de GRP/bombesina. Ambas vías producen la estimulación *directa* de la secreción de gastrina.

Además de lo expuesto, la gastrina puede ser estimulada en forma *indirecta* mediante la inhibición del efecto paracrino de la somatostatina que producen las neuronas colinérgicas. La liberación de gastrina por las células G se produce en la medida en que el pH del medio sea superior a 6,0, lo cual es posibilitado por la acción *buffer* de los alimentos. Cuando la secreción ácida disminuye el pH del antro por debajo de 3,0, deja de liberarse gastrina. De tal modo, opera un mecanismo de *retroalimentación negativa* con la siguiente secuencia: distensión + peptonas → liberación de gastrina → secreción ácida → disminución del pH → inhibición de la secreción de gastrina.

La secreción de *pepsinógeno* por las células principales también es estimulada a través de vías colinérgicas. Además de receptores de acetilcolina, estas células podrían ser influidas por otros dos mecanismos mediadores de la acción de los secretagogos: uno depende de péptidos de la familia del *péptido intestinal vasoactivo (VIP)* y de la *secretina*, que incluye el *polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP)*; el otro está representado por péptidos de la familia *colecistocinina (CCK)/gastrina*. Los segundos mensajeros involucrados en ambos mecanismos son el cAMP y el Ca^{2+} intracelular. En las células principales también se han descrito receptores de GRP/bombesina que tienen efecto estimulador de la secreción. Las proyecciones citoplasmáticas de las células D que se extienden a otras células de la mucosa gástrica también incluyen a las células principales que poseen receptores de *somatostatina*, por lo cual este péptido sería inhibidor tanto de la secreción gástrica ácida como de la enzimática. Conviene aclarar que el efecto de los péptidos citados y la existencia de receptores en las células principales han sido demostrados en preparaciones de células aisladas de cobayo.

3. ***Fase intestinal de la secreción gástrica.*** Esta fase se está relacionada con la llegada del quimo ácido al duodeno, que ejerce sobre la secreción gástrica ácida un efecto *inhibidor* mediado por mecanismos nerviosos y hormonales.

La inhibición por vía *nerviosa* es producida por un reflejo mediado por nervios extrínsecos, que involucran fibras aferentes vagales y esplácnicas activadas por *quimiorreceptores* de la mucosa duodenal sensibles al pH ácido.

La inhibición por vía *hormonal* es producida por la *secretina* y la *CCK*. La llegada del quimo ácido es un poderoso estimulador de la secreción de secretina por las células S duodenales. La secretina liberada en la sangre llega por la circulación a las células G, donde *inhibe la secre-*

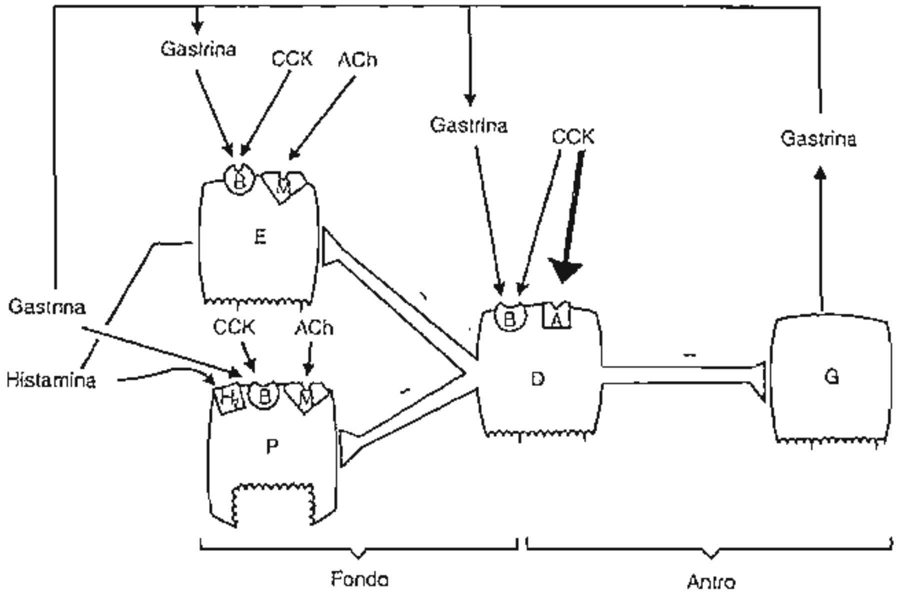


Fig. 14-13. Interacciones entre células D y células parietales (*P*) y enterocromafines (*E*) en el fondo gástrico, y entre células D y G en el antro gástrico. *CCK*, colecistocinina; *ACh*, acetilcolina; H_2, receptores de histamina; *M*, receptores muscarínicos; *A* y *B*, receptores de CCK. La inhibición tónica de la somatostatina sobre las células G limita la hipergastrinemia posprandial. Las células parietales y enterocromafines son inhibidas por la liberación de somatostatina inducida por la CCK que interactúa con receptores CCK-A de las células D y supera el efecto estimulador de la CCK y de la gastrina al interactuar con los receptores CCK-B de aquellas células, lo cual limita la secreción ácida posprandial. (Adaptada de Schmidt, W. E. y col. Gastroenterology 107:1610-1620, 1994.)

ción de gastrina. De esta forma, la producción de HCl ejerce un efecto regulador sobre la secreción de gastrina tanto en el estómago como desde el duodeno (fig. 14-12).

El efecto inhibidor de la secretina sobre la secreción ácida ha sido comprobado en voluntarios sanos, y es probable que en el mecanismo estén involucradas las *prostaglandinas* liberadas por macrófagos de la mucosa gástrica.

La secreción ácida del estómago también es *inhibida* por la presencia de *grasas* en el duodeno. Este efecto inhibitorio, denominado *efecto enterogastrona,* es producido por la *CCK* liberada por células de la mucosa duodenal a la sangre, desde donde llega a las células D antrales y fúndicas que poseen receptores de CCK (A y B). Los receptores CCK-B fijan CCK y gastrina por su similitud estructural, y se encuentran tanto en las células D como en las parietales y enterocromafines, por lo cual el efecto predominante es el de estimulación de la secreción ácida. Sin embargo, la fijación de CCK a los receptores A de las células D produce una intensa estimulación de la secreción de somatostatina, la cual limita el efecto hipersecretor de la CCK y la gastrina por su acción paracrina inhibidora sobre las células G, parietales y enterocromafines (fig. 14-13).

Los complejos procesos que regulan la secreción gástrica son conocidos en forma insuficiente. La figura 14-14 representa esquemáticamente los principales mecanismos descritos.

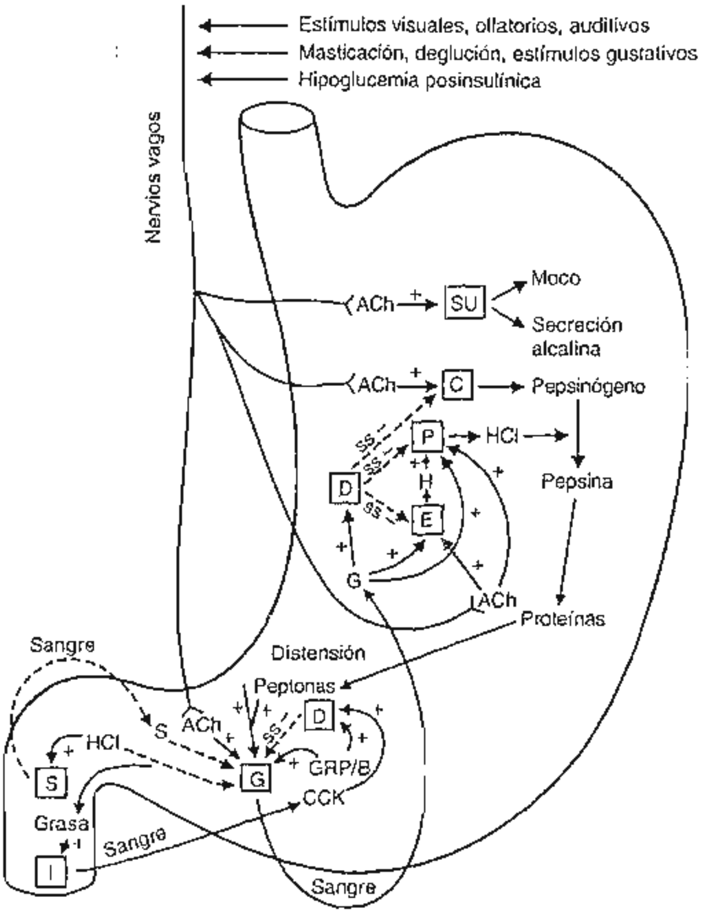


Fig. 14-14. Representación esquemática integrada de la regulación de la secreción gástrica. Las líneas llenas indican estimulación (+) y las líneas entrecortadas, inhibición (–). *ACh,* acetilcolina; *G,* gastrina; *SU,* células epiteliales superficiales; *C,* células cimógenas; *P,* células parietales; *E,* células enterocromafines; *D,* células productoras de somatostatina (*SS*); *S,* secretina; *CCK,* colecistocinina; *H,* histamina; *GRP/B,* péptido liberador de gastrina/bombesina; *I,* células productoras de CCK.

① SECRECION PANCREATICA EXOCRINA

El páncreas exocrino cumple importantes funciones digestivas al elaborar una secreción cuyo contenido de *enzimas* permite la degradación de carbohidratos, grasas y proteínas.

Consideraciones anatómicas. El páncreas exocrino está constituido por *ácinos* y *conductos excretores.* Los ácinos glandulares se presentan en forma de racimos, de apariencia similar a los de las glándulas salivales. Están conformados por células piramidales, con la membrana apical orientada hacia la luz y un citoplasma granuloso por la presencia de *gránulos de cimógeno.* Los ácinos vuelcan su secreción en *conductos intercalares,* cuyas células, ricas en anhidrasa carbónica, cumplen importantes funciones secretoras. Los conductos intercalares confluyen formando *conductos excretores,* de calibre progresivamente mayor.

El páncreas recibe su inervación del sistema nervioso autónomo; del *parasimpático* a través de los nervios vagos, y del *simpático* por los nervios esplácnicos. Las fibras vagales se distribuyen tanto en los ácinos como en las fibras musculares lisas de los conductos excretores mayores. Las fibras nerviosas simpáticas se distribuyen en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el páncreas. Tanto las fibras parasimpáticas como las simpáticas son posganglionares, aunque las primeras son muy cortas, puesto que las fibras preganglionares parasimpáticas hacen sinapsis dentro del páncreas.

Las fibras *aferentes* que proceden del páncreas están relacionadas con la transmisión de las sensaciones dolorosas.

Métodos de estudio. En animales de experimentación la secreción pancreática puede recogerse en forma permanente instalando *fístulas crónicas* mediante la colocación de cánulas, particularmente en el conducto de Wirsung. El extremo de la cánula es fijado a la pared duodenal y es posible ocluirlo temporariamente. Ello permite la recolección intermitente de la secreción, así como mantener al animal en buenas condiciones durante períodos prolongados.

Experimentalmente también es posible *perfundir el páncreas in situ* después de haber separado las conexiones nerviosas y vasculares. En dicha preparación de páncreas aislado pueden perfundirse por vía arterial soluciones de distinta composición, para luego recoger la secreción resultante a través de un catéter colocado en un conducto excretor. Esta preparación puede mantenerse durante varias horas en buenas condiciones de funcionamiento.

Otros modelos experimentales han utilizado *páncreas autotrasplantados y desnervados, preparaciones de segmentos de conductos, células aisladas ductulares o acinosas, ácinos pancreáticos aislados* o *cortes tisulares.*

En el hombre, el jugo pancreático puede ser recogido a través de sondas de mayor o menor complejidad, cuyos orificios de recolección se ubican a la altura de la segunda porción del duodeno, lo cual puede ser controlado radioscópicamente. El sondeo duodenal tiene el inconveniente de que la secreción recogida se encuentra mezclada con otras secreciones presentes en la luz intestinal. La utilización de sondas de doble tubuladura permite recoger por aspiración y por separado el contenido gástrico y el duodenal, lo cual evita en parte los problemas de la contaminación. En casos muy particulares, la secreción pancreática exocrina ha podido ser obtenida pura en el transcurso de una intervención quirúrgica o ser recogida en individuos vagotomizados.

Composición de la secreción pancreática exocrina. El jugo pancreático es un líquido incoloro, poco viscoso, de reacción alcalina, isotónico con el plasma y cuya producción diaria es superior a 1 litro.

La composición de esta secreción está determinada por dos fracciones: la *secreción acuosa alcalina,* constituida por agua y electrólitos, y la *secreción enzimática,* formada por proteínas, de las cuales el 90% son enzimas.

Secreción acuosa alcalina. La secreción de agua y electrólitos, que es la responsable de la mayor parte del volumen secretado, es producida por las células de los *conductos intercalares.*

Los principales cationes son el Na^+ y el K^+, cuyas concentraciones, similares a las plasmáticas, se mantienen constantes a distintas velocidades secretorias.

Los aniones Cl^- y HCO_3^- también presentan concentraciones similares a las del plasma, cuando el flujo pancreático es bajo. Sin embargo, cuando aumenta la velocidad de secreción, muestran un comportamiento opuesto. La concentración de HCO_3^- aumenta con el flujo, en forma tal que, a flujos elevados, la concentración de dicho anión alcanza valores cercanos a 140 mmol/l. Contrariamente, la concentración de Cl^- disminuye al aumentar la velocidad de secreción, con variaciones que son proporcionales a las del HCO_3^-, aunque en *sentido opuesto*. De tal manera, cualquiera que sea la velocidad secretoria, la suma de las concentraciones de Cl^- y HCO_3^- se mantiene *constante* (fig. 14-15).

El aumento de la concentración de HCO_3^- con la velocidad de la secreción alcanza un valor máximo constante, representativo de la *capacidad funcional* del páncreas exocrino. De tal forma, la respuesta secretora dada por la concentración máxima de HCO_3^- que se alcanza después de un estímulo adecuado proporciona información sobre el estado funcional de la glándula.

Las variaciones de la concentración de HCO_3^- a distintas tasas secretoras producen variaciones del pH de la secreción, que puede oscilar entre 7,6 y 8,2 de acuerdo con el contenido de dicho anión.

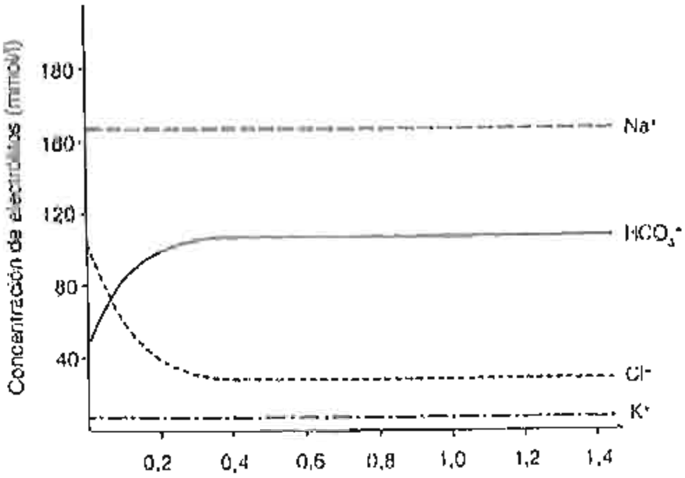


Fig. 14-15. Relación entre las concentraciones de electrólitos en la secreción pancreática exocrina y la velocidad de secreción. (Adaptada de Bro-Rasmussen y col. Acta Physiol. Scand. 37:97-113, 1956, citados por Ruch, T. C. y Patton, H. D.: Physiology and Biophysics, 20ª ed., vol. III, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, p. 54.)

Secreción enzimática. Las células acinosas del páncreas exocrino secretan una mezcla de enzimas y cimógenos, involucrados en la degradación de macromoléculas nutritivas presentes en la ingesta.

Las proteínas son sintetizadas como formas precursoras de las presentes en la secreción; por este motivo se las denomina proteínas *presecretoras,* las cuales poseen una extensión de 10 a 20 residuos de aminoácidos como péptido adicional.

Si se consideran los sustratos sobre los cuales actúan, las enzimas pancreáticas pueden clasificarse en *amilolíticas, lipolíticas* y *proteolíticas*. Además, también son secretadas enzimas *nucleolíticas* e *inhibidores enzimáticos.* Algunas enzimas están presentes en el jugo pancreático en forma *inactiva*, denominada *proenzima* o *cimógeno*. La activación de tales precursores enzimáticos se efectúa en el intestino por la intervención de otras enzimas.

Entre las enzimas del jugo pancreático también existen especies moleculares que presentan algunas diferencias estructurales, pero que poseen el mismo tipo de actividad catalítica sobre sustratos definidos. Esas especies moleculares se denominan *isoenzimas.*

1. *Enzimas amilolíticas.* Solamente se describe dentro de este grupo la α-amilasa, que es una *endoamilasa.* El peso molecular de la amilasa humana es de aproximadamente 54 kDa. Las células acinosas poseen un mecanismo de captación de Ca^{2+} mediado por receptor, lo cual provoca pequeños aumentos de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} de gran importancia para el mantenimiento de la secreción de amilasa. El Ca^{2+} es necesario, además, para la actividad de esta enzima. Existen grandes analogías entre la amilasa pancreática y la salival. Al igual que esta última, cataliza la hidrólisis de los enlaces α-1,4 glucosídicos, y sus sustratos naturales son el *almidón* y el *glucógeno.* Los productos finales de la hidrólisis son maltosa, maltotriosa, oligosacáridos ramificados y algo de glucosa. El pH óptimo para la actividad de esta enzima es de 6,9.

La amilasa se detecta normalmente en el plasma, pero en determinadas circunstancias patológicas, el hallazgo de niveles elevados de amilasa en plasma y orina es utilizado con fines de diagnóstico y pronóstico.

2. *Enzimas lipolíticas.* Entre estas enzimas, la de mayor interés es la *lipasa pancreática,* de un peso molecular cercano a 42 kDa. El sustrato natural de la lipasa está dado por los *triglicéridos* y en menor grado por los *diglicéridos* y *monoglicéridos.*

Para ejercer su actividad, la lipasa necesita que el sustrato se encuentre en *emulsión,* ya que actúa en la interfase agua-lípido, para lo cual se requiere la acción detergente de las *sales biliares.* Además, las sales biliares disminuyen el pH óptimo de la lipasa de 8,1 a 6,0, que es más cercano al existente en la luz del duodeno en el período digestivo.

Para la actividad lipasa también es necesario el Ca^{2+}, que se fija a la enzima y le confiere una mayor estabilidad.

Como producto de la actividad de la lipasa se forman diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos y glicerol. Como consecuencia, los triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos y sales biliares constituyen agregados moleculares o *micelas mixtas.*

En el jugo pancreático del hombre y de otras especies existe una *colipasa* que favorece la acción lipolítica de la lipasa.

La *carboxil-éster-hidrolasa* es una esterasa o lipasa inespecífica, cuya acción es favorecida por las sales biliares, aunque no requiere la emulsión del sustrato. Su pH óptimo de acción está por encima de 7,5 y tiene por sustratos una gran variedad de ésteres carboxílicos.

Las *fosfolipasas* son hidrolasas capaces de catalizar la ruptura de los enlaces éster de los *fosfoglicéridos*. En el jugo pancreático del hombre se ha comprobado la presencia de la *fosfolipasa A_2* bajo la forma de cimógeno, cuya activación es producida por la *tripsina*. El peso molecular de la enzima activa es cercano a 14,8 kDa, y para su acción se requiere que los fosfolípidos estén emulsionados. Por lo tanto, y al igual que la lipasa, la fosfolipasa requiere una interfase agua-lípido para desarrollar actividad catalítica. La actividad de esta enzima es favorecida igualmente por las sales biliares y el Ca^{2+}.

La *colesterol-esterasa* es una enzima lipolítica que actúa en forma reversible catalizando tanto la *síntesis* como la *hidrólisis* de ésteres de *colesterol*, aunque esta última es predominante. La acción de esta enzima requiere también la presencia de sales biliares.

3. *Enzimas proteolíticas.* Teniendo en cuenta que la acción catalítica de estas enzimas puede favorecer la ruptura de la cadena polipeptídica en su interior o en sus extremos, se las divide en endopeptidasas y exopeptidasas.

Las *endopeptidasas* comprenden a la tripsina y la quimotripsina, que se encuentran en la secreción pancreática bajo la forma de precursores inactivos o cimógenos. Existen tripsinógenos que son activados a *tripsinas*, lo cual implica la separación de una cadena de aminoácidos. Para esta activación se requiere la acción de la *enterocinasa*, que es una enzima duodenal, después de lo cual la activación prosigue en forma *autocatalítica*. Las tripsinas tienen un peso molecular de 21-22 kDa y su pH óptimo de acción es de 8,0. La acción proteolítica de las tripsinas se ejerce sobre los carboxilos de aminoácidos básicos. Otra endopeptidasa es la *quimotripsina*, la cual es secretada como precursor inactivo denominado quimotripsinógeno. La activación del quimotripsinógeno a quimotripsina es catalizada por la *tripsina*. La quimotripsina cataliza la hidrólisis de las uniones peptídicas adyacentes al carboxilo de un aminoácido aromático. Su pH óptimo de acción es similar al de la tripsina.

Entre las endopeptidasas se encuentra la *elastasa*, que actúa sobre la elastina, proteína fibrosa del tejido conectivo que se caracteriza por contener numerosos aminoácidos alifáticos. Su secreción se efectúa bajo la forma de una proelastasa cuya activación está a cargo de la tripsina. Entre otras endopeptidasas se encuentran una *colagenasa* y la *calicreína*, que actúan sobre el colágeno y sobre ésteres de arginina y lisina, respectivamente.

Las *exopeptidasas* actúan sobre la cadena proteica separando aminoácidos terminales. Entre estas enzimas se conocen las carboxipeptidasas A y B y la leucina-aminopeptidasa. Las primeras son secretadas como procarboxipeptidasas para cuya activación es necesaria la *tripsina*. La *carboxipeptidasa A* actúa sobre el extremo C-terminal de aminoácidos aromáticos que poseen carboxilo libre y su pH óptimo varía de 7,5 a 8,5. La *carboxipeptidasa B* actúa separando aminoácidos básicos del extremo C-terminal de la cadena proteica y su pH óptimo de acción es de 8,2. La *leucina-aminopeptidasa* separa uno tras otro los aminoácidos situados en el extremo N-terminal de la cadena proteica, y de esta forma complementa la acción de las carboxipeptidasas.

4. *Inhibidor de enzimas proteolíticas.* El inhibidor enzimático más conocido es un inhibidor de la actividad proteolítica, particularmente de la *tripsina*. Tiene un peso mo-

Tabla 14-1. Principales enzimas descritas en el jugo pancreático del hombre y otras especies animales

Enzima	*Proenzima*	*Activador*	*Sustrato*	*Función catalítica*
α-Amilasa	—	Ca^{2+}	Almidón-glucógeno	Amilolítica-endoamilasa
Lipasa	—	Ca^{2+}	Triglicéridos	Lipolítica-esterasa
Colipasa	—	—	Triglicéridos	Lipolítica-esterasa
Carboxil-éster-hidrolasa	—	—	Esteres carboxílicos	Lipolítica-esterasa
Colesterol-esterasa	—	—	Esteres de colesterol	Lipolítica-esterasa
Fosfolipasa A	Profosfolipasa	Tripsina	Fosfoglicéridos (lecitina)	Lipolítica-esterasa
Tripsina	Tripsinógeno	Enterocinasa	Proteínas-polipéptidos	Proteolítica-endopeptidasa
Quimotripsina	Quimotripsinógeno	Tripsina	Proteinas-polipéptidos	Proteolítica-endopeptidasa
Elastasa	Proelastasa	Tripsina	Elastina	Proteolítica-endopeptidasa
Colagenasa	—	—	Colágeno	Proteolítica-endopeptidasa
Calicreína	Calicreinógeno	—	Proteínas-polipéptidos	Proteolítica-endopeptidasa
Carboxipeptidasa A y B	Procarboxipeptidasa	Tripsina	Proteínas-polipéptidos	Proteolítica-exopeptidasa
Leucina-aminopeptidasa	—	—	Proteínas-polipéptidos	Proteolítica-exopeptidasa
Ribonucleasa	—	—	Acido ribonucleico	Nucleolítica-endonucleasa
Desoxirribonucleasa	—	—	Acido desoxirribonucleico	Nucleolítica-endonucleasa

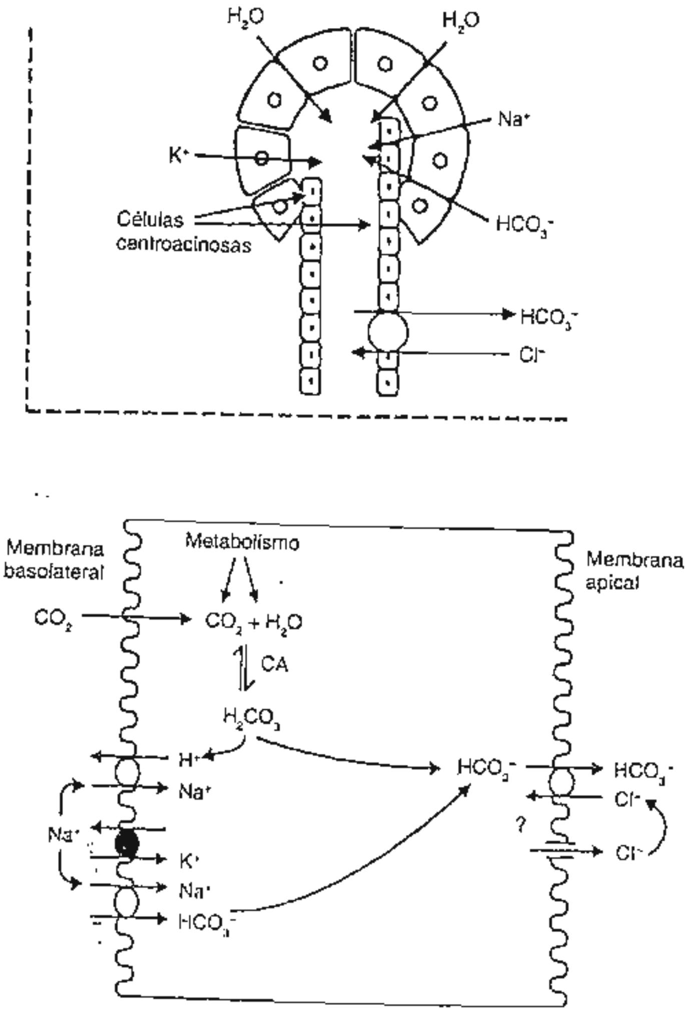


Fig. 14-16. Modelo del mecanismo de secreción acuosa alcalina de las células centroacinosas del páncreas exocrino. *CA*, anhidrasa carbónica. En el ángulo superior derecho están representados la secreción primaria y los intercambios a través de las células de los conductos.

lecular de 6 kDa y se fija temporariamente a la tripsina, con la cual constituye un *complejo inactivo* que ejerce un efecto protector del tejido pancreático. En el duodeno el inhibidor es hidrolizado y los péptidos resultantes son absorbidos.

5. *Enzimas nucleolíticas.* Estas enzimas, capaces de hidrolizar las cadenas de nucleótidos presentes en los ácidos nucleicos, son endonucleasas. Dentro de este grupo se conocen la *ribonucleasa* y la *desoxirribonucleasa*, que actúan despolimerizando los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico, respectivamente.

En la tabla 14-1 se presentan las enzimas y cimógenos descritos y sus principales características.

Mecanismos de la secreción exocrina del páncreas. Ambos componentes secretorios, la secreción acuosa alcalina y la enzimática, son elaborados por mecanismos complejos.

Mecanismo de la secreción acuosa alcalina. Si bien el mecanismo no ha sido elucidado por completo, es probable que la *anhidrasa carbónica* de las células intercalares desempeñe un papel de importancia. Ello es apoyado por el hecho de que la acetazolamida, potente inhibidor de la anhidrasa carbónica, inhibe parcialmente la producción de la secreción acuosa del páncreas.

La secreción *primaria* sería la producida por las células intercalares más próximas al ácino (llamadas centroacinosas, porque se proyectan en la luz de los ácinos), y luego sufre modificaciones durante su paso por los conductos excretores. En la membrana *apical* de las células centroacinosas se produciría la secreción de HCO_3^- intercambiado con Cl^-. El HCO_3^- puede ser producido en dichas células a partir de la hidratación del CO_2 catalizada por la anhidrasa carbónica, o ser captado en la membrana basolateral acoplado al Na^+. El H_2CO_3 generado sería disociado en HCO_3^-, que sería secretado, y H^+, que sería contratransportado con Na^+ en la membrana *basolateral*. Este intercambio y el cotransporte Na^+-HCO_3^- son posibles en razón del gradiente de Na^+ generado por la Na^+, K^+-ATPasa localizada en dicha membrana. Además, es probable que se produzca el *intercambio* de HCO_3^- con Cl^- en las células epiteliales de los conductos excretores. Dicho proceso podría ser favorecido cuando el flujo es lento, al mantener bajas las concentraciones de HCO_3^-, que sería reabsorbido, y altas las de Cl^-, que sería secretado. A flujos progresivamente más elevados, el tiempo de tránsito de la secreción primaria a lo largo de los conductos sería limitante del intercambio, con lo cual las concentraciones de ambos aniones podrían invertirse.

En células ductulares de rata se ha demostrado, además de un intercambiador de Cl^-/HCO_3^-, otro de Na^+/H^+, que serían de importancia para la regulación del pH intracelular en dichas células.

En la figura 14-16 se esquematiza el modelo descrito para la secreción acuosa alcalina.

Biosíntesis y secreción de las enzimas pancreáticas. Está comprobado que los cimógenos y enzimas de la secreción pancreática son sintetizados, almacenados y secretados por un proceso único común a todos ellos. El mecanismo global incluye varias etapas bien definidas:

a) síntesis proteica en los ribosomas de las células acinosas;

b) transporte a través de la membrana microsómica y secreción en el espacio cisternal del retículo endoplasmático;

c) transporte al complejo de Golgi por un proceso dependiente de energía;

d) inclusión de las proteínas secretorias en gránulos secretorios, denominados vacuolas de condensación;

e) almacenamiento de los gránulos secretorios;

f) secreción a través de la membrana apical de las células acinosas por exocitosis.

Las etapas descritas se hallan representadas en la figura 14-17.

Estudios en el hombre demostraron que los procesos de *síntesis* y *secreción* enzimática son independientes. Utilizando aminoácidos marcados y estimulando la secreción, se pudo comprobar que la secreción enzimática posprandial resulta de un importante *pool* almacenado e intercambiado aproximadamente el 30% cada hora, y que la secreción de nuevas enzimas sintetizadas se efectúa en un tiempo estimado entre 75 y 100 minutos.

La movilización del Ca^{2+} intracelular estimula el proceso de exocitosis, para lo cual se produce la fusión de la membrana de los gránulos con la membrana apical. Se conforma así una vesícula, cuya ulterior separación permite su descarga a la luz del ácino. En las membranas de los gránulos secretorios de cimógeno se han caracterizado glicoproteínas que resultan esenciales para el proceso.

Regulación de la secreción pancreática. En este proceso intervienen mecanismos *hormonales* y *nerviosos*. Es importante destacar que la secreción pancreática exocrina es regulada por *hormonas peptídicas* producidas por células endocrinas *gastrointestinales* y por *péptidos reguladores* localizados en las *fibras nerviosas pancreáticas*. Considerando lo expuesto, es conveniente tener un concepto integrador de los sistemas *neurohormonales* involucrados en la regulación.

Entre los mecanismos reconocidos como *reguladores fisiológicos* de la secreción pancreática exocrina en el hombre, algunos son *estimuladores* mientras que otros tienen efecto *inhibidor*.

1. ***Mecanismos estimuladores.*** Comprenden hormonas como la *secretina* y la *CCK*, *neuropéptidos* como el *GRP* y el *VIP* y *vías vagales colinérgicas*.

a) *Secretina*. Esta hormona, producida por las células S duodenales y del yeyuno proximal, es el estimulante más poderoso de la *secreción acuosa alcalina* del páncreas. Su liberación tiene lugar por la llegada de *ácido* al duodeno y también por productos de la *digestión de las grasas*. Se ha descrito un *péptido liberador de secretina* producido por la mucosa del intestino delgado y que puede estar vinculado con la secreción de la hormona.

b) *Colecistocinina* (CCK). Es una hormona producida por las células I del intestino delgado proximal, y su liberación es estimulada por la llegada de *grasas*, *aminoácidos (particularmente fenilalanina)*, *proteínas* y *glucosa*. El efecto principal de la CCK es la estimulación de la *secreción enzimática* de las células acinosas del páncreas. También se ha descrito un *péptido liberador de CCK* producido por la mucosa del intestino delgado proximal.

La secretina puede estimular además la secreción enzimática del páncreas, aunque en menor grado que la CCK, y no existe potenciación entre ambas hormonas en la producción de dicho efecto. Contrariamente, la CCK *potencia* la acción de la secretina sobre la secreción de HCO_3^-. La llegada al duodeno de *enzimas proteolíticas pancreáticas como la tripsina inhibe* la secreción de secretina y de CCK, con lo cual existiría un mecanismo de control de estas hormonas por *retroalimentación negativa*. Se piensa que este efecto podría producirse a través de los péptidos liberadores de secretina y de CCK, que son *sensibles* a la tripsina.

c) *Neuropéptidos*. El *GRP* es la contraparte en los mamíferos de la bombesina de los anfibios, y se encuentra ampliamente distribuido en los nervios de la pared gastrointestinal. Este péptido es un estimulador de la *secreción enzimática posprandial*, probablemente a través de fibras nerviosas intrapancreáticas y por acción directa sobre los ácinos.

La presencia de *bilis* en el duodeno produce la liberación de *VIP* de las neuronas de los plexos nerviosos intramurales del intestino. El efecto es de estimulación de la secreción de *agua* y *HCO_3^-*, aunque en mucho menor grado que la secretina. Recientemente se han aportado evidencias de que el óxido nítrico (NO) es esencial para el efecto secretor del VIP.

d) *Mecanismos colinérgicos*. El mediador químico de las fibras vagales colinérgicas es la *acetilcolina*, para lo cual las células del páncreas exocrino poseen receptores específicos. Existe una compleja interacción entre secretina y CCK con el sistema nervioso colinérgico. Muchos de los efectos fisiológicos de la CCK se producen por una acción directa específica sobre fibras vagales aferentes (véase cap. 12), y la acetilcolina liberada por fibras de la vía eferente es un importante regulador.

Los efectos del sistema nervioso colinérgico se producen en las tres fases de la alimentación: cefálica, gástrica e intestinal. Durante la fase *cefálica* se estimula la secreción enzimática sin que participe la CCK. En la fase *gástrica*, la distensión del estómago es también un estímulo para la secreción enzimática. En la fase *intestinal*, tanto la secreción acuosa como la enzimática requieren una acción tónica colinérgica.

Además de activar la secreción, el estímulo colinérgico produce la contracción de las fibras de músculo liso de los conductos excretores del páncreas, con lo cual también se controla la *excreción* de la secreción producida.

2. ***Mecanismos inhibidores.*** Estos mecanismos están desarrollados por hormonas como la *somatostatina* y el *glucagón*, y por *péptidos reguladores* como el *polipéptido pancreático (PP)* y el *péptido YY (PYY)*.

a) *Somatostatina*. Esta hormona es producida por las células D localizadas en la periferia de los islotes pancreáticos a partir de un precursor, la prosomatostatina. Los productos bioactivos de ésta son S-28 y S-14 o somatostatina, que es la forma predominante en el páncreas y en otros órganos (véase cap. 19). El efecto es de inhibición de la *secreción enzimática*, y es probable que la llegada a los ácinos ocurra por vía de capilares y vénulas del sistema portal *insulinoacinar*. El mecanismo de inhibición no ha sido aún aclarado, si bien podría deberse a inhibición del péptido liberador de CCK o de la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas.

b) *Glucagón*. Tanto el glucagón pancreático como su análogo estructural, el enteroglucagón, han sido involucrados en la inhibición de la secreción pancreática exocrina del ser humano, pero su mecanismo de acción no es conocido.

c) *Péptidos reguladores*. El PP es un péptido de acción hormonal, liberado de las células de los islotes de Langerhans del páncreas *endocrino*, tanto durante la fase *cefálica* de la alimentación como después de la *ingestión alimenta-*

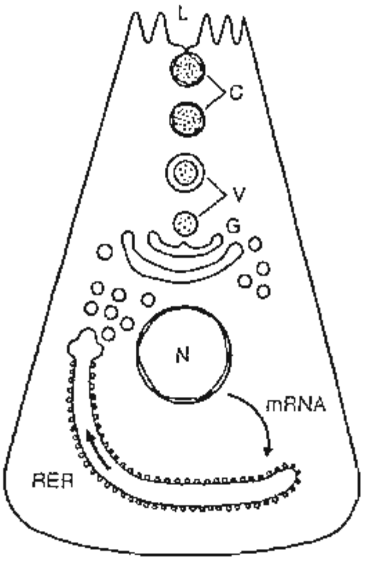


Fig. 14-17. Biosíntesis y secreción de enzimas en las células acinosas del páncreas exocrino. *N*, núcleo; *mRNA*, RNA mensajero; *RER*, retículo endoplasmático rugoso; *G*, aparato de Golgi; *V*, vacuolas de condensación; *C*, gránulos de cimógeno; *L*, luz del ácino.

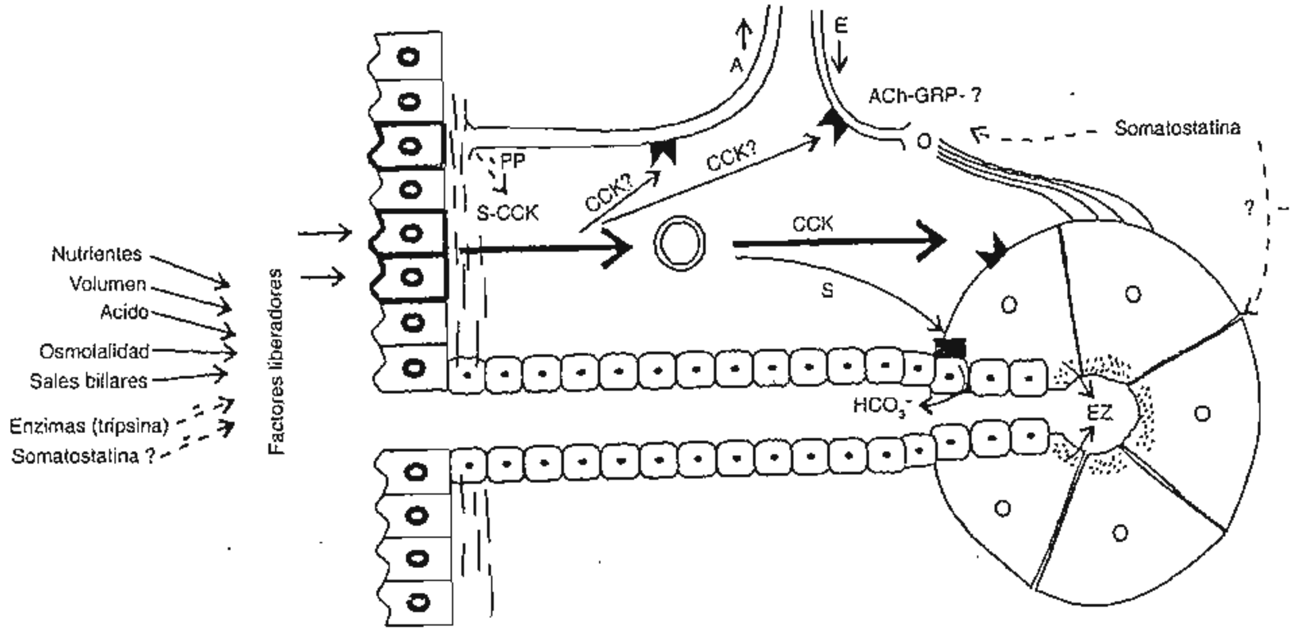


Fig. 14-18. Modelo de regulación neurohormonal de la secreción pancreática exocrina. Los estímulos luminales liberan secretina (*S*) y colecistocinina (*CCK*), posiblemente a través de factores liberadores sensibles a la tripsina. Las hormonas circulantes actúan sobre receptores celulares. La participación de vías colinérgicas que poseen receptores para CCK hace que éstas, a través de la acetilcolina (*ACh*), sean importantes reguladores de la secreción. *C*, capilar sanguíneo; *GRP*, péptido liberador de gastrina; *PP*, polipéptido pancreático; *EZ*, enzimas; *A*, neuronas aferentes; *E*, neuronas eferentes. (Adaptada de Adler, G. y col. Pancreas 10:1-13, 1995.)

ria. En el primer caso, el efecto es *directo* sobre sitios del complejo dorsal del vago en el sistema nervioso central que están desprovistos de barrera hematoencefálica (véase cap. 13). En el segundo caso, la distensión gástrica y la llegada de peptonas y grasas al duodeno estimulan *mecanorreceptores* y *quimiorreceptores*, respectivamente, que activan la liberación de PP a través de la vía vagal. Para ambos casos se requiere la inervación vagal intacta de los órganos digestivos. El efecto resultante de la acción de esta hormona *neuroendocrina* es de inhibición de la secreción exocrina posprandial.

El PYY está localizado en células endocrinas de los islotes de Langerhans, del intestino delgado distal, del colon y del recto. Es liberado por acción de las *grasas* y su efecto es del tipo *enterogastrona*, es decir, de inhibición no solamente de la secreción pancreática, sino también de la secreción ácida gástrica.

En la figura 14-18 se puede observar un modelo de regulación neurohormonal de la secreción pancreática exocrina.

Segundos mensajeros responsables de la regulación de la secreción pancreática exocrina. La regulación de la secreción se produce en *tiempos cortos* o durante *períodos prolongados*. Los primeros son los mecanismos neurohormonales que se ponen en juego durante la ingestión alimentaria. Los segundos tienen que ver con un proceso de *adaptación*, particularmente de enzimas digestivas específicas de acuerdo con los hábitos alimentarios o las necesidades del organismo.

Los mecanismos por los cuales los secretagogos pueden ejercer su acción, se conocen muy bien:

a) un mecanismo involucra el aumento de IP_3 y *diacilglicerol* (DAG) a través de la activación de fosfolipasa C, lo que produce la liberación de Ca^{2+} *intracelular* y la activación de la *proteína-cinasa* (CCK, GRP, acetilcolina) (véase cap. 19, fig. 19-2);

b) el otro mecanismo implica aumento de cAMP a través de la activación de la adenilato-ciclasa (secretina, VIP).

Estos cambios en los segundos mensajeros intracelulares producen distinta estimulación de la secreción al alterar el proceso de fosforilación de las proteínas celulares. Ambos mecanismos pueden convergir en alguna etapa, para generar la potenciación de efectos.

(18)

SECRECION INTESTINAL

Composición de la secreción y participación celular. Las células epiteliales de la mucosa intestinal secretan *agua* y *electrólitos*. En las criptas del intestino delgado y del grueso, la secreción acuosa es consecuencia de la *secreción de* Cl^- por las células de dicho compartimiento a partir de la apertura de canales de la membrana apical mediada por cAMP (fig. 14-19). Se ha comprobado que en el duodeno proximal se produce una importante *secreción de* HCO_3^- que, juntamente con la *secreción de moco* por las células mucosas de las glándulas de Brunner, cumple una función protectora del epitelio. La mucosa duodenal del ser humano también secreta Na^+, K^+, Cl^- y H_2O en condiciones basales, acción que es estimulada por *prostaglandinas*.

Las células caliciformes del intestino delgado y del grueso secretan distintos tipos de *mucinas* y las células de Paneth producen *lisozima*, *inmunoglobulinas* y péptidos de *acción antimicrobiana*.

Con el proceso de descamación epitelial (véase cap. 15) se vuelcan a la luz intestinal *disacaridasas* y *peptidasas* que cumplen funciones digestivas (véase cap. 15).

También puede encontrarse *ATPasa*, ectoenzima de la membrana apical de los enterocitos que cumple funciones de degradación de nucleótidos alimentarios.

Conviene mencionar en particular la *enterocinasa*, localizada en la parte más superficial de las microvellosidades de la mucosa duodenal. Esta enzima es una glicoproteína de aproximadamente 220 kDa que, como se ha visto en este capítulo, es el activador fisiológico del tripsinógeno pancreático.

Se ha comprobado en la rata que después de la ingestión de grasas se secreta un tipo de *surfactante* que contiene *fosfatasa alcalina.*

Regulación de la secreción intestinal. La secreción intestinal es un proceso difícil de analizar, puesto que la función primordial del intestino delgado es la absorción (véase cap. 15).

Se ha comprobado que la secreción de *iones* en animales de laboratorio se encuentra acoplada a la actividad contráctil de la musculatura lisa intestinal por medio de reflejos integradores del *sistema nervioso entérico.* La secreción de HCO_3^- es controlada en condiciones basales por la inervación *colinérgica,* pero durante la fase cefálica y con la llegada del quimo ácido intervienen estímulos nerviosos *no colinérgicos.*

Existen evidencias de que una cinina, la *bradicinina,* es capaz de estimular la secreción intestinal de Cl^- en distintas especies animales por un mecanismo dependiente de Ca^{2+}, y que también puede estar mediado por prostaglandinas. El efecto de las cininas podría tener importancia en condiciones *no fisiológicas* asociadas con la inflamación de la mucosa intestinal y la producción de diarreas.

En los últimos años se ha demostrado que la secreción *electrogénica de aniones* por el epitelio intestinal es regulada por mecanismos *neuroinmunológicos,* en los cuales participan inmunomediadores como *oxidantes, citocinas, metabolitos del ácido araquidónico, histamina* y *serotonina* y también neurotransmisores como *acetilcolina* y *neuropéptidos* como el *VIP.* El enterocito resulta así un componente activo de la función coordinadora de distintos tipos celulares, y la secreción de aniones a la luz intestinal es consecuencia de la respuesta aguda a una *activación inmunológica* producida por agentes patógenos o antígenos nocivos —como por ejemplo la toxina colérica—, en la cual los mediadores inmunológicos estimulan a su vez reflejos nerviosos que promueven la secreción intestinal (fig. 14-20).

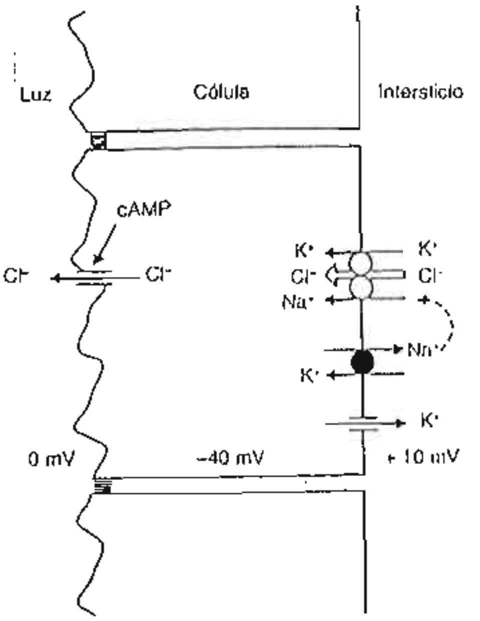


Fig. 14-19. Secreción electrogénica de Cl^- en células de las criptas del colon distal. La apertura de canales de Cl^- en la membrana apical es activada por cAMP. El cotransporte Na^+-K^+-2 Cl^- en la membrana basolateral permite la entrada de Cl^- a la célula acoplado al reciclaje del Na^+ bombeado al intersticio por la Na^+,K-ATPasa. (Adaptada de Field, M. y Semrad, C. E. Ann. Rev. Physiol. 55:631-655, 1993.)

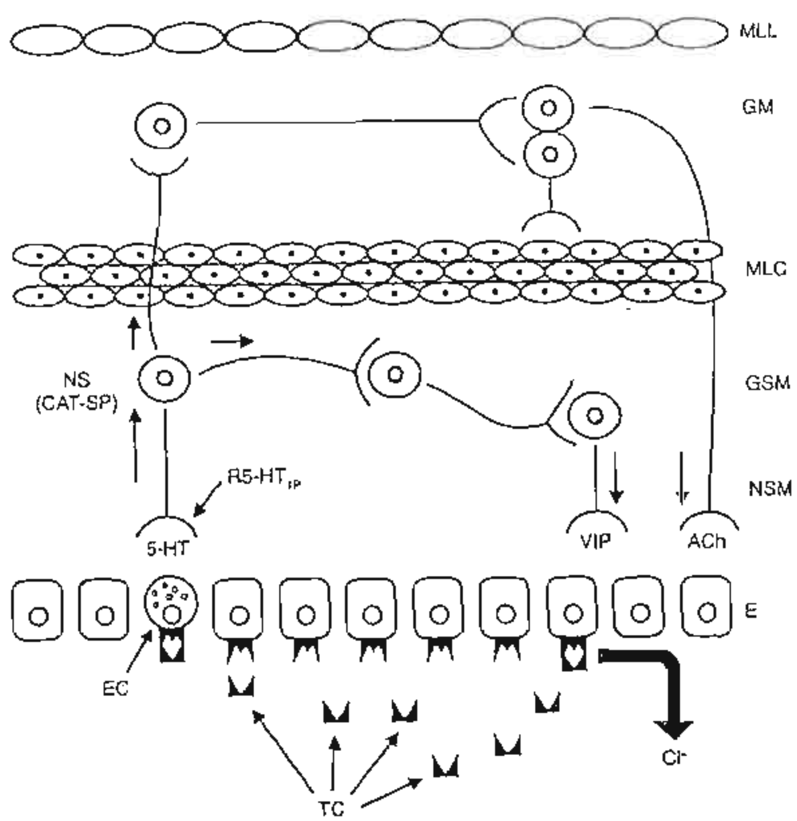


Fig. 14-20. Regulación de la secreción de aniones en el intestino delgado de cobayo. *TC,* toxina colérica; *EC,* células enterocromafines; *5-HT,* 5-hidroxitriptamina o serotonina; *R5-HT$_{IP}$,* receptor de serotonina; *NS,* neuronas sensoriales aferentes que contienen sustancia P (*SP*) o colina-acetiltransferasa (*CAT*) (neurona colinérgica); *NSM,* neuronas secretomotoras eferentes; *VIP,* péptido intestinal vasoactivo; *ACh,* acetilcolina; *MLL,* músculo liso longitudinal; *GM,* ganglios mientéricos; *MLC,* músculo liso circular; *GSM,* ganglios submucosos; *E,* células epiteliales. (Adaptada de Cooke, H. C. Am. J. Physiol. 266:G167-G178, 1994)

15 Digestión y absorción intestinal

Emilio A. Rodríguez Garay

www.el12cirujano.blogspot.com

El tracto intestinal constituye el sitio donde se completa la *digestión* de los alimentos y se cumple la *absorción* de los productos finales, que pasan a la circulación para su distribución en el organismo.

Las células intestinales representan una compleja variedad que incluye *células epiteliales absortivas*, *células caliciformes*, *células de Paneth* y por lo menos dieciséis tipos diferentes de células *enteroendocrinas*. También se encuentran en la pared intestinal *linfocitos B* y *T*, *mastocitos*, *eosinófilos*, *basófilos* y *fagocitos mononucleares*, los cuales están involucrados en las funciones de defensa.

Las dos funciones primordiales del tracto intestinal son la *absorción* de los nutrientes y la *defensa* contra los patógenos ingeridos. Esta última función ha sido analizada en el capítulo 14.

Consideraciones anatómicas. 1) Una de las características morfológicas de mayor trascendencia para la absorción intestinal es la gran superficie de la zona *luminal* del intestino delgado. Si el intestino fuera un simple cilindro, el área absortiva correspondiente al intestino delgado del hombre sería de aproximadamente 3300 cm^2. Sin embargo, la existencia de los *pliegues* de Kerckring aumenta el área luminal alrededor de tres veces con respecto al área serosa y, además, la presencia de *vellosidades* aumenta el área de absorción alrededor de treinta veces. Finalmente, los estudios ultraestructurales han permitido establecer la existencia de proyecciones muy finas en la superficie luminal de las células epiteliales de la mucosa. Estas formaciones son las denominadas *microvellosidades*, que aumentan el área absortiva de la mucosa aproximadamente seiscientas veces respecto de la que correspondería a un cilindro liso (fig. 15-1).

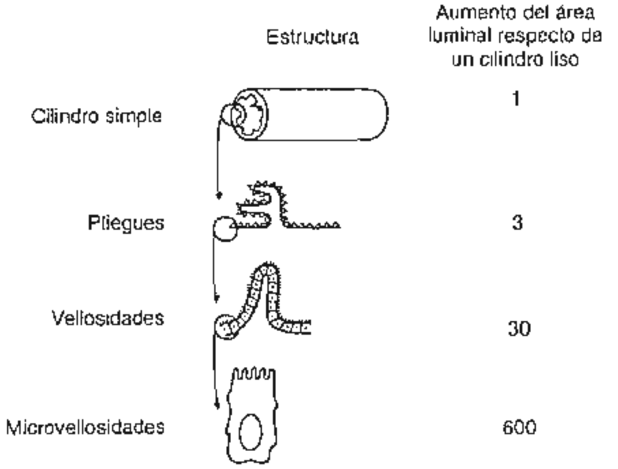


Fig. 15-1. Estructuras responsables del gran aumento de la superficie luminal en el intestino delgado. (Adaptada de Ruch, T. C. y Patton, H. D.: Physiology and Biophysics. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, p. 66.)

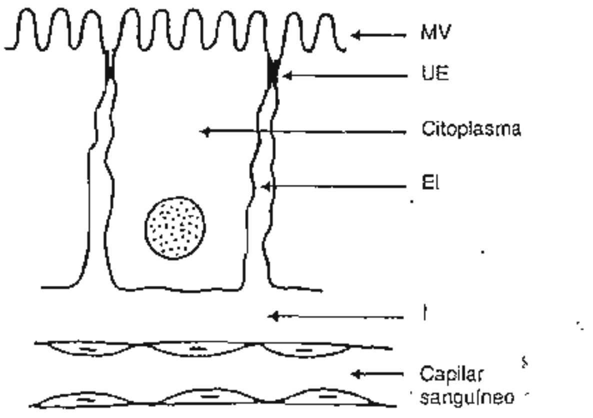


Fig. 15-2. Representación esquemática de una célula del epitelio de la mucosa del intestino delgado. *MV*, microvellosidades; *UE*, uniones estrechas entre células vecinas; *EI*, espacio intercelular; *I*, intersticio.

2) La mucosa intestinal está compuesta por una sola capa de células epiteliales columnares. Estas células se forman en las *criptas*, que son invaginaciones dispuestas entre las vellosidades, para luego migrar hacia el extremo de estas últimas y en pocos días *descamarse* en la luz intestinal. Las células que han migrado hasta el extremo de las vellosidades y que están próximas a ser descamadas, son consideradas senescentes y en general de baja capacidad absortiva.

3) Las células epiteliales están separadas entre sí por los espacios *intercelulares*, en los cuales se encuentran las *uniones estrechas* que unen las células adyacentes cerca de su extremo apical (fig. 15-2).

De acuerdo con las características descritas, existen dos vías disponibles para la absorción luminal: a) la *transcelular*, a través de la membrana apical de las células epiteliales, y b) la *paracelular*, a través de las uniones estrechas.

4) Otra característica anatómica de gran importancia es la existencia de un eficiente sistema de drenaje del material absorbido. Para ello, cada vellosidad intestinal contiene una red capilar cuyo *flujo sanguíneo* posibilita el acarreo por la circulación portal del material absorbido; dicho

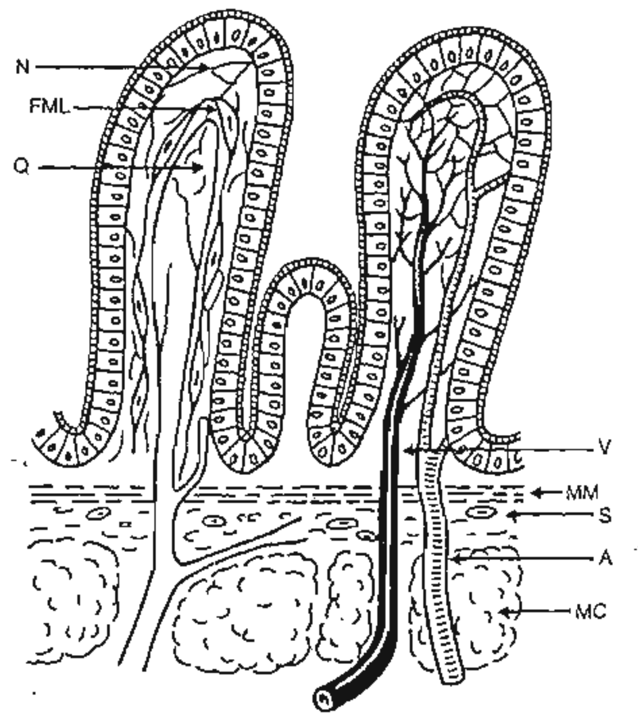


Fig. 15-3. Flujo sanguíneo y drenaje linfático de las vellosidades intestinales. *N*, filetes nerviosos; *FML*, fibrillas musculares lisas; *Q*, quilífero; *V*, vena; *MM*, *muscularis mucosae*; *S*, submucosa; *A*, arteria; *MC*, músculo liso circular. (Adaptada de Ruch, T. C. y Patton, H. D.: Physiology and Biophysics. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, p. 67.)

flujo sanguíneo para la totalidad del intestino es de 1 a 2 litros/minuto en reposo, y aumenta en los períodos digestivos.

Además, cada vellosidad posee un *quilífero central* que recoge el material absorbido y lo transporta por la circulación linfática hacia el circuito venoso. El flujo linfático, si bien pequeño comparado con el sanguíneo (1 a 2 ml/minuto), es suficientemente rápido como para permitir el drenaje de partículas de mayor tamaño capaces de atravesar las paredes de los quilíferos, mucho más porosas que las de los capilares sanguíneos. El drenaje del contenido de los quilíferos de las vellosidades es favorecido por la acción contráctil de finas fibrillas musculares y también de los músculos de la mucosa subyacente (fig. 15-3).

Se piensa que la circulación de las vellosidades tendría una disposición tipo *contracorriente*, lo cual ofrece condiciones apropiadas para la creación de gradientes osmóticos.

Proliferación y diferenciación de las células epiteliales de la mucosa intestinal. El epitelio intestinal se renueva constantemente durante la vida adulta. En el intestino maduro, las *criptas* y las *vellosidades* representan dos compartimientos: en las primeras se encuentran confinadas las células *proliferativas* (células únicas multipotenciales o troncales); en las últimas, las células epiteliales se *diferencian y maduran* durante su *migración* desde las criptas a la zona apical, donde se *descaman*.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ECA	Enzima convertidora de la angiotensina
EDRF	Factor relajante derivado del endotelio
GLUT	Transportador de glucosa no acoplado
SGLT	Transportador de glucosa dependiente de sodio

El proceso de migración, diferenciación y descamación dura en el hombre de 5 a 6 días, y existe un equilibrio entre la proliferación y la diferenciación celular. Las células pluripotenciales de las criptas del intestino delgado dan origen a los *enterocitos* y a las células *caliciformes*, de *Paneth* y *enteroendocrinas*. Las más frecuentes son los enterocitos o células con propiedades absortivas. Las células enteroendocrinas producen *serotonina*, *enteroglucagón*, *gastrina*, *colecistocinina (CCK)*, *somatostatina*, *secretina*, *neurotensinas* y otros compuestos.

Esta capacidad proliferativa también existe en el colon, pero la migración se produce entre las profundas criptas en que predominan las células caliciformes y la superficie luminal carente de vellosidades, donde predominan los *colonocitos* o células epiteliales maduras. El proceso de diferenciación de las células enteroendocrinas del colon pareciera tener dos ramificaciones: una productora de *serotonina* y *sustancia P*, y la otra, de *enteroglucagón*, *polipéptido YY (PYY)*, *neurotensinas* y *CCK*.

El proceso de morfogénesis y diferenciación celular del intestino es producido por las interacciones entre epitelio y mesénquima. Por ello resulta de fundamental importancia la *matriz extracelular*, que a su vez es controlada por *citocinas* y *hormonas*.

Métodos de estudio. Para los estudios de absorción intestinal se utilizan modelos *in vivo* e *in vitro*. Algunos de los primeros pueden realizarse en el hombre, y otros, por su naturaleza, solamente en animales de experimentación. Los estudios *in vitro* se efectúan casi en su totalidad utilizando preparaciones obtenidas de animales de laboratorio.

Estudios in vivo. La absorción de una sustancia en el intestino puede establecerse a partir del *balance* entre lo ingerido y lo excretado en las heces, por la aplicación de pruebas de *sobrecarga* o bien por la *introducción* de una sustancia en el tracto gastrointestinal.

Si la sustancia es introducida en la luz gastrointestinal, su absorción puede ser determinada por el análisis de la *desaparición luminal* o de su *aparición en fluidos sistémicos*, ya sea de la sustancia administrada o de sus metabolitos.

1. *Métodos de balance.* Se basan en la incorporación de una sustancia en una comida. Este método clásico requiere un conocimiento preciso de la cantidad de sustancia presente en la dieta administrada y en las heces excretadas al cabo de un período de tiempo. La información obtenida solamente proporciona datos globales sobre el funcionamiento gastrointestinal.

2. *Métodos de sobrecarga.* También denominados *pruebas de tolerancia*, consisten en la ingestión de una cantidad determinada de una sustancia absorbible (glucosa, xilosa, grasas, proteínas, etc.) y en la determinación de las *variaciones de las concentraciones plasmáticas en el tiempo*. Estos procedimientos pueden ser de valor diagnóstico, pero resultan poco precisos por la intervención de numerosos factores extraintestinales (evacuación gástrica, captación hepática, funcionamiento renal, etc.).

3. *Introducción de sustancias en la luz intestinal.* a) La introducción directa de una sustancia en la luz intestinal puede ser realizada a través de sondas o de tubos finos, susceptibles de ser ubicados a distintas alturas mediante el control radioscópico. También pueden utilizarse catéteres

de polivinilo insertados en tubuladuras de múltiple luz con orificios terminales que distan unos de otros desde 15 a 30 cm. De este modo es posible perfundir una solución del compuesto en estudio a una velocidad constante y recoger el fluido a distintos niveles por las respectivas divisiones interiores de la tubuladura. Ello permite analizar las variaciones de concentración sufridas por la sustancia en diferentes segmentos intestinales. Si la sustancia es un marcador no reabsorbible, se pueden estimar los movimientos netos de agua a través de la mucosa intestinal.

b) En animales de experimentación son de utilidad las técnicas que emplean *asas intestinales aisladas* entre dos ligaduras o *segmentos intestinales perfundidos*. En el primer caso la sustancia en estudio puede ser introducida en el interior del segmento aislado, el cual debe conservar intactas su inervación y circulación. En el segundo modelo experimental, el segmento (con su inervación y circulación conservadas) es perfundido por un extremo con una solución de concentración conocida, recogiéndose el fluido por el otro extremo, a través de sendos catéteres.

En ambos modelos las variaciones de concentración de la sustancia inyectada o perfundida, ya sea en las muestras obtenidas del interior del segmento o en las recogidas durante la perfusión, así como en muestras de la sangre venosa mesentérica procedente del asa o segmento estudiado, ofrecen importante información sobre el proceso absortivo (fig. 15-4).

c) En el hombre, la infusión de sustancias en la luz intestinal puede asociarse a estudios basados en la medición de diferencias del *potencial transmural*, factibles de ser determinadas entre un electrodo situado en la luz intestinal y un electrodo de referencia inserto debajo de la piel de uno de los brazos.

Estudios in vitro. Estos métodos son útiles pues permiten excluir la participación de variables como la motilidad intestinal o el flujo sanguíneo mesentérico. Además, es posible controlar otras variables como la composición del medio que baña el lado mucoso y seroso del segmento en estudio y diferencias de potencial electroquímico entre el lado mucoso y el seroso. En estos modelos, el segmento de intestino es separado totalmente del animal.

1. *Sacos o segmentos intestinales aislados.* Se pueden utilizar sacos o segmentos *normales* o *evertidos*. En los primeros el segmento es mantenido en su disposición normal con la mucosa del lado interno. En los segundos, el segmento es evertido como dedo de guante y la mucosa queda del lado exterior. En ambos casos el segmento se aísla entre dos ligaduras y se lo coloca en un medio de incubación adecuado. En los sacos normales, la sustancia absorbida es determinada en el medio de incubación. En los sacos evertidos, la determinación de la sustancia absorbida se efectúa en el medio del interior del saco. Estos métodos deben tener en cuenta posibles alteraciones estructurales o de la viabilidad del tejido, que deben ser consideradas previamente para fijar las condiciones apropiadas de la incubación.

2. *Segmentos intestinales aislados y perfundidos.* En estos procedimientos se utilizan segmentos normales o evertidos, los cuales son mantenidos en cámaras especialmente diseñadas para que el medio de perfusión circule por el interior del segmento. La sustancia en estudio puede ser determinada en el medio que baña al segmento aislado y del cual pueden extraerse muestras a distintos intervalos de tiempo.

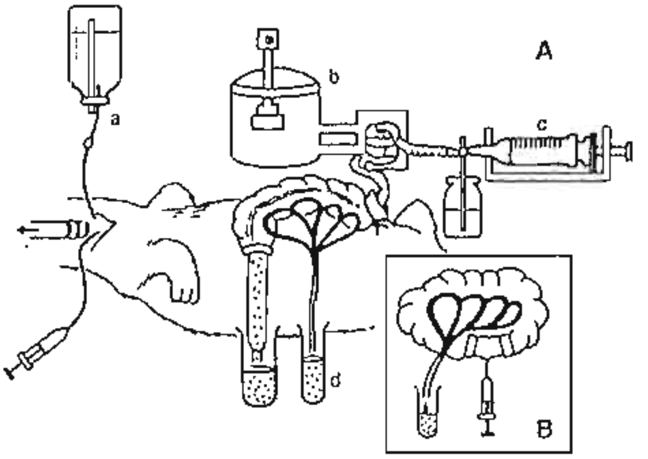


Fig. 15-4. Perfusión de asas de intestino delgado en el conejo. *A.* Perfusión de un solo paso en asa intestinal aislada con extremos abiertos. *a,* infusión de sangre; *b,* baño de temperatura constante; *c,* bomba de infusión continua; *d,* recolección del efluente venoso. *B.* Perfusión de asa intestinal con extremos conectados entre sí, lo que permite la recirculación del material infundido. La recolección venosa es realizada durante la perfusión. (Adaptada de Walsh, C. T. y Levine, R. R. Environmental Health Perspectives 33:17-23, 1979.)

3. *Anillos intestinales.* Se utilizan para estudiar la captación de sustancias presentes en el medio de incubación utilizado.

4. *Suspensión de células, preparaciones de vesículas de membrana y cultivo de mucosa.* Estas técnicas se aplican en distintos estudios. El material puede obtenerse en el ser humano mediante biopsia de la mucosa. Los cultivos de mucosa permiten estudiar los procesos de proliferación y diferenciación celulares. Además, es posible efectuar el montaje de mucosa aislada en una cámara de dos compartimientos, lo cual permite estudiar la diferencia del potencial transepitelial y los flujos de isótopos radiactivos (compuestos también utilizables en los otros métodos descritos).

En la tabla 15-1 se resumen los distintos procedimientos enunciados.

Tabla 15-1. Métodos de estudio de la absorción intestinal

I. *Estudios in vivo*

  1. Balance
  2. Pruebas de tolerancia
  3. Introducción de sustancias en la luz intestinal
    a) Perfusión de sustancias en el tracto gastrointestinal intacto
    b) Perfusión de segmentos intestinales *in situ*
    c) Introducción de sustancias en segmentos intestinales aislados *in situ*

II. *Estudios in vitro*

  1. Incubación de sacos intestinales aislados
    a) normales
    b) evertidos
  2. Perfusión de segmentos intestinales (normales o evertidos) montados en cámaras
  3. Incubación de anillos intestinales
  4. Preparaciones de células mucosas en suspensión
  5. Preparaciones de vesículas de membranas de células epiteliales de mucosa intestinal
  6. Cultivos de mucosa intestinal
  7. Preparaciones de mucosa intestinal montadas en cámaras

ABSORCION DE AGUA Y ELECTROLITOS

12

Los diferentes estudios desarrollados permiten establecer que los movimientos de agua y de solutos son fenómenos interdependientes.

Los movimientos del agua obedecen en general a variaciones de *presión hidrostática* o de *presión osmótica*. Mientras que en la pared intestinal no existen barreras para la libre difusión de agua, el movimiento de solutos está restringido en sus movimientos por la existencia de *gradientes* y de *sistemas específicos de transporte* en las membranas del epitelio intestinal.

Absorción de agua. En un individuo adulto normal, ingresan diariamente en el tracto gastrointestinal entre 5 y 10 litros de agua. Esa cantidad incluye el agua de los alimentos y bebidas y la de secreciones que se vuelcan en la luz del tracto digestivo. De dicha cantidad se excretan en las heces aproximadamente 100 ml por día, lo cual refleja la gran capacidad absortiva de los segmentos involucrados. Los estudios realizados con marcadores no absorbibles como el polietilenglicol permitieron establecer que el agua puede ser absorbida a lo largo de todo el intestino. También se ha podido comprobar que la absorción en el yeyuno es mayor que en el íleon, aunque también el colon posee una capacidad absortiva importante. Como la absorción intestinal de agua está ligada a la de solutos, resulta que el fluido absorbido es *isotónico* con el fluido luminal. El mecanismo puede ser explicado a través de dos etapas: 1) absorción *activa de solutos*, que origina una disminución de la osmolalidad del fluido luminal, y 2) creación de un *gradiente osmótico* que produce el desplazamiento de agua desde la luz intestinal.

Por tanto, más que considerar la mayor o menor capacidad absortiva de agua de distintos sectores del intestino, lo que conviene señalar es que ello depende de la velocidad de absorción de solutos en dichos segmentos.

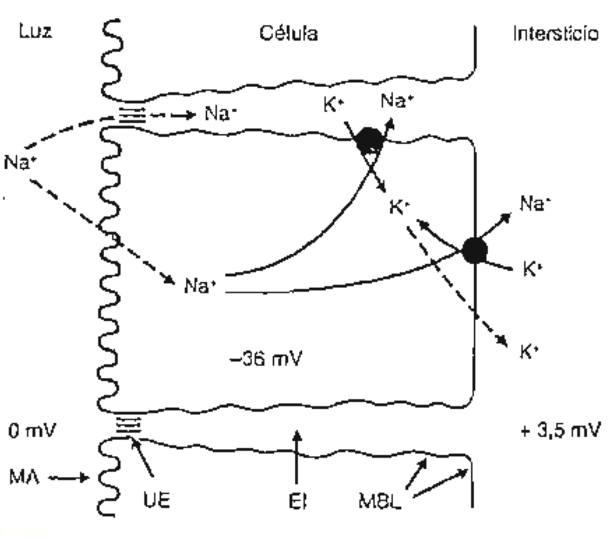


Fig. 15-5. Esquema general de la asimetría de las células del epitelio intestinal y del transporte de sodio en el yeyuno. *MA*, membrana apical; *UE*, uniones estrechas; *EI*, espacio intercelular; *MBL*, membrana basolateral. La membrana apical es pasivamente permeable al Na$^+$, y la membrana basolateral, al K$^+$. La Na$^+$,K$^+$-ATPasa está localizada exclusivamente en la membrana basolateral y el Na$^+$ es captado en la membrana apical a favor del gradiente electroquímico establecido. La difusión pasiva de K$^+$ a través de la membrana basolateral contribuye a la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana.

El drenaje del agua absorbida en el intestino se cumple esencialmente por vía *linfática*. Los vasos linfáticos mesentéricos contienen *fibras musculares lisas* capaces de contraerse rítmicamente y un sistema *valvular*, que favorecen el flujo linfático desde el intestino.

Absorción de electrólitos. Al igual que la mayoría de las células de los mamíferos, las células epiteliales de la mucosa intestinal tienen una elevada concentración intracelular de K$^+$ y una baja concentración intracelular de Na$^+$. Además, el medio intracelular es eléctricamente negativo respecto del extracelular. Los enterocitos poseen una *asimetría* debida a las siguientes causas:

a) el sistema enzimático de la Na$^+$,K$^+$-ATPasa se encuentra localizado exclusivamente en la *membrana basolateral;*

b) las membranas *apical* y *basolateral* presentan distinta permeabilidad para el Na$^+$ y el K$^+$; la membrana apical es *selectiva* y *pasivamente* permeable al Na$^+$, mientras que la basolateral es virtualmente *impermeable* al Na$^+$, pero permeable al K$^+$;

c) la elevada *permeabilidad* al K$^+$ de la membrana basolateral permite la salida *pasiva* de éste y contribuye a la *diferencia de potencial* establecida entre ambos lados de la membrana por la Na$^+$,K$^+$-ATPasa;

d) las membranas apical y basolateral presentan sistemas transportadores *específicos* para la variedad de transportes que tienen lugar en tales membranas;

e) la vía paracelular presenta características particulares debido a que las *uniones estrechas* son de tipo *permeable* sobre todo en el yeyuno, con permeabilidad selectiva para *cationes.*

Las características mencionadas están representadas en la figura 15-5.

En el colon, la polaridad de los colonocitos es también producida por la disposición asimétrica de canales iónicos específicos. La membrana apical posee canales selectivos de Na$^+$ para la difusión de este catión a favor del gradiente electroquímico, y la membrana basolateral presenta canales selectivos de K$^+$ que permiten la salida del K$^+$ celular acumulado por la Na$^+$,K$^+$-ATPasa. Una característica importante de los colonocitos de algunas especies es la existencia, en la membrana *apical*, de una K$^+$-ATPasa distinta de la Na$^+$,K$^+$-ATPasa y de la K$^+$,H$^+$-ATPasa de las células parietales del estómago. Otra importante característica del epitelio del colon es que las uniones estrechas son de tipo *hermético*.

Transporte intestinal de Na$^+$. Al igual que en otros epitelios, el transporte intestinal de Na$^+$ es mediado por *canales apicales* que permiten la absorción *electrogénica* selectiva de este ion por la difusión desde la luz intestinal a favor del gradiente electroquímico favorable establecido por la Na$^+$,K$^+$-ATPasa de la membrana basolateral.

Otro mecanismo de entrada de Na$^+$ a la célula del epitelio intestinal es el cotransporte Na$^+$-K$^+$-2 Cl$^-$ presente en la membrana *basolateral* de los enterocitos y colonocitos de las criptas, que permite el *reciclaje* del Na$^+$ bombeado al intersticio por la Na$^+$,K$^+$-ATPasa (véase cap. 14, fig. 14-19). Dicho sistema de cotransporte también ha sido demostrado en las criptas y vellosidades de los enterocitos *duodenales*.

En el estado *posprandial*, el ingreso de Na$^+$ desde la luz intestinal es utilizado para el cotransporte de *azúcares* y *aminoácidos*.

En las células de las vellosidades del *íleon* y en la su-

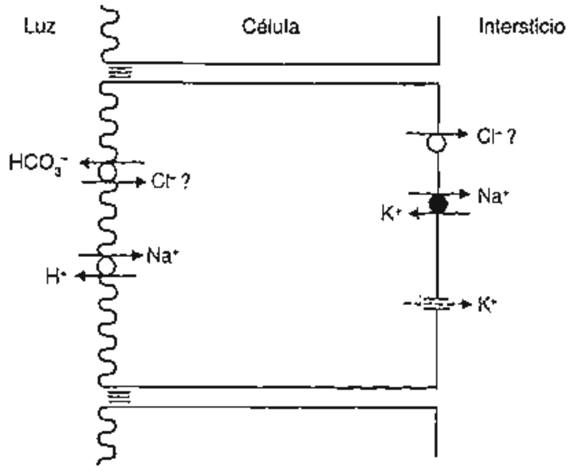


Fig. 15-6. Absorción acoplada de NaCl en el íleon y en el colon proximal. En la membrana apical de las vellosidades del íleon y de las células superficiales del epitelio colónico se encuentran los intercambiadores Cl$^-$/ HCO$_3^-$ y Na$^+$/H$^+$. El mecanismo de secreción de Cl$^-$ a través de la membrana basolateral aún no ha sido aclarado. (Adaptada de Field, M. y Semrad, C. E. Annu. Rev. Physiol. 55:631-655, 1993.)

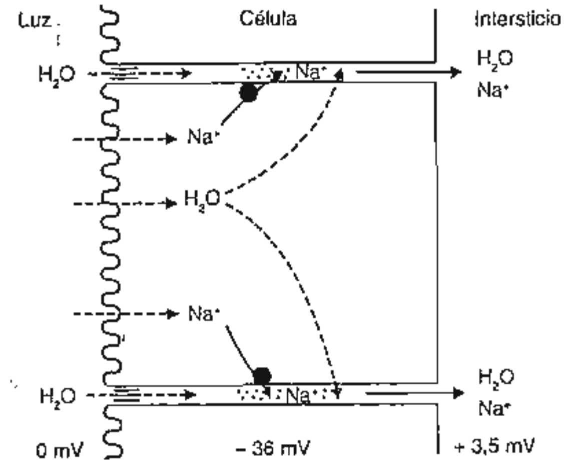


Fig. 15-7. Absorción intestinal de agua. La difusión de Na$^+$ se produce a favor del gradiente electroquímico establecido por la Na$^+$,K$^+$-ATPasa de la membrana basolateral. El bombeo de Na$^+$ al espacio intercelular origina un gradiente osmótico que permite el pasaje de agua principalmente a través de las uniones estrechas. Ello provoca un aumento de presión hidrostática en el espacio intercelular que favorece el pasaje de agua y Na$^+$ al intersticio.

perficie de las células epiteliales del *colon proximal*, el ingreso de Na$^+$ desde la luz intestinal se produce por un transporte *electroneutro* de NaCl (fig. 15-6). En el colon de rata y en el íleon de conejo, se ha comprobado que la absorción electroneutra de NaCl se produce por un estrecho acoplamiento entre los intercambiadores de Na$^+$/H$^+$ y de Cl$^-$/HCO$_3^-$. En el yeyuno, la membrana luminal solamente parece poseer el intercambiador Na$^+$/H$^+$. El contratransporte Na$^+$/H$^+$, localizado en la superficie de las células absortivas, cumple un papel de importancia en la regulación del *pH intracelular.*

En el colon distal de los mamíferos la absorción *electrogénica de Na$^+$* es regulada por la *aldosterona*, que estimula la conductancia apical de dicho ion en las células epiteliales superficiales, aunque también existen receptores de aldosterona en las células de las criptas en menor proporción.

El bombeo de Na$^+$ al espacio *intercelular* por la actividad de la Na$^+$,K$^+$-ATPasa produce la *absorción de agua* por el siguiente mecanismo:

a) la salida de Na$^+$ origina una *hipertonicidad* en el espacio intercelular;

b) ello crea un *gradiente osmótico* que produce el flujo de agua y el arrastre de otros iones y solutos no electrólitos, el cual puede realizarse, al menos en parte, a través de las uniones estrechas;

c) el ingreso de agua al espacio intercelular origina un aumento de la *presión hidrostática*, lo cual favorece el drenaje de agua y solutos hacia el lado seroso, donde la resistencia es menor (fig. 15-7), aunque una parte puede atravesar las uniones estrechas y volver a la luz intestinal. Puede concluirse, por lo tanto, que el transporte de Na$^+$ y los movimientos acuosos a través del epitelio intestinal se producen en forma *bidireccional*, pero que el transporte *neto* es en el sentido de la *absorción a lo largo de todo el intestino*.

Transporte intestinal de K$^+$. Los movimientos de K$^+$ entre la luz intestinal y el plasma también se producen en sentido *bidireccional*. Como el agua es absorbida continuamente en el *intestino delgado* y la concentración extracelular de K$^+$ es baja (5 mmol/l o menor), resulta que la *absorción* de este ion en dicho sector intestinal se produce por difusión a favor de un gradiente de concentración. El transporte de K$^+$ al intersticio tiene lugar a través de canales de la membrana basolateral.

En el *colon*, el gradiente de concentración favorece la salida del K$^+$ celular, tanto hacia la luz como hacia el intersticio. Como la conductancia apical es *mayor* que la basolateral en este sector, la cantidad de K$^+$ que aparece en las heces es *más elevada* que la que procede del íleon. La conductancia basolateral del K$^+$ es activada por el Ca^{2+} intracelular, mientras que los canales de K$^+$ activados por dicho ion disminuyen su activación con la *disminución del pH intracelular.* El K$^+$ secretado a través de la membrana basolateral es *reciclado* por la Na$^+$,K$^+$-ATPasa y el sistema de cotransporte Na$^+$-K$^+$-2 Cl$^-$ (fig. 15-8).

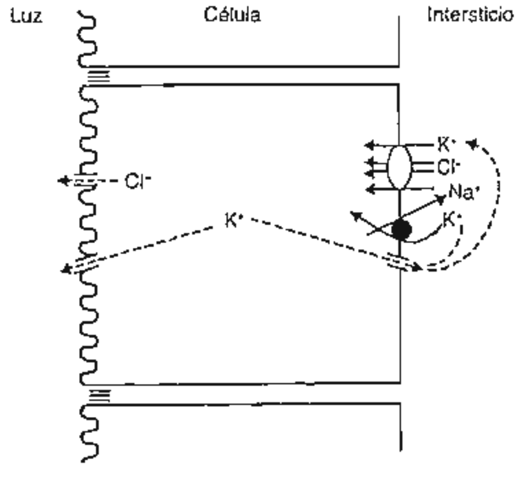


Fig. 15-8. Transporte de K$^+$ en el colon de mamíferos. El esquema muestra los canales de K$^+$ en las membranas apical y basolateral y el reciclaje que se opera a través de la Na$^+$,K$^+$-ATPasa y del cotransporte Na$^+$-K$^+$-2 Cl$^-$. Este último está asociado con la secreción electrogénica de Cl$^-$. (Adaptada de Dawson, D. C. Annu. Rev. Physiol. 53:321-339, 1991.)

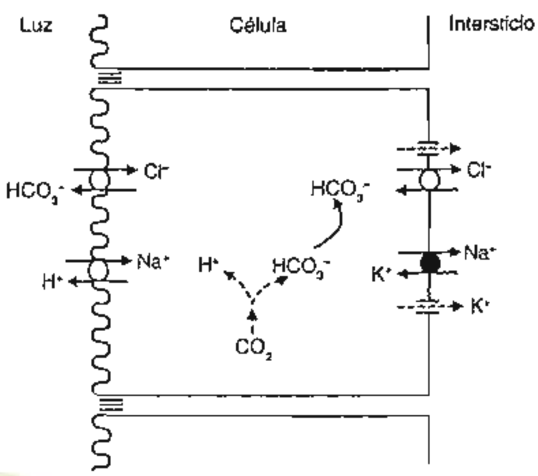


Fig. 15-9. Absorción intestinal de Cl^-. La absorción es electroneutra por la absorción de NaCl mediada por los intercambiadores apicales Cl^-/HCO_3^- y Na^+/H^+. El H^+ proviene de la disociación del H_2CO_3 generado por la hidratación del CO_2 catalizada por la anhidrasa carbónica, que además produce HCO_3^-, que es intercambiado con Cl^-. El Cl^- pasa al intersticio por canales de la membrana basolateral o por su intercambio con HCO_3^-. La Na^+,K^+-ATPasa produce la energía que genera el gradiente de Na^+ favorable para su absorción, lo que permite el funcionamiento de los sistemas dependientes de Na^+ como el contratransporte Na^+/H^+.

En el colon distal de la rata, la secreción electrogénica de K^+ es estimulada por la *aldosterona*, la cual aumenta la conductancia apical de las células superficiales del epitelio colónico y, en menor grado, de las células de las criptas, aunque en forma independiente de la absorción electrogénica de Na^+. En dicha especie, la K^+-ATPasa de la membrana apical de los colonocitos permite que se produzca absorción activa de K^+ particularmente en los segmentos distales, ya que en el colon proximal predomina su secreción.

Transporte intestinal de Cl^-. El principal mecanismo involucrado en la absorción intestinal de Cl^- es el transporte *electroneutro* de NaCl ya descrito, mediado por los intercambiadores de la membrana apical Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^-. El transporte de Cl^- al intersticio se produce por un contratransporte con HCO_3^- o por difusión a través de canales de Cl^- de la membrana basolateral (fig. 15-9). En el colon, la absorción de Cl^- podría ser estimulada por la *somatostatina*, probablemente por activación de la conductancia basolateral.

Absorción intestinal de HCO_3^-. Se ha comprobado que la absorción de HCO_3^- se produce en el *yeyuno*, mientras que en los sectores más distales del intestino delgado, como el íleon, predomina la *secreción*. También se ha constatado secreción de HCO_3^- en el *duodeno*, donde cumple funciones protectoras de la mucosa (véase cap. 14).

En el *yeyuno*, la absorción de HCO_3^- desde la luz intestinal es inducida por el contratransporte Na^+/H^+ en la membrana apical. Los iones H^+ se combinan con HCO_3^- en la luz intestinal, lo cual origina CO_2 y H_2O. El CO_2, por su liposolubilidad, difunde al interior celular, donde se hidrata por una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. El H_2CO_3 formado se disocia en HCO_3^-, que es absorbido, y H^+, que es intercambiado con Na^+ (fig. 15-10, *A*).

En el *íleon* se produce la *secreción* de HCO_3^- por el contratransporte con Cl^- que opera en la membrana apical. La célula capta HCO_3^- en la membrana basolateral por cotransporte con Na^+ bombeado al intersticio por la Na^+,K^+-ATPasa. Se considera que la secreción de HCO_3^- a la luz del íleon podría ser también electrogénica (fig. 15-10, *B*).

Absorción intestinal de hierro. La absorción de hierro en el intestino se produce esencialmente en el *duodeno* y *yeyuno proximal*.

En el hombre se absorbe aproximadamente 1 mg de hierro por día. En la mujer los requerimientos son algo mayores debido a la pérdida menstrual, por lo cual la cantidad diaria absorbida es de aproximadamente 1,5 mg.

El *control* intestinal de la absorción de hierro es el mecanismo que permite atender a los requerimientos del organismo. El hierro ingresa con los alimentos en forma de *hem* o como hierro *inorgánico*. El primero es absorbido intacto en forma muy eficiente. En cambio, el segundo es absorbido con mucha menor eficiencia, a pesar de lo cual representa el 50-70% del hierro absorbido.

El hem es captado por los enterocitos, y el hierro, liberado como sal férrica, se combina con una proteína del citosol, la *apoferritina*, para formar *ferritina*.

El hierro inorgánico, en la forma de Fe^{3+}, debe ser reducido a Fe^{2+} para su absorción, la cual es favorecida por las *sales biliares* y por la formación de complejos con *ácido ascórbico* o *fructosa* en la luz intestinal. Contrariamente, los complejos con *fitatos* o *fosfatos* precipitan, lo cual disminuye la absorción de hierro.

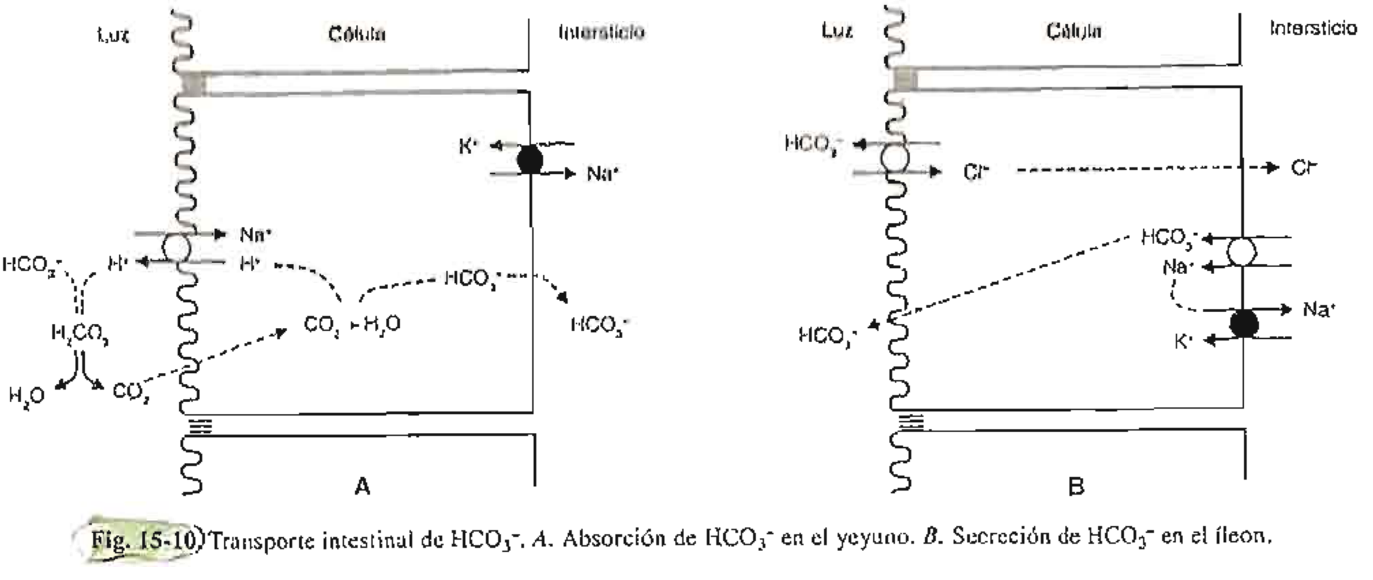


Fig. 15-10. Transporte intestinal de HCO_3^-. *A*. Absorción de HCO_3^- en el yeyuno. *B*. Secreción de HCO_3^- en el íleon.

El hierro captado por las células epiteliales del intestino puede seguir dos caminos:

1) ser transportado como hierro *libre* a través de la membrana basolateral y combinarse en el plasma con una β-globulina, la *apotransferrina*, para formar *transferrina*, que es la forma en que se transporta el hierro en la sangre;

2) permanecer en la célula intestinal como *ferritina*, hasta perderse por descamación celular, que es la forma en que se excreta el *exceso* de hierro captado.

La liberación de hierro de la ferritina de las células intestinales y el depósito de hierro en los tejidos dependen, respectivamente, del *grado de saturación* de la transferrina y de la apoferritina de las células reticuloendoteliales y los hepatocitos. En estas células, el hierro es transferido de la transferrina a la *apoferritina* presente en ellas y queda como hierro de *almacenamiento* bajo la forma de *ferritina* y *hemosiderina* (agregados de ferritina). Si la apoferritina de dichas células se encuentra saturada, no hay transferencia de hierro desde la transferrina, con lo cual ésta a su vez queda saturada, lo que impide que el hierro en exceso presente en los enterocitos sea liberado de la ferritina para su absorción. Por tanto, la *apoferritina* es el regulador de la incorporación o liberación de hierro de acuerdo con las necesidades del organismo.

Absorción intestinal de calcio. El calcio puede ser absorbido a lo largo de la totalidad del intestino, pero la capacidad de absorción es mayor en el *duodeno*. No obstante, no se conoce cuál es la real contribución del duodeno a la cantidad total de calcio absorbido; se ha sugerido que la mayor parte procede de la absorción en el *yeyuno distal* o en el *íleon*, debido al mayor tiempo de permanencia del contenido intestinal en estos sectores.

El transporte transepitelial de Ca^{2+} comprende tres etapas:

1) transporte a través de la *membrana de las microvellosidades* intestinales por un mecanismo pasivo a favor del gradiente de concentración de Ca^{2+};

2) *captación celular y transporte citoplasmático* en el que participan *proteínas fijadoras de* Ca^{2+} o *calbindinas* y probablemente organoides del citoplasma;

3) transporte a través de la *membrana basolateral* por un mecanismo dependiente de energía en el cual interviene la Ca^{2+}-ATPasa localizada en dicha membrana.

La absorción intestinal de Ca^{2+} depende de un metabolito activo de la vitamina D_3, el *1α,25-dihidroxicolecalciferol*, el cual estimula la síntesis de calbindinas y el egreso activo basolateral y asegura el mantenimiento del *gradiente de concentración* entre ambos lados de la membrana apical. La formación de este metabolito depende de la *hormona paratiroidea*. Se ha comprobado en ratas que al final de la preñez y durante el comienzo de la lactancia se produce hipertrofia de la mucosa intestinal y de las microvellosidades intestinales, de lo cual resulta una mayor absorción de Ca^{2+}. No ha sido aclarada una posible participación de la prolactina en dicho proceso.

DIGESTION Y ABSORCION INTESTINAL DE COMPUESTOS ORGANICOS

⑦ **Hidratos de carbono.** En las membranas de las microvellosidades intestinales se cumplen dos importantes procesos estrechamente relacionados: 1) la digestión final de los hidratos de carbono y 2) la absorción intestinal de los productos de la degradación.

1. La digestión final de los azúcares es posibilitada por la presencia de enzimas hidrolíticas, como son las α y β-glicosidasas.

a) *α-Glicosidasas.* Son enzimas que se localizan en la membrana de las microvellosidades, particularmente en las partes altas del *yeyuno*. Dentro de este grupo de enzimas se encuentran *disacaridasas* (sacarasa, maltasa e isomaltasa) y una *oligosacaridasa* (glucamilasa).

b) *β-Glicosidasas.* De estas enzimas, la más importante es otra disacaridasa, la *lactasa*, también localizada en la membrana de las microvellosidades del intestino delgado *proximal*. La lactasa intestinal es una hidrolasa glicoproteica que degrada la lactosa en compuestos absorbibles como son los monosacáridos glucosa y galactosa. La actividad lactasa es elevada en el recién nacido, para luego declinar con el destete. Esto parece deberse a un aumento de la degradación de la enzima regulada por la *tiroxina*.

2. Como consecuencia de la acción iniciada principalmente por la amilasa pancreática y completada por las glicosidasas, resultan como productos finales de la digestión de los hidratos de carbono glucosa, galactosa, fructosa y manosa. Por ende, los productos absorbidos en el yeyuno pasan a la sangre portal bajo la forma de *monosacáridos*, especialmente *hexosas*. También se absorben algunas pentosas si están presentes en el alimento ingerido.

El *almidón* y el *glucógeno* son polímeros que contienen solamente unidades de D-glucosa, por lo cual este monosacárido es el más abundante después de la digestión de los hidratos de carbono. La hidrólisis de los disacáridos *sacarosa* y *lactosa* origina glucosa y fructosa, y glucosa y galactosa, respectivamente.

Absorción intestinal de glucosa, galactosa y fructosa. La D-glucosa, la D-galactosa y la D-fructosa son absorbidas por los *enterocitos maduros* del tercio superior de las vellosidades intestinales del *duodeno* y el *yeyuno*.

La absorción de *glucosa* y *galactosa* se produce en dos etapas:

1. *Acumulación* en las células epiteliales por un proceso que requiere energía, la cual es obtenida por el *acoplamiento* del transporte de azúcar al transporte de Na^+ a favor de su gradiente electroquímico, establecido entre ambos lados de la membrana apical por la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral. Ello es mediado por una proteína integral de la membrana, de 75 kDa, que es el *cotransportador* Na^+*/glucosa* denominado *SGLT1*, el cual también transporta *galactosa*. Esta proteína pudo ser clonada en 1987. En ausencia de Na^+, la glucosa es incapaz de fijarse al SGLT1, pero en presencia de dicho catión la proteína sufre un cambio conformacional que permite la fijación de glucosa. Por lo tanto, en la proteína hay *dos sitios activos*, uno para el Na^+, vinculado con un residuo tirosina, y el otro para el azúcar, con un residuo lisina. La mayor afinidad del transportador es para la D-glucosa; le siguen la D-galactosa y, en menor grado, la D-xilosa, que es una pentosa. El transportador fija Na^+ por un proceso dependiente de *voltaje* y el cambio conformacional *expone los sitios fijadores de* Na^+ *y azúcar secuencialmente hacia el exterior y el interior de la membrana* (fig. 15-11). La fijación y el transporte de azúcar son inhibidos competitivamente por la *floricina*.

2. *Transporte* de azúcar hacia el intersticio a través de la membrana basolateral a favor de un gradiente de concentración. El transporte es una *difusión facilitada* por otro transportador de membrana, denominado *GLUT2*.

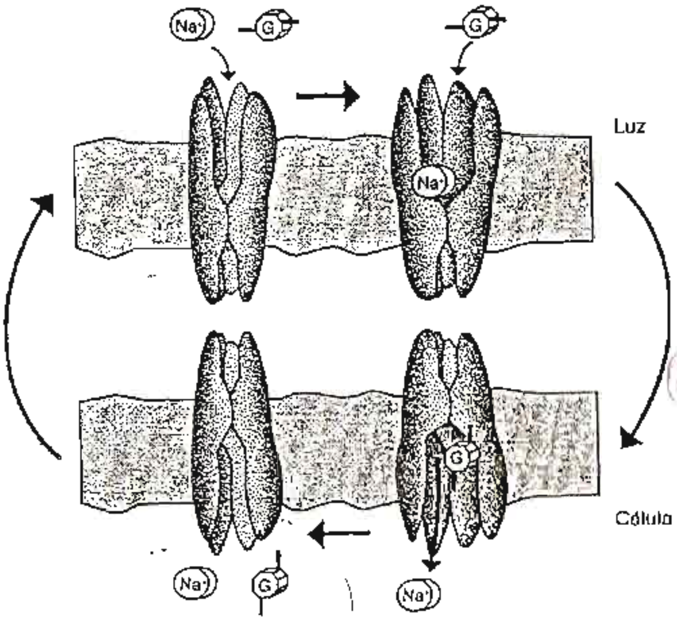


Fig. 15-11. Esquema representativo del cotransporte Na^+-glucosa (*G*) en el intestino delgado. El cotransportador es presentado como un homotetrámero de la proteína integral de membrana. En presencia de Na^+, éste se fija y produce un cambio conformacional que permite la fijación de glucosa. El cotransportador cargado sufre otro cambio conformacional que permite presentar los sustratos en el lado interno de la membrana, donde el Na^+ y la glucosa se disocian y los sitios activos vuelven a orientarse hacia la superficie luminal. (Adaptada de Wright, E. M. Annu. Rev. Physiol. 55:575-589, 1993.)

La *fructosa* es transportada a través de la membrana apical por un mecanismo *independiente* del Na^+ y a favor de un gradiente de concentración transepitelial. El proceso involucra transportadores *facilitadores* presentes en la membrana apical *(GLUT5)* y basolateral *(GLUT2)*. Este último transloca fructosa, glucosa y galactosa.

En la figura 15-12 están esquematizados los mecanismos responsables del transporte de azúcares en los enterocitos.

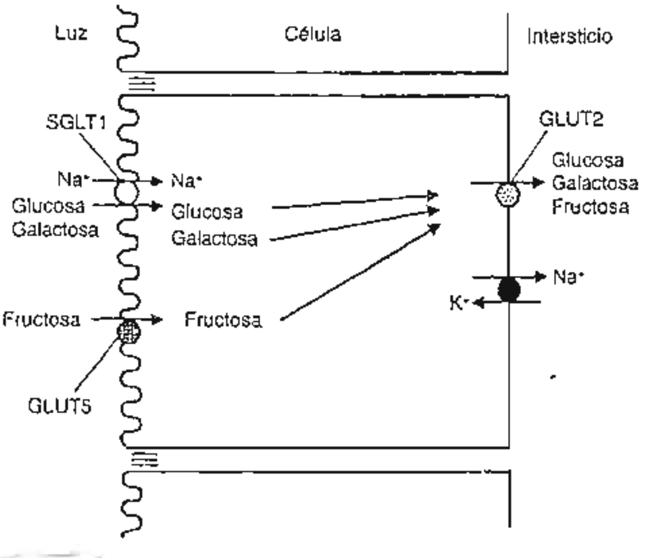


Fig. 15-12. Absorción de monosacáridos en enterocitos del extremo de las vellosidades intestinales. GLUT2 no está expresada ni en las criptas ni en la base de las vellosidades. (Adaptada de Thorens, B. Annu. Rev. Physiol. 55:591-608, 1993.)

Como se explicó anteriormente, el Na^+ es bombeado al espacio intercelular, lo cual produce un gradiente osmótico y, por ende, la absorción de agua. La presencia de azúcar en la luz intestinal estimula, por su parte, la absorción de Na^+ y de agua. El aumento de osmolaridad intersticial en la mucosa es seguido del transporte de los agentes osmóticos a la submucosa por *difusión* o por las vénulas; esto provoca hipertonicidad de la submucosa, lo cual, a su vez, produce *vasodilatación*, en parte por la liberación del *factor relajante derivado del endotelio (EDRF)*; ello explica la *hiperemia absortiva* responsable del aumento del flujo sanguíneo intestinal durante el estado absortivo.

4 **Proteínas.** Al igual que para los hidratos de carbono, los procesos de digestión y absorción intestinales se encuentran estrechamente vinculados:

1. La acción de las enzimas proteolíticas (pepsina gástrica y endopeptidasas y exopeptidasas pancreáticas) es completada con la digestión terminal de *tripéptidos y oligopéptidos* producida por *peptidasas* de las microvellosidades intestinales, de las cuales se reconocen tres grupos:

a) *α-Aminopeptidasas.* Son exopeptidasas localizadas en la parte más superficial de las microvellosidades. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de la mayor parte de los dipéptidos, tripéptidos y oligopéptidos que *no* contengan un residuo de prolina.

b) *γ-Glutamiltranspeptidasa.* Esta enzima, localizada en las microvellosidades de epitelios transportadores, cumple un importante papel en el metabolismo del glutatión y sus conjugados, y puede intervenir, además, en el transporte de dipéptidos y aminoácidos. Su papel fisiológico en la digestión y absorción intestinal no está totalmente aclarado.

c) *Enterocinasa.* Esta enzima no participa directamente en la digestión proteica, pero cumple un papel importante ya que es responsable de la activación del tripsinógeno (véase cap. 14).

La membrana de las microvellosidades intestinales contiene otras peptidasas que pueden participar en la hidrólisis final de los péptidos de la dieta. En tal sentido, se ha comprobado en el hombre y otras especies que la *enzima convertidora de angiotensina* (ECA) también es una peptidasa asociada a la membrana de los enterocitos.

2. En el recién nacido pueden ser absorbidas *proteínas intactas* como las contenidas en el calostro. Sin embargo, dicha capacidad se pierde con mucha rapidez y posteriormente la mayor parte de las proteínas de la dieta es digerida por completo. Los péptidos que se absorben intactos son hidrolizados en el interior de los enterocitos, proceso en el cual intervienen *peptidasas citoplasmáticas.* No obstante, una cantidad muy pequeña de proteínas puede continuar siendo absorbida por un proceso de *endocitosis* y *transporte vesicular*, en el que intervienen los microtúbulos y la regulación del sistema nervioso entérico a través de fibras nerviosas colinérgicas. Este proceso tiene importancia *inmunológica* y en condiciones no fisiológicas puede contribuir a la producción de anafilaxia. Entre las proteínas de la dieta que pueden ser absorbidas intactas, se encuentran la *α-lactalbúmina* y la *β-lactoglobulina*, que se encuentran en el suero de la leche bovina.

Sobre la base de lo expuesto, puede considerarse que en condiciones fisiológicas solamente llegan a la circulación *aminoácidos* en la casi totalidad de los casos.

El transporte de aminoácidos en el intestino delgado de los mamíferos comprende dos grandes tipos de sistemas: *dependientes del* Na^+ e *independientes del* Na^+.

a) *Transporte intestinal de aminoácidos dependiente del* Na^+. Estos son sistemas de transporte *activo secundario*, dentro de los cuales los transportadores representan una superfamilia cuyo ejemplo es el transportador de glucosa SGLT1 (fig. 15-11). Por tanto, se piensa que los transportadores de aminoácidos pueden funcionar en forma similar. Por razones de complejidad y nomenclatura, se consideran de referencia para los mamíferos los sistemas caracterizados en el íleon del conejo:

1) sistema transportador de aminoácidos *bipolares* o *neutros (α-aminocarboxílicos)*. Este sistema es dependiente del Na^+ pero independiente del Cl^-; transporta fenilalanina, metionina, glutamina y también prolina;

2) sistema transportador de *β-alanina*, que depende del Na^+ y el Cl^-; entre los aminoácidos transportados se encuentran la alanina, la lisina, la leucina y también la glicina;

3) sistema transportador de *iminoácidos*, como el ácido metilaminoisobutírico, y que también requiere Na^+ y Cl^-; este sistema es utilizado asimismo por la prolina y en el hombre, además, por la taurina y la glicina;

4) sistema transportador de aminoácidos *aniónicos*, dependiente del Na^+ pero independiente del Cl^-; es empleado por el glutamato, el aspartato y otros aminoácidos;

5) sistema transportador de *β-aminoácidos*, dependiente del Na^+ y el Cl^- y utilizado sobre todo por la taurina, aunque también por la β-alanina.

b) *Transporte intestinal de aminoácidos independiente del* Na^+ *o facilitado*. En este grupo se incluye el transporte de aminoácidos *catiónicos*, utilizado por la lisina y también por *α-aminoácidos monocarboxílicos*, que pueden o no requerir Na^+ para su translocación transepitelial.

La complejidad de los sistemas transportadores de aminoácidos y las frecuentes interacciones existentes hacen que, al no haberse aún efectuado su caracterización molecular, deban considerarse con cautela como constituidos por proteínas integrales de membrana.

Es interesante destacar que la presencia en la dieta de determinados aminoácidos puede estimular los sistemas transportadores de *otros* aminoácidos, y que existen, por tanto, interacciones entre ellos (véase cap. 45).

Aunque el mecanismo no es conocido, los sistemas transportadores de aminoácidos sufren potenciación por *citocinas* y también por *factores de crecimiento*.

② **Lípidos.** La composición lipídica de la dieta del hombre comprende predominantemente triglicéridos, cantidades variables de fosfolípidos y colesterol, y además distintas vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Al igual que los otros compuestos orgánicos, la digestión y absorción de las grasas se encuentran sumamente vinculadas.

1. La *digestión* de las grasas en el hombre comienza en el *estómago* con la formación de emulsiones y la actividad de la *lipasa gástrica*. El proceso de digestión se completa en el intestino delgado, para lo cual la lentitud con que los lípidos son evacuados por el estómago es un hecho fisiológico que favorece el proceso digestivo. En la luz intestinal, las grasas se mezclan con la bilis y el jugo pancreático. La acción detergente de las sales biliares posibilita la emulsión de los lípidos, lo cual permite que la lipasa pancreática (dependiente de la colipasa) se fije a la superficie de las partículas emulsionadas y catalice la hidrólisis de los triglicéridos a 2-monoglicéridos y ácidos grasos libres. Los monoglicéridos y los ácidos grasos libres son incorporados en las *micelas* constituidas por sales biliares, fosfolípidos y colesterol, para generar *micelas mixtas* de mayor tamaño. Estas micelas son suficientemente no polares como para permitir la difusión a ellas de colesterol y vitaminas liposolubles, y también de ácidos grasos libres provenientes de la hidrólisis de ésteres de colesterol y fosfoglicéridos. Las micelas mixtas transportan los lípidos que las constituyen hacia la superficie de las microvellosidades del *yeyuno proximal*, para su absorción (fig. 15-13).

2. Como primera etapa en la absorción de los lípidos se produce la *fijación* reversible de ácidos grasos libres, 2-monoglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles a receptores específicos situados en la parte más superficial de la membrana de las microvellosidades. En una segunda etapa tiene lugar la *difusión* al interior celular en forma de

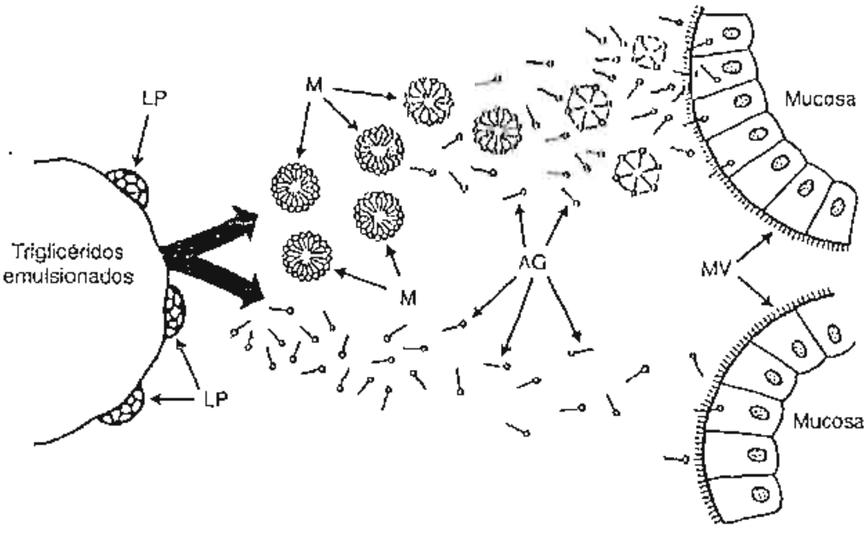


Fig. 15-13. Absorción intestinal de ácidos grasos. *LP*, lipasa pancreática; *M*, micelas; *AG*, ácidos grasos libres; *MV*, microvellosidades del epitelio de la mucosa intestinal. Los ácidos grasos son liberados de la emulsión de lípidos por acción de la lipasa pancreática y posteriormente absorbidos. La presencia de sales biliares permite la incorporación de los ácidos grasos libres en micelas y su transporte hacia la superficie de las microvellosidades para su difusión al interior celular (*flecha gruesa superior*). El transporte hacia la superficie celular y la difusión de los ácidos grasos a la célula se produce con dificultad en ausencia de sales biliares (*flecha gruesa inferior*). (Adaptada de Thomson, A. B., en Dietschy, J. M.; Gotto, A. M. (Jr.) y Ontko, J. A. (eds.): Disturbances in Lipid and Lipoprotein Metabolism. Am. Physiol. Soc., 1978.)

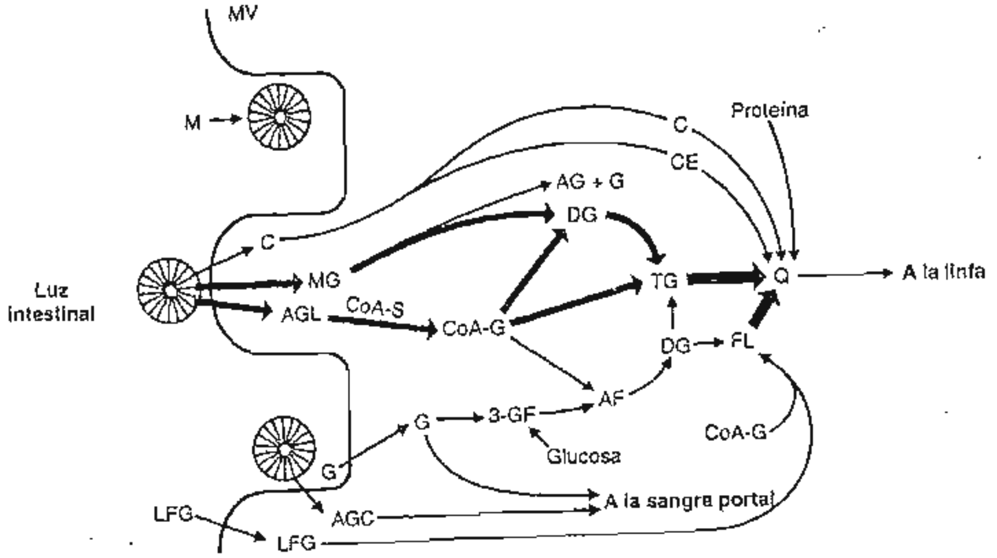


Fig. 15-14. Metabolización intracelular de los lípidos y formación de quilomicrones. *MV,* microvellosidad epitelial; *M,* micela; *C,* colesterol; *MG,* monoglicérido; *AG,* ácidos grasos; *G,* glicerol; *AGL,* ácidos grasos de cadena larga; *AGC,* ácidos grasos de cadena corta; *CoA-S,* acil-CoA-sintetasa; *CoA-G,* acil-CoA grasa; *DG,* diglicéridos; *TG,* triglicéridos; *3-GF,* 3-glicerofosfato; *AF,* ácido fosfatídico; *FL,* fosfolípidos; *LFG,* lisofosfoglicéridos; *Q,* quilomicrones; *CE,* colesterol esterificado.

monómeros. La velocidad de difusión está directamente relacionada con la *liposolubilidad* de los lípidos, de forma tal que los menos polares son transportados más fácilmente que los de mayor polaridad.

3. *Metabolismo intracelular de los lípidos y formación de quilomicrones:*

a) En el interior celular, los ácidos grasos libres son fijados a una proteína denominada *proteína intestinal fijadora de ácidos grasos,* perteneciente a una familia de proteínas citosólicas que fijan ácidos grasos con gran afinidad en diferentes tejidos.

b) Los ácidos grasos de *cadena larga* son activados por la *acil-CoA-sintetasa,* que es la etapa limitante de la absorción de los triglicéridos de cadena larga, los cuales representan más del 98% de las grasas ingeridas. Los ácidos grasos de *cadena corta* pueden pasar directamente a los capilares portales como ácidos grasos libres.

c) La vía principal de la absorción de los lípidos es a través de la *reesterificación* de los ácidos grasos de cadena larga. Ella se inicia con la activación de los ácidos grasos, lo cual origina *acil-CoA grasa,* que es utilizada para acilar los 2-monoglicéridos a diglicéridos y éstos a triglicéridos. Dicho proceso tiene lugar en la cisterna del retículo endoplasmático y permite mantener el gradiente de concentración para la difusión de ácidos grasos libres y monoglicéridos desde las micelas al interior celular.

d) Los monoglicéridos pueden además ser hidrolizados por una *lipasa,* lo cual genera ácidos grasos libres y glicerol. El glicerol formado puede, en parte, ser convertido en *3-glicerofosfato,* el cual, por medio de su combinación con acil-CoA grasa, puede ser reutilizado en la reesterificación. El glicerol restante difunde directamente a la circulación portal.

e) El 3-glicerofosfato es utilizado para formar triglicéridos y también *fosfolípidos.* En ambos casos el intermediario es el ácido fosfatídico. Esta vía no es cuantitativamente importante para la absorción de triglicéridos, pero en cambio es significativa para los fosfolípidos. Los fosfolípidos de la dieta son absorbidos por los enterocitos como ácidos grasos libres y lisofosfoglicéridos. La mayor parte de estos últimos es acilada por la acil-CoA grasa, para su posterior inclusión en los quilomicrones.

f) El colesterol de la dieta y el colesterol endógeno secretado con la bilis también son *reesterificados* en las células del epitelio intestinal.

g) Los triglicéridos, los fosfolípidos, el colesterol y una pequeña cantidad de ácidos grasos libres y vitaminas liposolubles son rodeados por una cubierta de β-lipoproteínas, y forman partículas de un tamaño de 0,1 a 0.5 µm denominadas *quilomicrones.* Los quilomicrones migran desde la cisterna del retículo endoplasmático a través de las vacuolas del complejo de Golgi hacia la membrana basolateral, donde por un proceso de *exocitosis* son descargados al espacio intercelular. Posteriormente difunden a través de la membrana porosa del *quilífero central* de las vellosidades, para alcanzar por vía linfática la circulación venosa.

Las etapas que se han descrito están representadas en la figura 15-14.

Otros compuestos orgánicos. La mayor parte de los *ácidos nucleicos* de la dieta es digerida, de lo cual resultan nucleósidos que son absorbidos en el intestino delgado probablemente por difusión pasiva.

Las *vitaminas hidrosolubles* también son absorbidas en el intestino delgado por distintos mecanismos. El *ácido ascórbico* y la *tiamina* se absorben por transporte activo, la *piridoxina* por difusión simple, la *riboflavina* por difusión facilitada y la *biotina* probablemente por cotransporte con Na$^+$. El *ácido fólico,* que es el principal componente del grupo de los folatos, también es absorbido por difusión facilitada, predominantemente en el yeyuno proximal. La *cobalamina (vitamina B_{12}),* en forma de complejo con una glicoproteína, el *factor intrínseco,* se absorbe principalmente en el íleon por un mecanismo de endocitosis mediada por un receptor presente en la membrana de las microvellosidades. El factor intrínseco es sumamente resistente a la acción proteolítica de las enzimas pancreáticas y de la flora bacteriana. Dentro de las células intestinales, el factor intrínseco es degradado por proteasas, y la cobalamina pasa a la circulación portal, donde se fija a una proteína, la transcobalamina II.

16

Funciones del hígado y de las vías biliares

Emilio A. Rodríguez Garay

www.el12cirujano.blogspot.com

El hígado es un órgano de importancia fundamental para la vida, cuyas múltiples funciones exceden el marco de la fisiología digestiva. Sin embargo, su interposición entre el tracto digestivo y el resto del organismo le confiere una ubicación que le permite procesar grandes cantidades de aminoácidos, azúcares, lípidos, vitaminas y xenobióticos que ingresan por vía oral. Puede decirse, por tanto, que un papel de primer orden que cumple el hígado es la captación de numerosos sustratos absorbidos en el intestino y su ulterior depósito, metabolización y distribución en la sangre y en la bilis.

El hígado presenta varias características distintivas:

a) la expresión de funciones metabólicas y exocrinas en un mismo tipo celular;

b) la disposición circulatoria, con dos aferentes sanguíneos, la arteria hepática y la vena porta, que, al confluir en los sinusoides en contacto con las células, permiten el arribo simultáneo del aporte nutricional y de las sustancias y toxinas absorbidas;

c) la especial arquitectura y disposición celular, que facilitan el intercambio con la sangre;

d) la compartimentalización de la función excretora, separándola de las otras funciones;

e) las actividades bioquímicas en los organoides y membranas celulares, que permiten el cumplimiento de funciones específicas.

CONSIDERACIONES ANATOMICAS

El hígado de un hombre adulto constituye aproximadamente el 2,5% de la masa corporal. Citológicamente, el hígado normal consiste primariamente en células epiteliales, de las cuales las parenquimatosas o *hepatocitos* representan aproximadamente el 90% de la masa hepática total. Una pequeña fracción de las células epiteliales (aproximadamente del 3 al 5% de la población celular) está constituida por las células de las paredes de conductillos y conductos biliares o células *epiteliales biliares*.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

BSF	Bromosulfoftaleína
FSH	Flujo sanguíneo hepático
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HGF	Factor de crecimiento hepatocitario
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Las restantes son células no parenquimatosas sinusoidales y perisinusoidales. Las primeras, ubicadas en el interior de los sinusoides y en contacto directo con la sangre, son las *células endoteliales*, las denominadas *pit cells* y las *células de Kupffer* o *macrófagos*. Estas últimas (algunas son perisinusoidales) comprenden el 30% de la población hepática celular no parenquimatosa, y representan una barrera protectora por su capacidad para remover materiales potencialmente dañinos por medio de endocitosis. Las células endoteliales, además de poseer capacidad de remover sustancias endógenas y exógenas, regulan el metabolismo de lipoproteínas y posiblemente estén involucradas en la síntesis de colágeno. Las células perisinusoidales están constituidas por células intersticiales *almacenadoras de grasas*, también llamadas *células de Ito* o *lipocitos*, las que representan el sitio de almacenamiento de vitamina A más importante en los mamíferos.

El sistema circulatorio del hígado está formado por dos vasos aferentes, la *arteria hepática* y la *vena porta*, y una vía eferente conformada por las tres *venas hepáticas* que desembocan en la vena cava inferior. La vía arterial hepática constituye un sistema de alta presión y alta resistencia, mientras que el circuito portal (aproximadamente el 75% de la sangre que llega al hígado) es un sistema de baja presión y baja resistencia. La presión en la arteria hepática es cercana a la presión aórtica, mientras que en la vena porta es de 6 a 10 mm Hg. En condiciones de reposo, el flujo sanguíneo hepático es de aproximadamente el 25% del volumen minuto cardíaco.

El sistema excretor del hígado está constituido por los *conductos biliares*. Estos se inician con los canalículos biliares, cuya pared está formada por hepatocitos vecinos, y sucesivamente se continúan con los conductos de Hering o intermedios, y los conductillos, para confluir en conductos mayores y formar las *vías biliares extrahepáticas*. Estas están constituidas por los conductos hepáticos derecho e izquierdo, que confluyen en el *conducto hepático común*, el cual se continúa con el *colédoco* que desemboca en la segunda porción del duodeno. En el hepatocolédoco o vía biliar principal desemboca el *conducto cístico*, a través del cual se produce el pasaje de bilis durante el llenado y vaciamiento de la *vesícula biliar*. En la parte final del colédoco existe un manguito de fibras musculares lisas, el *esfínter propio del colédoco*, que luego engloba a este conducto y al conducto pancreático de Wirsung, para conformar el *esfínter de Oddi*. Habitualmente, ambos conductos desembocan en la *ampolla de Vater*, que se abre en la luz del duodeno a través de una prominencia llamada *papila*.

Microcirculación hepática. Las ramas *terminales* de la arteria hepática se distribuyen en tres plexos capilares:

1) un plexo general dentro del tracto portal;

2) un plexo peribiliar que rodea a los conductos biliares intrahepáticos;

3) capilares arteriales que desembocan en los sinusoides.

Los sinusoides son capilares venosos que reciben la sangre de las vénulas portales terminales y de capilares arteriales que se vacían en las vénulas portales terminales y sinusoides. Esta disposición hace que los flujos portal y arterial se hagan convergentes a ese nivel. Una característica de los sinusoides es que pueden variar su calibre asincrónicamente debido a propiedades contráctiles, cuyo mecanismo no ha sido totalmente aclarado. La mayor parte de los sinusoides se vacían individualmente en las vénulas hepáticas terminales (venas centrales). Una importante característica de los sinusoides es la marcada porosidad de sus paredes. Esta característica es de gran importancia, pues permite una rápida salida de líquido a pesar de la baja presión sinusoidal (estimada en 2 a 3 mm Hg). Además, las fenestraciones de las paredes de los sinusoides hacen que sean permeables a sustancias aun de peso molecular elevado (hasta 250 kDa).

Acino hepático. El *ácino* es la unidad anatomofuncional del hígado. Ramas preterminales de la arteria hepática, de la vena porta, de los conductos biliares y de los vasos linfáticos y nervios acompañantes se encuentran ubicadas en un espacio triangular denominado *espacio portal*. Los vasos terminales aferentes, arteriolas y vénulas portales, abandonan los espacios portales para la distribución de la sangre en los sinusoides, formando tres ejes en ángulo recto a los cuales se agregan los conductillos terminales eferentes encargados de la excreción biliar. La zona de parénquima alrededor de cada eje constituye el *ácino simple*. El conjunto de los tres ácinos correspondientes a los ejes descritos constituye el *ácino complejo*.

Con la disposición mencionada, cada ácino simple queda comprendido entre dos venas hepáticas terminales y es subdividido arbitrariamente en tres zonas denominadas 1, 2 y 3, de acuerdo con el grado de alejamiento del eje vascular (fig. 16-1). Los hepatocitos están distribuidos en forma de cordones en dirección a las venas hepáticas, acompañados por los sinusoides orientados de la misma forma. Por tanto, los hepatocitos más cercanos (periportales) son los que reciben sangre con mayor contenido de oxígeno y solutos y, como la perfusión de los hepatocitos es unidireccional, los de la zona más lejana (perivenosos) reciben sangre que ya en parte se ha intercambiado (fig. 16-2). En esta figura, además, se esquematiza el intercambio entre sinusoides y hepatocitos a través del *espacio intersticial de Disse* y la ubicación de las *uniones estrechas*, que preservan el acceso indiscriminado de los solutos a los *canalículos biliares*.

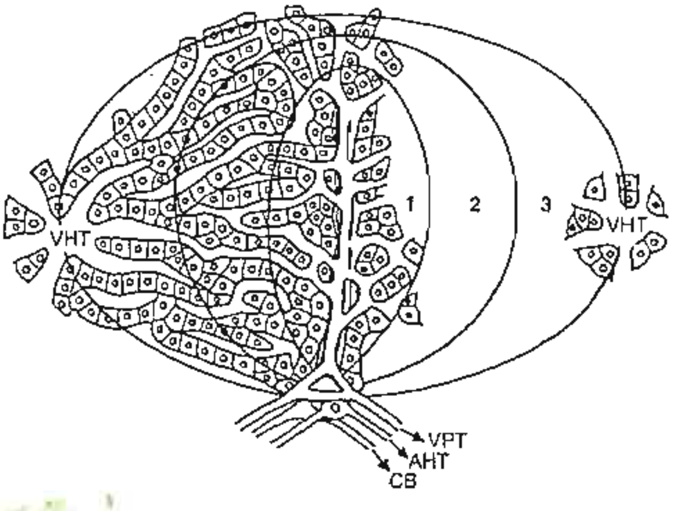


Fig. 16-1. Representación esquemática del ácino hepático. *VPT*, vénula porta terminal; *AHT*, arteriola hepática terminal; *CB*, conducto biliar; *VHT*, vénula hepática terminal. Las zonas comprendidas entre dos vénulas hepáticas terminales constituyen el ácino simple. La zona más cercana al eje vascular corresponde a la zona 1 o periportal y la más alejada a la zona 3 o perivenosa.

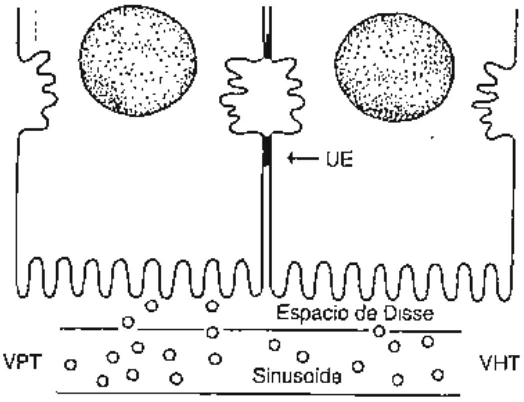


Fig. 16-2. Intercambio entre plasma y hepatocitos. El esquema representa un hepatocito periportal a cuyo nivel el sinusoide acarrea sangre con mayor concentración de solutos, y un hepatocito ubicado más distalmente, a cuyo nivel los solutos de la sangre sinusoidal ya han interactuado con el hepatocito más cercano. *VPT*, vénula porta terminal; *VHT*, vénula hepática terminal; *UE*, uniones estrechas. La figura muestra cómo los solutos se mueven hacia el espacio de Disse a través de las fenestraciones de los sinusoides.

El elemento estructural básico del tejido hepático está constituido por 15 a 25 hepatocitos organizados en forma de un cordón de espesor unicelular (lámina de células hepáticas) y que se extiende desde una vénula portal terminal a una vénula hepática (fig. 16-3).

La causa de la heterogeneidad funcional de los hepatocitos no es conocida; se ha sugerido que sería el resultado de un proceso de maduración celular. Este se iniciaría en la zona periportal, donde se han descrito posibles células epiteliales precursoras (células ovales), para culminar, a través de un proceso de migración de los hepatocitos, en las zonas perivenosas de las láminas celulares, donde se encontrarían las células parenquimatosas senescentes.

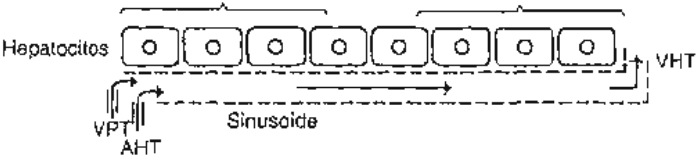


Fig. 16-3. Esquema de una lámina de hepatocitos extendida entre una vénula porta terminal *(VPT)* y una vénula hepática terminal *(VHT)*. *AHT*, arteriola hepática terminal. El cordón de hepatocitos es de un espesor unicelular y se extiende entre la zona periportal y la perivenosa. (Adaptada de Berkowitz, C. M. y col. Hepatology 21: 1658-1667, 1995.)

(8)

FUNCIONES DEL HIGADO

El hígado cumple numerosas funciones cuya complejidad no permite analizarlas en este capítulo. Sin embargo, resulta conveniente efectuar una descripción global de tales funciones y de las particularidades funcionales de sus células, a fin de proporcionar una visión integral de la fisiología de este órgano.

Funciones metabólicas. El hígado cumple importantes funciones metabólicas, algunas de las cuales tienen lugar exclusivamente en los hepatocitos.

Metabolismo energético. El hígado es un intermediario entre las fuentes energéticas aportadas por la dieta y los tejidos extrahepáticos como principales usuarios de energía. En el cumplimiento de esa función, el hígado extrae una proporción significativa de nutrientes que utiliza para sus propios requerimientos energéticos, la metabolización de sustratos y su transporte a la sangre para ser destinados a los diferentes órganos que los requieren.

El hígado también recibe, para su provisión energética, metabolitos procedentes de otros tejidos, como *ácidos grasos, glicerol, lactato, piruvato, aminoácidos* y *cetoácidos*.

Por su parte, el hígado exporta dos principales sustratos que pueden ser oxidados en los tejidos periféricos para la producción de energía:

1) *glucosa*, proveniente de la *glucogenólisis del glucógeno* almacenado y de la *gluconeogénesis* a partir de lactato, piruvato, glicerol, propionato, alanina y otros aminoácidos (véase cap. 41);

2) *acetoacetato* (o su derivado 3-hidroxibutirato) formado a partir de la acetil-CoA proveniente de la *oxidación de ácidos grasos*, transportados al hígado desde el tejido adiposo (véase cap. 42). El hígado sintetiza *lípidos* que almacena como triglicéridos y fosfolípidos, los cuales son transportados a otros tejidos por lipoproteínas, y también *carnitina* y *creatina*, utilizadas por la maquinaria energética de otros órganos.

Para sus propios requerimientos energéticos, el hígado utiliza sobre todo ATP derivado de la oxidación de ácidos grasos. Aproximadamente la mitad de la energía disponible es empleada por el hígado para diversos tipos de transporte (especialmente Na^+) y las funciones secretorias. La energía restante es utilizada para almacenar glucógeno, triglicéridos y fosfolípidos, para la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos, urea, etc., y para las reacciones de biotransformación.

10 ***Zonificación metabólica.*** El modelo de *zonificación metabólica* propone distintas actividades metabólicas para los hepatocitos periportales y perivenosos, que muestran diferencias en estructuras subcelulares y en la cantidad de enzimas que poseen.

Los hepatocitos *periportales* catalizan predominantemente el metabolismo energético oxidativo mediante la β-oxidación y el catabolismo de aminoácidos, así como también la síntesis de urea, la gluconeogénesis, la síntesis de colesterol y la generación de la secreción biliar dependiente de ácidos biliares (véase cap. 17).

Los hepatocitos *perivenosos* se encargan preferentemente de la síntesis de glucógeno, la glucólisis, la cetogénesis, la formación de glutamina y el metabolismo de xenobióticos.

También se ha sugerido que los hepatocitos periportales tienen una mayor actividad para el cotransporte basolateral Na^+-HCO_3^-, mientras que los perivenosos la tienen para el intercambio apical Cl^-/HCO_3^-. Dichos sistemas transportadores participan en la regulación del pH intracelular.

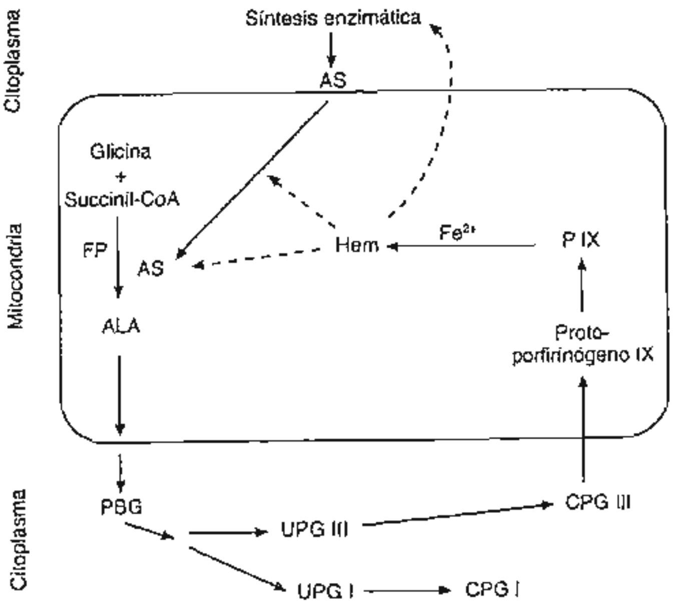


Fig. 16-4. Síntesis del hem y de los porfirinógenos en el hepatocito. El esquema señala los pasos metabólicos que culminan con la síntesis del hem y en la cual los porfirinógenos son productos anabólicos intermedios. *AS*, ALA-sintasa; *ALA*, ácido δ-aminolevulínico; *FP*, fosfato de piridoxal; *PBG*, porfobilinógeno; *UPG*, uroporfirinógeno; *CPG*, coproporfirinógeno; *P IX*, protoporfirina IX.

Metabolismo proteico. Los *aminoácidos* en el hígado son destinados a la síntesis de proteínas y de pequeñas moléculas nitrogenadas. Los aminoácidos en exceso son degradados por transaminación y deshidrogenación de los cetoácidos formados (véase cap. 43). Las proteínas sintetizadas diariamente en el hígado (aproximadamente 25 g) son secretadas o retenidas. La síntesis de las proteínas secretorias se efectúa en los ribosomas del retículo endoplasmático. Las proteínas integrales de membrana, como son las de las membranas celulares y las de los organoides subcelulares, se originan en polirribosomas libres.

NH_3 El *amoníaco* es un producto del catabolismo proteico. En el hígado se origina a partir de reacciones de desaminación, principalmente del glutamato. El ciclo de la *urea* es de importancia fundamental para disponer no solamente del amoníaco, sino también del exceso de bicarbonato, y desempeña un papel de primer orden en el mantenimiento homeostático del pH.

Metabolismo de los lípidos. El hígado es responsable del procesamiento de los *ácidos grasos libres* mediante su captación, oxidación o metabolización. Además efectúa la síntesis de *colesterol, fosfolípidos* y *lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)*. Aparte de la biosíntesis lipoproteica, el hígado interviene en otros aspectos esenciales del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas, como transformaciones metabólicas de lipoproteínas en el plasma y catabolismo de lipoproteínas de *baja densidad (LDL)*, de *alta densidad (HDL)* y de *quilomicrones residuales*. Las LDL constituyen la mayor fuente de colesterol para las células periféricas, y las HDL, un reservorio del colesterol "en exceso" para su transporte al hígado, donde tiene lugar su excreción, metabolización o reutilización. El hígado produce la enzima *colesterol-aciltransferasa*, que cataliza la esterificación del colesterol, una *lipasa* hepática encargada de hidrolizar triglicéridos, y una *proteína de transfe-*

rencia de lípidos, que en el plasma cataliza la transferencia del colesterol esterificado a lipoproteínas aceptoras (VLDL, LDL), que son captadas por los hepatocitos.

Metabolismo del hem. En la biosíntesis del hem la enzima clave es la *ALA-sintasa* hepática, que cataliza la formación de ácido δ-aminolevulínico a partir de glicina y succinil-CoA. El primer producto formado es el *porfobilinógeno,* siguiéndole los *uroporfirinógenos* (I y III) y los *coproporfirinógenos* (*I y III*). Del coproporfirinógeno III se origina el *protoporfirinógeno IX* y, por oxidación de éste, la *protoporfirina IX.* La incorporación de Fe^{2+} a la molécula de protoporfirina IX origina el hem (fig. 16-4). Los intermediarios uroporfirinógeno y coproporfirinógeno generan por oxidación las respectivas *porfirinas;* tanto los precursores como las formas oxidadas son excretados con la orina y las heces.

Los mecanismos involucrados en el catabolismo del hem y la formación de pigmentos biliares se describen en los capítulos 7 y 17.

Metabolismo de hormonas. Muchas de las hormonas intervienen en un mecanismo regulador de las funciones metabólicas expuestas. A su vez, el hígado metaboliza distintas hormonas, y para algunas de ellas es el único sitio donde son metabolizadas.

Las acciones metabólicas que se han descrito están resumidas en la tabla 16-1.

Funciones de destoxificación. Existen numerosos agentes potencialmente hepatotóxicos: algunos de ellos pueden ser sintetizados en el organismo, otros son agentes químicos, y muchos se encuentran en la naturaleza como productos del metabolismo de plantas, hongos o bacterias o son de origen mineral. Muchos agentes hepatotóxicos son producidos por la industria química o farmacéutica, mientras que otros son productos industriales de desecho que contaminan el medio ambiente del hombre y los animales.

Tabla 16-1. Funciones metabólicas de los hepatocitos

I.	*Metabolismo energético*
	Provisión tisular de glucosa y acetoacetato
II.	*Metabolismo de hidratos de carbono*
	Captación de glucosa Síntesis y almacenamiento de glucógeno Glucogenólisis Gluconeogénesis
III.	*Metabolismo proteico*
	Degradación de aminoácidos Síntesis de proteínas Síntesis de ácidos nucleicos Síntesis de urea
IV.	*Metabolismo de lípidos*
	Síntesis de colesterol Síntesis de triglicéridos Síntesis de fosfolípidos Síntesis de lipoproteínas Oxidación de ácidos grasos Cetogénesis
V.	*Metabolismo del hem*
	Síntesis de hem y de porfirinógenos
VI.	*Metabolización de hormonas*
VII.	*Metabolización de xenobióticos*

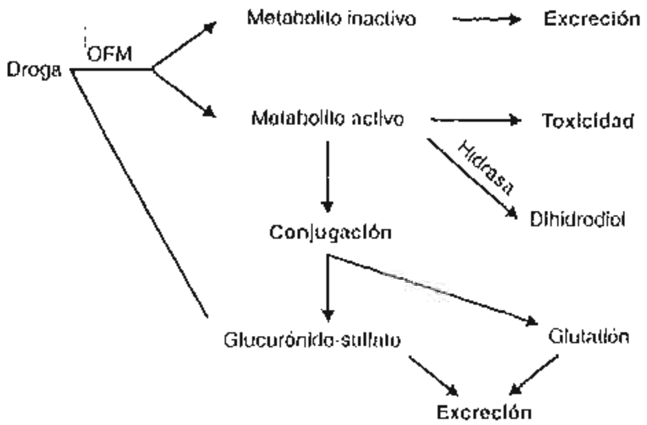


Fig. 16-5. Vías hepáticas de metabolización de drogas. *OFM,* oxidasas de función mixta. En el esquema, como productos de la fase I se originan metabolitos inactivos o activos; estos últimos pueden ser inactivados por las reacciones de fase II. Entre éstas se encuentran la formación de dihidrodiol, catalizada por una hidrasa; la conjugación con ácido glucurónico, catalizada por una familia de UDP-glucuronosiltransferasas; la conjugación con sulfato, catalizada por una sulfotransferasa; y la conjugación con glutatión, catalizada por la familia de las glutatión-S-transferasas.

Contra esta gran variedad de tóxicos el hígado posee mecanismos de defensa que llevan a la inactivación del agente. Sin embargo, la acción de los sistemas enzimáticos también se traduce en la formación de compuestos de mayor actividad que los sustratos originales (fig. 16-5).

La biotransformación hepática de compuestos *liposolubles* a metabolitos polares *hidrosolubles* capaces de ser excretados en la bilis o en la orina se cumple a través de las llamadas fase I y fase II de destoxificación.

Fase I. Prepara al compuesto para su inactivación mediante la provisión de *grupos polares.* Estas son reacciones *oxidativas* y *reductoras,* que pueden aumentar o disminuir la toxicidad. El más importante de los sistemas enzimáticos que cumplen esta función es el de las *monooxigenasas* u *oxidasas de función mixta,* así llamadas porque requieren cantidades equivalentes de oxígeno molecular, NADPH y droga. En este grupo, ha recibido la mayor atención el sistema microsómico del *citocromo* P_{450}, consistente en una flavoproteína y una familia de hemoproteínas.

Fase II. Habitualmente es inactivadora, ya que destruye las propiedades biológicas del agente o su metabolito, y permite su excreción. Las reacciones de esta fase son esencialmente de *conjugación* con sustancias o grupos endógenos como ácido glucurónico, sulfato, glutatión, glicina, taurina, etc., para lo cual existen distintos sistemas enzimáticos catalizadores. Los más importantes son dos: a) el de las *UDP-glucuronosiltransferasas,* que catalizan la transferencia de ácido glucurónico desde el UDP-GlcUA a distintos sustratos, y b) el de la familia de las *glutatión-S-transferasas,* que catalizan la conjugación con glutatión. Esta reacción es considerada el primer paso en la formación de *ácido mercaptúrico,* vía por la cual xenobióticos hidrofóbicos pueden ser inactivados y excretados.

Además de las descritas, actualmente se denomina fase III de destoxificación al proceso de transporte activo primario y excreción biliar de drogas anticancerígenas, ácidos biliares endógenos y aniones orgánicos (véase cap. 18).

Vitaminas y minerales. La *vitamina A* incorporada en los quilomicrones es captada por los hepatocitos, almacenada por los lipocitos y secretada por los hepatocitos para suplir las necesidades del organismo. En el plasma, circula unida a una proteína transportadora específica.

Los hepatocitos también captan la *vitamina D* absorbida en el intestino e incorporada en los quilomicrones, y la *vitamina D_3*, formada en la epidermis por acción de la radiación solar. El principal paso metabólico en las células parenquimatosas del hígado es la 25-hidroxilación, para formar 25-OH-D, que es secretada y transportada en el plasma por una proteína transportadora específica. Este compuesto es biológicamente inerte y su vida media en la circulación es de 2 a 3 semanas en el hombre. En el riñón y otros tejidos se produce una segunda hidroxilación, que forma un nuevo metabolito fundamental para la regulación de la homeostasis del calcio.

El aporte de *vitamina K* a los hepatocitos procede de la incorporada con la dieta y de las menaquinonas sintetizadas por las bacterias intestinales. En los hepatocitos, la vitamina K es requerida para la síntesis de proteínas que contienen ácido γ-carboxiglutámico, las cuales son necesarias para el proceso de coagulación de la sangre y su regulación.

Entre las vitaminas hidrosolubles, las del *complejo B* llegan al hígado a través de la circulación portal. Algunas, como la riboflavina, el ácido nicotínico, el ácido pantoténico, el ácido fólico y la vitamina B_{12}, se encuentran en el hígado en concentraciones que exceden las necesidades diarias. Otras, como la tiamina, la vitamina B_6 y la biotina, se hallan en concentraciones que alcanzan a suplir las necesidades del organismo durante un día. Los integrantes de este complejo intervienen como cofactores de reacciones enzimáticas; algunos son metabolizados para ser almacenados (como los poliglutamatos del ácido fólico), otros son utilizados en la síntesis de formas activas para su exportación y utilización por otros tejidos (como piridoxal), y en el caso de la vitamina B_{12}, es reciclada por secreción biliar y circulación enterohepática. Además, el hígado sintetiza proteínas transportadoras plasmáticas, como la transcobalamina para la vitamina B_{12}.

El *cobre* y el *cinc* son captados por el hígado y fijados a proteínas citoplasmáticas de los hepatocitos, como las metalotioneínas de bajo peso molecular y la superóxido-dismutasa o hepatocupreína, de tamaño mayor. La movilización del cobre de los hepatocitos se produce por incorporación en la ceruloplasmina y liberación a la sangre, y por su secreción biliar, lo cual es importante para mantener la constancia de las concentraciones hepáticas. En cuanto al cinc almacenado en el hígado, representa una proporción muy pequeña del total del organismo y su secreción biliar es considerablemente menor que la secreción pancreática, la cual es la principal vía de excreción del cinc presente en las heces. Tanto el cobre como el cinc son de gran importancia para las funciones del hígado, ya que forman el grupo prostético de numerosas enzimas o son cofactores de activación enzimática.

Aproximadamente el 10% del *hierro* corporal se encuentra en el hígado, principalmente en los hepatocitos y bajo la forma de ferritina. La regulación de dicho depósito ha sido analizada en el capítulo 15.

Funciones de las células de Kupffer. Estas células cumplen un papel de importancia en el *secuestro* de los eritrocitos senescentes y su destrucción, lo cual conduce al *catabolismo* de la hemoglobina y la síntesis de los *pigmentos biliares* (véanse caps. 7 y 17). Los macrófagos cumplen importantes funciones de defensa del organismo por su capacidad para remover materiales potencialmente dañinos, tales como endotoxinas bacterianas, microorganismos, inmunocomplejos, células tumorales y antígenos portales. Dicha función de captación se cumple por dos mecanismos de endocitosis: *fagocitosis* y *pinocitosis*, para lo cual es necesaria la existencia de *receptores específicos en la superficie celular*, que le posibilitan el reconocimiento de determinadas sustancias. Existen receptores de inmunoglobulinas y de complemento, que depuran inmunocomplejos; de opsoninas, como la fibronectina; de glicoproteínas, como el antígeno carcinoembrionario; de galactosa, que permiten captar los eritrocitos senescentes; de lipoproteínas (HDL y LDL); de materiales provenientes de células muertas (DNA, membranas, tejido conectivo), etcétera.

Regeneración hepática. Generalmente se acepta que el hígado crece en respuesta a la *carga funcional* que demanda el organismo. Sin embargo, los mecanismos que coordinan y controlan el crecimiento del hígado son insuficientemente conocidos. La extirpación de las dos terceras partes del hígado constituye el estímulo más potente para estimular el crecimiento y la regeneración tisular. El proceso regenerativo se inicia en los hepatocitos, pero luego se continúa en la totalidad de los grupos celulares, de forma tal que el tejido regenerado conserva su arquitectura original.

Una diversidad de *hormonas*, particularmente la insulina, el glucagón, las yodotironinas, la hormona paratiroidea y la hormona de crecimiento, desempeñan un papel en la regulación del crecimiento tisular en distintas especies animales. También los estrógenos y la prolactina han sido considerados importantes para la proliferación tisular.

Varios *factores de crecimiento* han sido involucrados en la regeneración hepática, como el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento hepatocitario (HGF). También se consideran de interés potencial ciertas interleuquinas y otras sustancias. El HGF fue purificado a partir del suero de pacientes con daño hepático fulminante y se lo considera el mitógeno hepatocitario de mayor poder; es producido por diferentes células hepáticas de origen mesenquimatoso.

Secreción biliar y transporte hepático de solutos. Los mecanismos responsables de la formación de la bilis y los que intervienen en el transporte de solutos desde el plasma a la bilis se analizan en los capítulos 17 y 18 de esta misma sección.

Métodos de estudio de la función hepática

La multiplicidad de funciones que cumple el hígado ha permitido introducir una variedad de pruebas funcionales, algunas de las cuales son capaces de informar sobre la existencia de alteraciones y otras sobre la extensión y aun la naturaleza de éstas. El análisis de dichas pruebas de funcionamiento hepático se encuentra fuera de los objetivos de este capítulo.

Métodos de medición del flujo sanguíneo hepático

Esencialmente, los procedimientos utilizados son de tipo directo o indirecto.

Métodos directos. Se basan en la utilización de *flujómetros electromagnéticos*, pasibles de ser aplicados en el hombre en el transcurso de una intervención quirúrgica. Si bien estos procedimientos son precisos y permiten medir separadamente el flujo arterial y el portal, su empleo tiene limitaciones porque requiere su aplicación sobre un vaso, lo cual entraña la posibilidad de desnervación del plexo perivascular. En animales de experimentación pueden ser implantados y dejados *in situ* para efectuar estudios sin la influencia de anestésicos. También se han utilizado *flujómetros de velocidad* incorporados en catéteres que se introducen en vasos sanguíneos.

Métodos indirectos. 1. *Métodos basados en el clearance hepático.* El *clearance hepático* depende del flujo sanguíneo y de la eficiencia intrínseca del mecanismo de eliminación. Para estos métodos se utilizan sustancias con un elevado *clearance* hepático intrínseco, como verde de indocianina, lidocaína, propranolol y partículas coloidales. Existen procedimientos de *inyección única* y los que utilizan *infusión continua*.

a) *Inyección única.* Puede utilizarse el verde de indocianina u otro colorante colefílico, la bromosulfoftaleína (BSF), que son eliminados del plasma por el hígado en forma *exponencial*. Debe inyectarse una cantidad conocida del colorante por vía intravenosa y esperar un tiempo para que el material inyectado se mezcle. Luego se extraen varias muestras de sangre *arterial* y de la *vena hepática* por cateterización, y se determinan las concentraciones plasmáticas a los distintos tiempos de extracción.

Si se grafica el logaritmo de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo, se obtiene una recta cuya extrapolación a la ordenada proporciona la concentración a tiempo cero (C_0) que se hubiera producido con la distribución instantánea del colorante inyectado. El tiempo transcurrido para que la concentración C_0 disminuya al 50% es el tiempo de vida media ($t_{1/2}$). El flujo sanguíneo hepático (FSH) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\mathrm{FSH} = k\,\frac{V}{E}$$

en la cual k es el *clearance* fraccional o fracción de plasma totalmente depurada de la sustancia (calculado por la relación $0{,}693/t_{1/2}$, en la cual 0,693 es el log 2, base *n*), V es la volemia y E es la relación de extracción hepática. V se calcula a partir del volumen plasmático (VP) (VP = cantidad inyectada de colorante/C_0):

$$V = \frac{\mathrm{VP}}{1 - \text{Hematócrito}}$$

A su vez, E se calcula:

$$E = \frac{\text{C prehepática (vena periférica)} - \text{C poshepática (vena hepática)}}{\text{C prehepática (vena periférica)}}$$

b) *Infusión continua.* Se basa en el principio indirecto de Fick y requiere la cateterización de la vena hepática y la infusión continua de BSF o de verde de indocianina de forma tal de mantener concentraciones constantes del colorante en la sangre periférica durante la infusión. Si las concentraciones de colorante en la sangre periférica se mantienen constantes, la velocidad de extracción por el hígado debe ser igual a la velocidad de infusión. El FSH se calcula por la fórmula siguiente:

$$\mathrm{FSH} = \frac{\mathrm{FP} - \mathrm{VE}}{C_i - C_o}$$

donde FP es el flujo plasmático por minuto, VE es la velocidad de extracción del colorante por el hígado, y C_i y C_o son las concentraciones prehepática y poshepática, respectivamente. Corrigiendo el FP por el valor del hematócrito, se obtiene el FSH.

2. *Métodos basados en el clearance reticuloendotelial de partículas.* Se basan en la inyección de partículas coloidales marcadas, las cuales son captadas por las células del sistema reticuloendotelial, de las cuales el 90% se encuentran en los sinusoides hepáticos. Se han utilizado fosfato crómico-^{32}P y microesferas de albúmina-^{131}I (desnaturalizada por calor). El principal inconveniente es la captación por la médula ósea, que si bien es pequeña, aumenta los valores del *clearance*.

3. *Método de dilución de indicadores.* Se basan en la aplicación del principio de Stewart-Hamilton, por el cual el flujo de un volumen circulante puede ser medido por la dilución de una cantidad conocida de un marcador en un intervalo de tiempo determinado en forma precisa.

Se han utilizado como marcadores la albúmina sérica humana marcada con ^{131}I o eritrocitos marcados con ^{51}Cr. El procedimiento requiere la inyección en bolo del marcador en una vena del tracto portal y la recolección de la sangre efluente por cateterismo de una vena hepática. Los resultados obtenidos han sido contradictorios.

4. *Otros métodos.* Se han utilizado sustancias muy difusibles capaces de alcanzar un rápido equilibrio constante entre el tejido y la sangre, del tipo de ciertos gases radiactivos como el ^{133}Xe y ^{85}Kr. La extracción por el hígado puede ser seguida mediante un detector externo.

Otros métodos emplearon la inyección de gotitas de lipiodol en la vena umbilical y el seguimiento por fluoroscopia y cinerradiografía. También se ha efectuado la determinación del área debajo de la curva concentración-tiempo, utilizando sustancias que son absorbidas y eliminadas por completo solamente por el hígado, como el propranolol.

La medición del flujo sanguíneo hepático permite, además de conocer dicha información, indagar sobre los factores de naturaleza nerviosa, metabólica y hormonal que intervienen en su regulación y determinar los agentes capaces de modificarlo cuando se encuentra alterado.

FUNCIONES DE LAS VIAS BILIARES

La bilis, que habitualmente no es requerida en forma continua en el intestino, permanece en el sistema de las vías biliares extrahepáticas en el cual existe, en el hombre y otras especies, un reservorio colocado en derivación que posibilita su *depósito* y *concentración*. Algunas especies, como la rata, carecen de vesícula biliar y la bilis producida por el hígado es volcada directamente en el duodeno.

En este capítulo se consideran las funciones de las vías biliares extrahepáticas, las que comprenden el hepatocolédoco o vía biliar principal, la vesícula biliar y el sistema esfinteriano presente a nivel de la desembocadura en el duodeno.

Funciones de la vesícula biliar. La vesícula biliar cumple funciones de *almacenamiento, absorción, concentración, secreción* y *evacuación*.

El papel de la vesícula biliar, entendida como un simple reservorio para almacenamiento y concentración de la bilis producida por el hígado, ha sido reinterpretado en los últimos años.

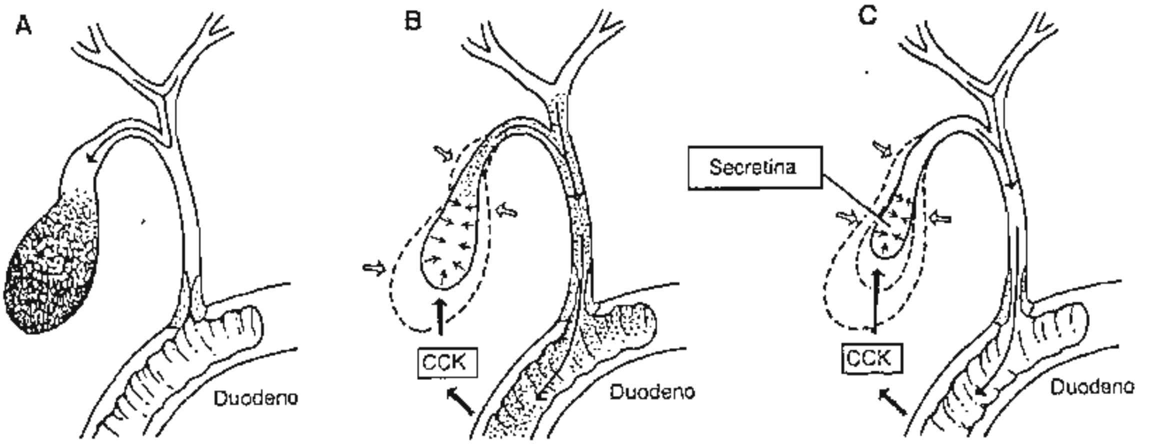


Fig. 16-6. Representación esquemática del funcionamiento de la vesícula biliar. *A*. Llenado vesicular en el período interdigestivo, como consecuencia de la elevada presión del esfínter de Oddi; la bilis almacenada sufre un proceso de concentración. *B*. La llegada del quimo al duodeno en el período digestivo produce liberación de colecistocinina (CCK), la cual estimula la contracción vesicular y la relajación del esfínter de Oddi, con el consiguiente pasaje de la bilis vesicular a la luz del intestino. *C*. La llegada del quimo ácido al duodeno también produce liberación de secretina, la cual estimula la actividad secretora de la mucosa vesicular mientras continúa la actividad contráctil inducida por la CCK. (Adaptada de Igimi, H. y col. Am. J. Physiol. 263:G69-G74, 1992.)

En el estado *interdigestivo*, la bilis hepática ingresa en la vesícula biliar debido a la elevada presión existente en el esfínter de Oddi. Después de una *ingesta alimentaria*, la llegada del quimo ácido al duodeno provoca la liberación de secretina y colecistocinina (CCK) (véase cap. 14). La CCK produce, esencialmente, la *relajación del esfínter de Oddi y la contracción del músculo liso de la vesícula biliar* (efecto colecistocinético), con lo cual tiene lugar la evacuación vesicular en coincidencia con los procesos de digestión y absorción de las grasas. Inmediatamente se produce la *secreción*, por la mucosa de la vesícula, de un fluido similar al líquido extracelular, el cual es estimulado por la *secretina* y el *péptido intestinal vasoactivo (VIP)*, y de *mucina*, el principal componente secretorio del epitelio vesicular; la mucina forma una capa que recubre la mucosa y favorece los movimientos iónicos (fig. 16-6). En el período interdigestivo se reinicia el llenado vesicular y la concentración de la bilis.

Estudios recientes por centellografía y ultrasonografía en sujetos normales permitieron comprobar que el reinicio del llenado vesicular comienza inmediatamente en el estado *posprandial*, durante el cual ingresa un volumen de bilis hasta seis veces el volumen basal en un período de 90 minutos. Esto implica que la evacuación y el reinicio del llenado pueden operar ambos en dicho período alternándose, con lo cual se produce un verdadero lavado de la vesícula, que favorecería la eliminación de cristales de colesterol.

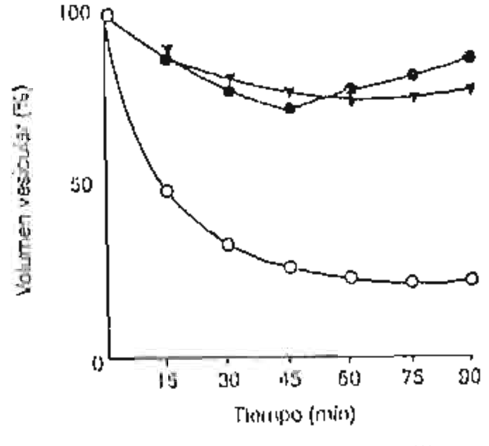


Fig. 16-7. Respuesta contráctil de la vesícula biliar en voluntarios sanos, después de la ingestión de una comida grasa (*círculos blancos*), una dieta mixta (*triángulos*) o una comida sin grasas (*círculos negros*). El volumen vesicular fue medido por ultrasonografía a distintos intervalos de tiempo después de la ingesta y expresado como porcentaje del volumen basal inicial (100%). (Adaptada de Froehlich, F. y col. Dig. Dis. Sci. 40:529-533, 1995.)

Durante el estado interdigestivo, la bilis es concentrada en la vesícula biliar entre 3 a 4 y 10 o más veces. Dicho proceso se produce debido a la *absorción isosmótica* de una solución de NaCl y agua por el epitelio de la mucosa, lo cual determina la concentración de los componentes de la bilis. La absorción de NaCl en el epitelio vesicular es producida por el acoplamiento de dos sistemas de contratransporte, Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^-, localizados en la membrana apical del epitelio vesicular.

En las fibras nerviosas extrínsecas de la vesícula biliar se encuentra el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)*. Este péptido inhibe la actividad espontánea del músculo liso vesicular por hiperpolarización de sus células debida a la activación de canales de K^+; el mecanismo involucra la elevación de cAMP y la estimulación de la proteína-cinasa A. Este proceso es importante para las funciones de reservorio y concentración en los períodos interdigestivos.

Con la ingestión de alimentos, la musculatura lisa de la pared vesicular se contrae en respuesta a varios estímulos. El principal es la CCK liberada por componentes del quimo, en especial las grasas y en menor grado los aminoácidos. Recientes investigaciones en voluntarios sanos permitieron demostrar que una ingestión grasa de 25 g induce el máximo de actividad contráctil de la vesícula biliar, mientras que la evacuación vesicular es considerablemente menor con una dieta mixta o libre de grasas (fig. 16-7). La actividad contráctil de las fibras musculares lisas de la vesícula biliar también es estimulada por la *acetilcolina*. Tanto esta actividad muscular como la producida por la CCK dependen del ingreso de Ca^{2+} extracelular y de su movilización intracelular. Los efectos de la CCK y la acetilcolina se deben, respectivamente, a su interacción con receptores específicos de CCK y receptores muscarínicos M_3.

La contracción de la vesícula biliar puede ser inducida en cobayos por la *sustancia K* (o *neurocinina A*), que es un péptido de la familia de las taquicininas.

Se han obtenido evidencias de que la liberación de CCK es inhibida por la *somatostatina* y, por ende, también la actividad contráctil producida por aquélla.

Funciones del hepatocolédoco. La función primordial de la vía biliar principal es la de *conducir* la bilis hacia el duodeno. El contenido de fibras elásticas de las paredes hace que en condiciones fisiológicas no se produzcan aumentos del diámetro del conducto durante el pasaje de la bilis. La presencia de fibras musculares lisas longitudinales en el colédoco humano ha sido motivo de controversias.

Funciones del esfínter de Oddi. Las fibras musculares lisas que conforman el esfínter de Oddi permiten regular el llenado y la evacuación de la vesícula biliar. En los períodos interdigestivos, la *resistencia* que ofrece el esfínter al pasaje de la bilis al duodeno hace posible el llenado vesicular y a la vez se opone al reflujo del contenido duodenal. Se ha comprobado, en especies que poseen vesícula biliar, que la sección del esfínter impide el llenado de la vesícula. En animales como la rata, que no poseen vesícula biliar, el esfínter ofrece escasa resistencia.

También se pudo establecer que el músculo liso esfinteriano se contrae y relaja con un ritmo de tres contracciones por minuto, lo cual permite la llegada de bilis al duodeno durante los intervalos entre las ingestas. Existen evidencias, en el perro, de que la actividad contráctil esfinteriana del estado interdigestivo es aumentada por estímulos colinérgicos y por una vía no colinérgica sensible a la somatostatina.

En los períodos *posprandiales* se produce una disminución de la resistencia esfinteriana. Se ha comprobado la existencia de *receptores de CCK* en el esfínter del cobayo, el cual representa un modelo útil por su disposición extraduodenal. Esto permitió postular que la CCK produce la relajación del músculo liso esfinteriano, en coincidencia con la estimulación de la actividad contráctil de la vesícula biliar. También se ha descrito un efecto inhibidor de la contractilidad esfinteriana producido por la noradrenalina.

A pesar de lo expuesto, los mecanismos de regulación de la motilidad del esfínter de Oddi se conocen en forma insuficiente.

Coordinación de la actividad vesiculoesfinteriana. Los conocimientos existentes sobre la coordinación funcional de las vías biliares extrahepáticas son el resultado de estudios realizados tanto en el hombre como en animales de experimentación. Las técnicas utilizadas incluyeron la cateterización del colédoco en animales o la introducción de un tubo en T en el colédoco de sujetos colecistectomizados. Dichos procedimientos permitieron efectuar estudios por manometría, cinerradiografía y cinecolangiomanometría. También fue posible registrar la actividad eléctrica esfinteriana en animales de experimentación mediante la inserción de electrodos. La medición simultánea de la actividad eléctrica de la musculatura del esfínter y el duodeno permitió comprobar que son *independientes* una de otra. Sin embargo, la actividad contráctil duodenal puede influir sobre la motilidad esfinteriana en especies en las cuales el esfínter de Oddi se encuentra ubicado en el interior de la pared duodenal.

La secreción de la bilis por el hígado se efectúa a una presión de 10 cm H_2O. La resistencia del esfínter de Oddi puede oscilar entre 9 y 25 cm H_2O. Cuando se produce la ingestión de alimentos, disminuye la resistencia del esfínter y se contrae la musculatura de la vesícula biliar; este mecanismo puede desarrollar una presión de evacuación de 20 a 25 cm H_2O, suficientemente alta para posibilitar la evacuación vesicular y la llegada de la bilis al duodeno.

BIBLIOGRAFIA

Arias, I. M., Jakoby, W. B., Popper, H., Schachter, D. and Shafritz, D. A. (eds.): The Liver. Biology and Pathobiology, 2nd ed. Raven Press, New York, 1988.

Benedetti, A., Baroni, G. S., Marucci, L., Mancini, R., Jezequel, A. M. and Orlandi, F.: Regulation of intracellular pH in isolated periportal and perivenular rat hepatocytes. Gastroenterology 105:1797-1805, 1993.

Berkowitz, C. M., Shen, C. S., Bilir, B. M., Guibert, E. and Gumucio, J. J.: Different hepatocytes express the cholesterol 7α- hydroxylase gene during its circadian modulation *in vivo*. Hepatology 21:1658-1667, 1995.

Bucher, N. L. R.: Liver regeneration: an overview. J. Gastroenterol. Hepatol. 6:615-624, 1991.

Cox, K. L., Von Schrenck, T., Moran, T. H., Gardner, J. D. and Jensen, R. T.: Characterization of cholecystokinin receptors on the sphincter of Oddi. Am. J. Physiol. 259:G873-G881, 1990.

Federici, G. and Dillio, C.: The role of human glutathione transferases in drug metabolism. In Galteau, M. M., Siest, G., Henny, J. (eds.): Biol. Prospect., Compt. Rend. 8ᵉ Colloque de Pont-à-Mousson. Eurotext, Paris, 1993, pp. 427-432.

Frizzell, R. A. and Heintze, K.: Transport functions of the gallbladder. In Javitt, N. B. (ed.): Liver and Biliary Tract Physiology I, Vol. 21. University Park Press, Baltimore, 1980.

Froehlich, F., Gonvers, J. J. and Fried, M.: Role of nutrient fat and cholecystokinin in regulation of gallbladder emptying in man. Dig. Dis. Sci. 40:529-533, 1995.

Gumucio, J. J.: Functional and anatomic heterogeneity in the liver acinus: impact on transport. Am. J. Physiol. 244:G578-G582, 1983.

Igimi, H., Yamamoto, F. and Lee, S. P.: Gallbladder mucosal function: studies in absorption and secretion in humans and in dog gallbladder epithelium. Am. J. Physiol. 263:G69-G74, 1992.

Jazrawi, R. P., Pazzi, P., Petroni, M. L., Prandini, N., Paul, C., Adam, J. A., Gullini, S. and Northfield, T. C.: Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis. Gastroenterology 109:582-591, 1995.

Liu, Y. F., Saccone, G. T. P., Thune, A., Baker, R. A., Harvey, J. R. and Toouli, J.: Sphincter of Oddi regulates flow by acting as a variable resistor to flow. Am. J. Physiol. 263:G683-G689, 1992.

Mawe, G. M., Gokin, A. P. and Wells, D. G.: Actions of cholecystokinin and norepinephrine on vagal inputs to ganglion cells in guinea pig gallbladder. Am. J. Physiol. 267:G1146-G1151, 1994.

Nealon, W. H., Upp, J. R., Alexander, R. W., Gómez, G., Townsend, J. and Thompson, J. C.: Intravenous amino acids stimulate human gallbladder emptying and hormone release. Am. J. Physiol. 259:G173-G178, 1990.

Rappaport, A. M.: Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiological regulation. In Javitt, N. B. (ed.): Liver and Biliary Tract Physiology I, Vol 21. University Park Press, Baltimore, 1980.

Sigal, S. H., Brill, S., Fiorino, A. S. and Reid, L. M.: The liver as a stem cell and lineage system. Am. J. Physiol. 263:G139-G148, 1992.

Strazzabosco, M., Zsembery, A. and Fabris, L.: Electrolyte transport in bile ductular epithelial cells. J. Hepatol. 24 (Suppl. 1):78-87, 1996.

Takahashi, T., Kurosawa, S. and Owyang, Ch.: Regulation of PI hydrolysis and cAMP formation by muscarinic M3 receptor in guinea pig gallbladder. Am. J. Physiol. 267:13 G523-G528, 1994.

Toth, C. A. and Thomas, P.: Liver endocytosis and Kupffer cells. Hepatology 16:255-266, 1992.

Wells, D. G. and Mawe, G. M.: Sympathetic input to ganglia of the guinea pig sphincter of Oddi. Am. J. Physiol. 266:G1162-G1169, 1994.

Yamazaki, M., Suzuki, H. and Sugiyama, Y.: Recent advances in carrier-mediated hepatic uptake and biliary excretion of xenobiotics. Pharm. Res. 13:497-513, 1996.

Yau, W. M.: Mode of stimulation of gallbladder contraction by substance K. Am. J. Physiol. 259: G838-G841, 1990.

Zhang, L., Bonev, A. D., Mawe, G. M. and Nelson, M. T.: Protein kinase A mediates activation of ATP-sensitive K⁺ currents by CGRP in gallbladder smooth muscle. Am. J. Physiol. 267:G494-G499, 1994.

Zimmerman, H. J.: Hepatotoxicity. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978.

17

Formación y composición de la bilis

Emilio A. Rodríguez Garay

La bilis es el producto de la actividad secretora de los hepatocitos, y está constituida por una solución acuosa de compuestos orgánicos e inorgánicos. La producción diaria de bilis en el hombre es de aproximadamente 600 ml. La importancia fisiológica de la secreción biliar reside en tres diferentes funciones: a) función *excretora*, por la cual son transferidos a la luz intestinal numerosos compuestos endógenos y exógenos (habitualmente de un peso molecular entre 300 y 600 Da), b) función *digestiva*, mediante la cual las sales biliares eliminadas al intestino posibilitan la emulsión de las grasas y la acción de enzimas lipolíticas (véase cap. 15), y c) función *inmunológica*, puesto que la bilis transporta inmunoglobulina A al intestino.

FORMACION DE LA BILIS

La secreción biliar resulta de tres procesos: 1) generación de un flujo biliar *canalicular*, 2) *reabsorción* a través del epitelio de los conductillos y conductos biliares, y 3) *secreción* por dichas células epiteliales. No obstante, los mecanismos involucrados en los citados procesos son conocidos en forma insuficiente principalmente debido a la falta de modelos experimentales adecuados. En los últimos años se han podido aislar duplas de hepatocitos acoplados, que mantienen la integridad de las uniones estrechas y por ende del canalículo (véase cap. 18). Con este modelo se han podido desarrollar técnicas de micropunción que de otro modo no hubieran sido aplicables por las reducidas dimensiones de los canalículos.

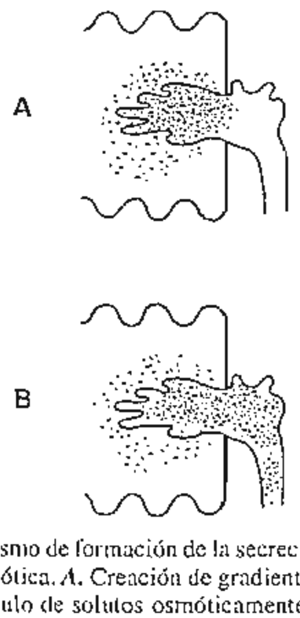


Fig. 17-1. Mecanismo de formación de la secreción biliar canalicular por filtración osmótica. *A.* Creación de gradientes osmóticos por secreción al canalículo de solutos osmóticamente activos. *B.* Disipación del gradiente osmótico por el movimiento de agua. El permanente transporte hepático de solutos asegura el mantenimiento de los gradientes osmóticos y la continuidad del flujo biliar.

Se ha comprobado, en distintas especies animales, que la presión biliar es invariablemente superior a la presión portal, por lo cual se ha podido descartar a la filtración hidrostática como responsable de la formación del fluido canalicular. Contrariamente, está demostrado que la filtración *osmótica* es la responsable de la generación del flujo canalicular. Para que ello ocurra se requiere la creación de gradientes osmóticos producidos por la translocación de solutos osmóticamente activos desde el hepatocito a la luz del canalículo. El movimiento de agua resultante posibilita el *flujo biliar* a medida que se disipa el gradiente osmótico, y origina como consecuencia la *secreción biliar canalicular* (fig. 17-1). La secreción ininterrumpida al canalículo de solutos osmóticamente activos permite mantener la continuidad del flujo.

El pasaje de la secreción biliar canalicular a través de los conductillos y conductos excretores hace que se produzcan modificaciones (a las que se agregan luego las que ocurren en la vesícula biliar) (véase cap. 16) que determinan la composición final de la bilis excretada al duodeno. Las alteraciones de la excreción normal de la bilis al duodeno provocan los distintos tipos de *colestasis*, cuya interpretación es muchas veces dificultosa dada la complejidad de los mecanismos involucrados y la insuficiencia de conocimientos sobre estos procesos.

Polaridad secretora del hepatocito. La localización de las uniones estrechas entre hepatocitos adyacentes polariza la membrana plasmática entre un dominio *basolateral* y otro *apical* (véase cap. 18). Dichas estructuras son selectivamente permeables a solutos según su carga y su tamaño. Como están cargadas negativamente, impiden el reflujo de los solutos *aniónicos* que son capaces de generar gradientes osmóticos, y evita así su disipación. En consecuencia, la *integridad de las uniones estrechas* resulta de gran importancia tanto para mantener la *polaridad celular* como para que se establezcan los *gradientes osmóticos* responsables de la formación de la secreción biliar canalicular.

La Na^+,K^+-ATPasa localizada en la membrana basolateral constituye la fuente energética primaria que mantiene el gradiente del Na^+ y la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana basolateral. Los aniones generadores de los gradientes osmóticos pueden ser captados por el hepatocito en contra de un gradiente electroquímico des-

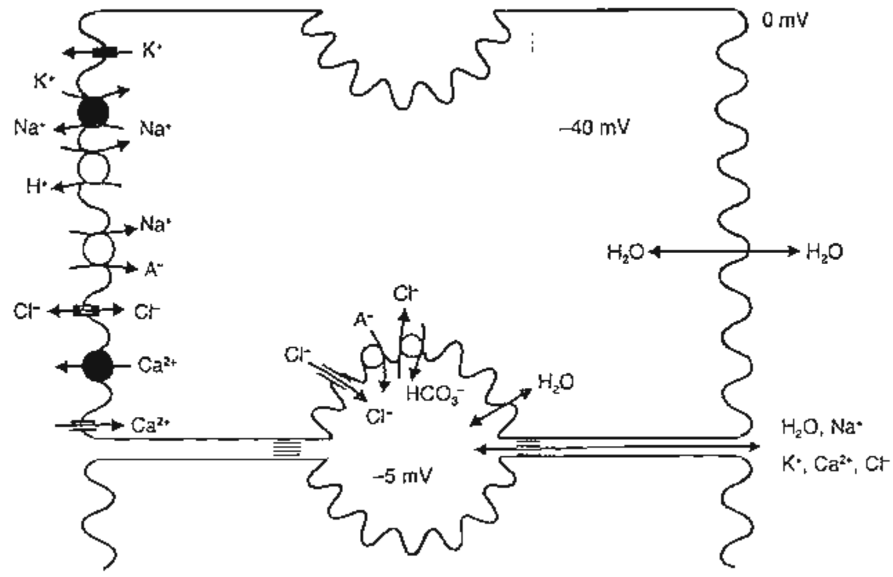


Fig. 17-2. Transporte de agua y electrólitos en el hepatocito. La Na$^+$,K$^+$-ATPasa localizada en la membrana basolateral mantiene concentraciones intracelulares bajas de Na$^+$ y elevadas de K$^+$. El gradiente de Na$^+$ permite el acoplamiento de aniones (A$^-$) generadores de gradientes osmóticos en el hepatocito para su captación en contra de un gradiente electroquímico desfavorable. La elevada conductancia del K$^+$ de la membrana basolateral establece el potencial negativo intracelular de –40 mV. Los sistemas de contratransporte Na$^+$/H$^+$ y Cl$^-$/HCO$_3^-$ son importantes para la regulación del pH intracelular.

favorable por *cotransporte* con el Na$^+$ y ser luego secretados al canalículo biliar. La acumulación de cargas aniónicas en el canalículo determinaría la difusión de Na$^+$ y de agua desde el líquido extracelular a través de las uniones estrechas, lo que asegura el mantenimiento de la electroneutralidad en el fluido canalicular (fig. 17-2). Sin embargo, se han presentado evidencias más recientes en favor del predominio del flujo de agua por la vía *transcelular,* la cual resulta más permeable a ésta que las uniones estrechas.

Solutos responsables de la secreción canalicular. Los *ácidos biliares* son los aniones orgánicos más importantes para generar la secreción canalicular. Este concepto deriva de los siguientes hechos: a) los ácidos biliares son los solutos orgánicos cuantitativamente más importantes en la mayoría de las especies; b) existe, en todas las especies estudiadas, una excelente correlación entre flujo biliar y excreción de ácidos biliares (fig. 17-3). La fracción de bilis canalicular, determinada por el efecto *osmótico* de los ácidos biliares, se denomina *flujo biliar dependiente de ácidos biliares,* mientras que la pendiente de la recta de regresión de la relación entre flujo biliar y excreción de ácidos biliares permite efectuar una estimación de la eficiencia *colerética* de dichos solutos (fig. 17-4).

La derivación biliar al exterior, a través de un catéter coledociano, provoca la interrupción de la *circulación enterohepática* de los ácidos biliares, la cual normalmente permite el aporte continuo de estos compuestos para el mantenimiento de la secreción canalicular. Como consecuencia de dicha interrupción, se produce una disminución de la excreción biliar de ácidos biliares y del flujo biliar, aunque éste lo hace a menor velocidad (fig. 17-5), lo cual sugiere que una parte de él puede provenir del efecto osmótico de otros solutos.

Si en la relación entre flujo biliar y velocidad de excreción de ácidos biliares de la figura 17-4 se extrapola la recta de regresión hasta el eje del flujo, se obtiene un valor

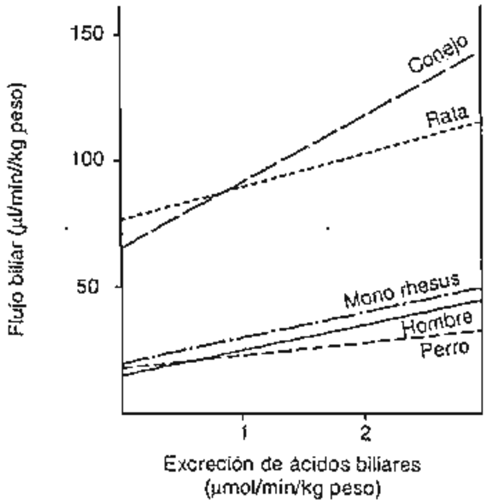


Fig. 17-3. Relación entre flujo biliar y excreción biliar de ácidos biliares en varias especies. (Adaptada de Erlinger, S.: The Liver: Biology and Pathobiology. Raven Press, New York, 1982, p. 415.)

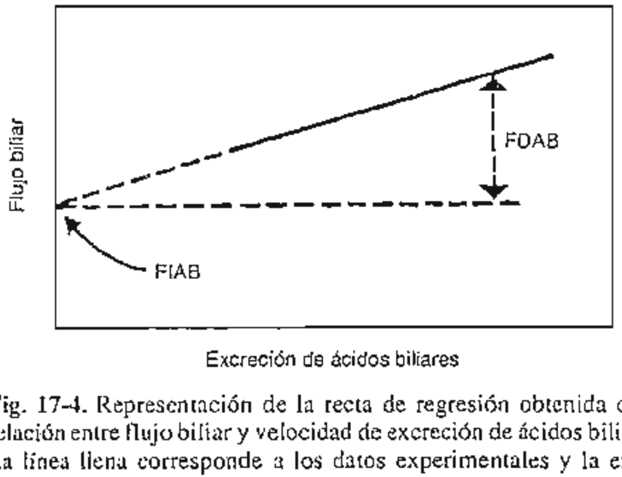


Fig. 17-4. Representación de la recta de regresión obtenida de la relación entre flujo biliar y velocidad de excreción de ácidos biliares. La línea llena corresponde a los datos experimentales y la entrecortada a la extrapolación a la ordenada. La intercepción tiene un valor positivo que indica la fracción del flujo biliar independiente de ácidos biliares (FIAB). La pendiente de la recta señala la fracción del flujo biliar dependiente de los ácidos biliares (FDAB) e indica la eficiencia colerética de estos últimos.

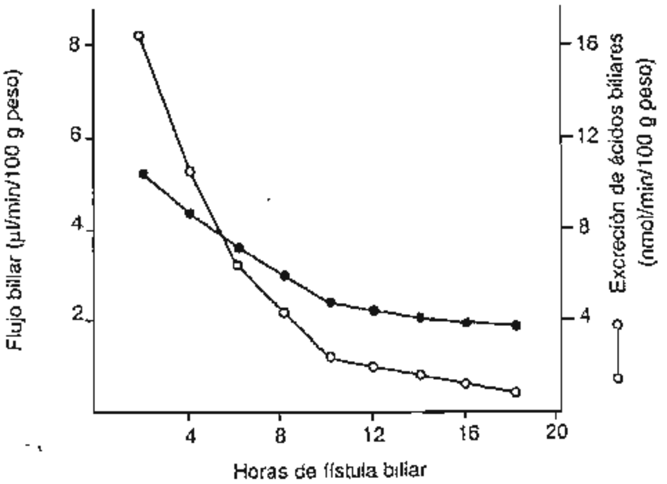


Fig. 17-5. Disminución del flujo biliar y de la excreción de ácidos biliares en ratas con derivación biliar al exterior a través de un catéter coledociano. (Adaptada de Rassero J. y Rodríguez Garay, E. A. Acta Physiol. Latinoam. 28:309-313, 1978.)

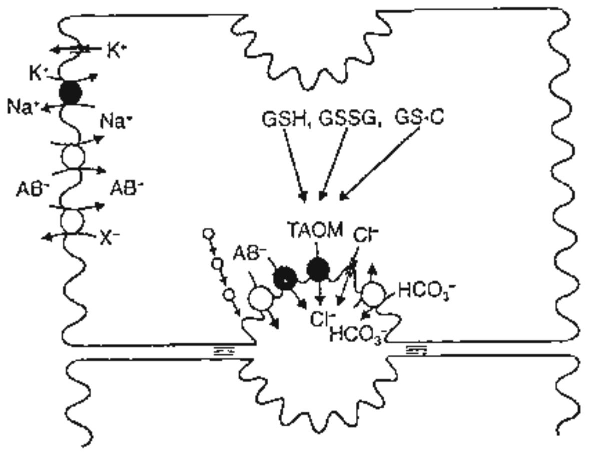


Fig. 17-6. Sistemas transportadores en el hepatocito responsables de la generación del flujo biliar canalicular dependiente e independiente de los ácidos biliares. *AB*, ácidos biliares; *X*, aniones orgánicos distintos de los ácidos biliares; *GSH*, *GSSG* y *GS-C*, glutatión reducido, oxidado y conjugado, respectivamente; *TAOM*, sistema transportador de aniones orgánicos multiespecífico.

positivo de éste. Esto señala que, aun cuando la excreción de ácidos biliares sea igual a cero, puede existir una fracción del flujo biliar que es *independiente de los ácidos biliares*. El origen de esta fracción del flujo biliar se conoce en forma insuficiente. Sin embargo, se ha estimado en el hombre que aproximadamente el 50% de la bilis canalicular resulta de la excreción de aniones inorgánicos y de aniones orgánicos distintos de los ácidos biliares.

Entre los aniones *inorgánicos* inicialmente se consideró de importancia al HCO_3^-, el cual puede ser captado por el hepatocito acoplado al Na^+ o bien generado en la célula hepática a través de una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. La secreción de dicho anión al canalículo se realiza por un proceso de *contratransporte* con Cl^-, el cual ha sido identificado en la membrana canalicular. A pesar de lo expuesto, la mayor importancia de los sistemas de contratransporte HCO_3^-/Cl^- en la membrana canalicular y de contratransporte Na^+/H^+ localizado en la membrana basolateral (véase fig. 17-2) reside en su función reguladora del pH intracelular en los hepatocitos.

Entre los aniones *orgánicos* involucrados en la generación del *flujo biliar independiente de los ácidos biliares*, parece tener importancia la secreción de *glutatión* mediada por un transportador de aniones orgánicos multiespecífico localizado en la membrana canalicular, aunque no puede descartarse que otros aniones orgánicos tengan también participación.

En la generación del flujo biliar independiente de los ácidos biliares también cumple un papel la *exocitosis mediada por vesículas*, pero la magnitud de su contribución es incierta. En tal sentido, el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular es una señal para la exocitosis vesicular en algunas células secretoras. Se ha comprobado experimentalmente que la bilis no es producida en ausencia de calcio extracelular y que el papel de este ion en el interior de la célula estaría vinculado a su interacción con las uniones estrechas. Además, el Ca^{2+} estimula la *contractilidad de los microfilamentos* que rodean a los canalículos, y favorece la propulsión de la bilis y por tanto el proceso secretorio.

En la figura 17-6 se esquematizan los complejos mecanismos involucrados en la generación de la secreción biliar canalicular.

Secreción y absorción en los conductos biliares. Las células epiteliales de los conductos biliares intrahepáticos conforman una población heterogénea que representa el 3 al 5% de la totalidad de las células hepáticas. No obstante, son capaces de producir hasta un 40% de la cantidad diaria de bilis excretada, dependiendo de las especies (aproximadamente 30% en el hombre). Al mismo tiempo, la composición del fluido luminal puede ser modificada por procesos reabsortivos. Se ha comprobado en la rata la absorción ductular de monosacáridos, que a su vez induce la reabsorción de agua.

Estimación del flujo biliar canalicular y ductular. El flujo biliar canalicular puede ser estimado por el *clearance* biliar de solutos no metabolizados, que son secretados al canalículo por procesos pasivos y que no sufren reabsorción ni secreción en los conductillos o conductos. Por tanto, la velocidad de excreción de estos solutos dependerá, en el estado estacionario, de la permeabilidad del epitelio y del flujo biliar; tiene lugar por una combinación de difusión y flujo en masa, acompañando a los movimientos acuosos (fig. 17-7). El *clearance* biliar de estos compuestos puede ser calculado después de su administración in-

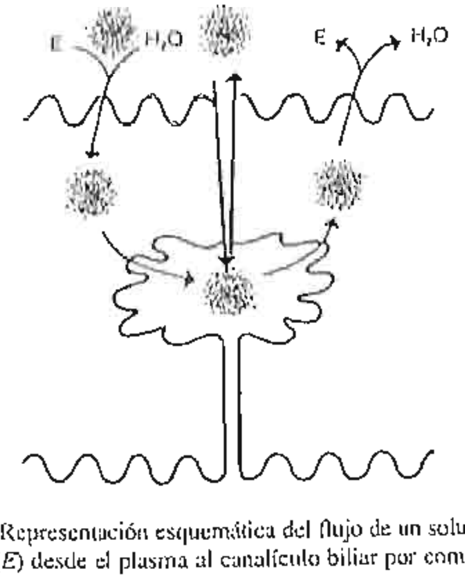


Fig. 17-7. Representación esquemática del flujo de un soluto no metabolizable (*E*) desde el plasma al canalículo biliar por combinación de difusión y flujo en masa acompañando los movimientos acuosos.

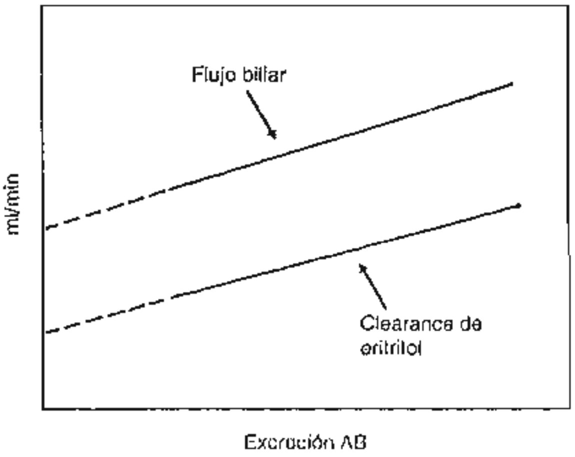


Fig. 17-8. Relación entre flujo biliar y clearance de eritritol, en función de la velocidad de excreción de ácidos biliares. El gráfico señala que las extrapolaciones de las respectivas rectas de regresión interceptan a la ordenada en distintos valores de flujo. La intercepción de la recta correspondiente al flujo biliar indica la fracción de éste que es independiente de los ácidos biliares; la intercepción de la recta correspondiente al eritritol indica la fracción del flujo biliar canalicular que es independiente de los ácidos biliares; la diferencia entre los valores de ambas intercepciones corresponde a la fracción del flujo biliar que es de origen ductular, y que es también independiente de los ácidos biliares.

travenosa, cuando se alcanza el equilibrio entre el plasma y la bilis. En estas condiciones, multiplicando la relación de concentraciones bilis/plasma por el flujo biliar, se podrá calcular el valor del *clearance* biliar. Un soluto inerte que cumple con los requisitos mencionados es el *eritritol*, y su *clearance biliar* permite una estimación del flujo biliar canalicular. En la figura 17-8 se esquematizan las relaciones entre flujo biliar y velocidad de excreción de ácidos biliares y entre *clearance* de eritritol y velocidad de excreción de ácidos biliares. Puede observarse que en ambos casos la relación es lineal y que la pendiente (estimativa de la eficiencia colerética de los ácidos biliares) es similar. Cuando se extrapolan ambas rectas para una excreción de ácidos biliares igual a cero, se obtienen los valores del *flujo biliar total independiente de los ácidos biliares* y del *flujo biliar canalicular independiente de los ácidos biliares*, y, por diferencia entre ambos, del flujo biliar independiente de los ácidos biliares correspondiente a la *secreción de los conductillos o conductos biliares, o flujo biliar ductular.*

Lo expuesto se cumple en el hombre y en otras especies en las que hay secreción ductular. En las especies en que no existen movimientos acuosos en los conductos, la relación de concentraciones bilis/plasma de eritritol es aproximadamente igual a 1 y el *clearance* de eritritol resulta igual al flujo biliar.

Recientemente se ha logrado obtener células epiteliales aisladas y segmentos intactos de conductos intrahepáticos, lo cual permitió efectuar distintos estudios por técnicas microscópicas y por micropunción. En la figura 17-9 se representa el mecanismo de la secreción biliar ductular caracterizada por su contenido de HCO_3^- y que en algunos aspectos es similar al mecanismo descrito para la secreción pancreática exocrina (véase cap. 14). La secreción biliar ductular es estimulada por la interacción de hormonas y transmisores localizados en la membrana basolateral (véase Regulación de la secreción biliar).

COMPOSICION DE LA BILIS

La bilis coledociana es un líquido *isotónico* con el plasma. La osmolalidad es de aproximadamente 300 mOsm/kg de agua y sus variaciones son paralelas a las del plasma. La osmolalidad de la bilis es atribuida en su mayor parte a las actividades osmóticas de los iones inorgánicos. El catión predominante es el Na^+, que se encuentra en la bilis coledociana del hombre en concentraciones que varían entre 132 y 165 mmol/l. Las variaciones de las concentraciones de K^+ son en general paralelas a las del Na^+. Con respecto a los aniones inorgánicos, la concentración de HCO_3^- en la bilis hepática es generalmente mayor que la plasmática, mientras que la de Cl^- es similar o menor.

Componentes orgánicos de la bilis

La bilis excretada por el hígado contiene numerosos compuestos orgánicos como ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos (predominantemente lecitinas), pigmentos biliares (principalmente bilirrubina) y una gran variedad de proteínas que pueden provenir del plasma (básicamente albúmina e inmunoglobulina A) o del hepatocito (enzimas lisosómicas y ectoenzimas de la membrana canalicular).

Los ácidos biliares son moléculas anfipáticas que tienen la propiedad de interactuar entre sí por la parte *apolar* y forman *micelas simples*. Por tanto, estos complejos polimoleculares tienen un interior lipídico, hidrofóbico, mientras que los grupos hidrofílicos están ubicados en la superficie de la micela, en contacto con el agua que los rodea. Las concentraciones de colesterol y fosfolípidos en la bilis son considerablemente superiores a las que se pueden lograr en una solución acuosa, ya que son prácticamente insolubles en agua. La presencia de ácidos biliares en la bilis permite que se formen *micelas mixtas*, constituidas por ácidos bi-

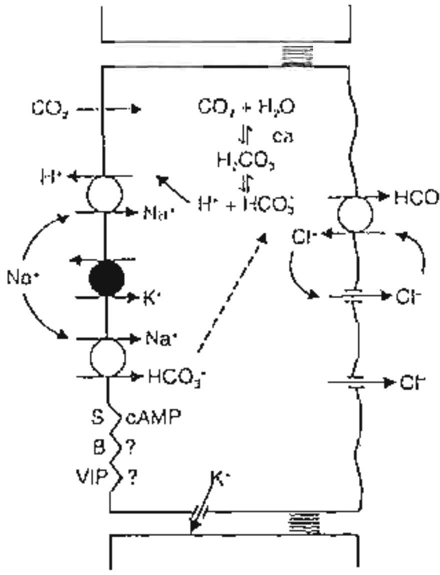


Fig. 17-9. Modelo propuesto para los mecanismos responsables de la producción del flujo biliar ductular. *S*, secretina; *B*, bombesina; *VIP*, péptido intestinal vasoactivo; *ca*, anhidrasa carbónica. La interacción de secretina y probablemente otros péptidos gastrointestinales genera aumento intracelular de cAMP, el cual estimula la apertura de canales apicales de Cl^- y, como consecuencia, el ingreso de HCO_3^- acoplado al Na^+. El HCO_3^- puede también provenir de la hidratación de CO_2 catalizada por la anhidrasa carbónica. La secreción ductular de HCO_3^- se realiza por contratransporte con Cl^-. (Adaptada de Boyer, J. L. Am. J. Physiol. 270:G1-G5, 1996.)

liares en la periferia, donde están los grupos polares en contacto con el agua, y por colesterol y fosfolípidos. El colesterol y los fosfolípidos se disponen en el centro, donde están las partes apolares de los ácidos biliares, lo que crea un ambiente hidrofóbico adecuado para el mantenimiento de dichos lípidos en solución y permite que alcancen concentraciones elevadas. La *solubilidad del colesterol* depende esencialmente de las concentraciones relativas de los tres constituyentes de las micelas mixtas. La bilis de sujetos con cálculos biliares se caracteriza por estar sobresaturada de colesterol.

Acidos biliares. Los ácidos biliares son los principales solutos de la bilis (aproximadamente el 70%). Son esteroides acídicos, anfipáticos, sintetizados en el hepatocito a partir del *colesterol*, proceso en el cual la enzima clave es la colesterol-7α-hidroxilasa. Una segunda vía biosintética se inicia a partir del colesterol en tejidos extrahepáticos, sobre todo en el endotelio arterial, por una reacción catalizada por la enzima esterol-27-hidroxilasa, con formación de intermediarios que son luego transformados en ácidos biliares en el hígado.

Los ácidos biliares sintetizados en el hígado se denominan *primarios* y difieren entre sí por el número de hidroxilos, de la estructura esteroidea: el ácido cólico posee tres hidroxilos, y el ácido *quenodesoxicólico*, dos hidroxilos. Estos ácidos biliares primarios son conjugados con glicina o con taurina antes de ser excretados en la bilis, y forman así *glicoconjugados* y *tauroconjugados*. En la luz intestinal sufren desconjugación y posteriormente deshidroxilación por acción de enzimas bacterianas, lo que da lugar a la formación de los ácidos biliares *secundarios* que son el ácido desoxicólico (dos hidroxilos), derivado de la deshidroxilación del ácido cólico, y el ácido litocólico (un hidroxilo) originado por la deshidroxilación del ácido quenodesoxicólico.

El ácido desoxicólico es reabsorbido en el intestino y captado por el hígado; se conjuga también con glicina o con taurina, antes de su excreción biliar, y forma una parte importante del *pool* de ácidos biliares (20-25%).

A partir del ácido quenodesoxicólico se originan, por acción de enzimas de la flora intestinal, pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico, el cual es utilizado en el ser humano con fines terapéuticos en diversas hepatopatías. Además, por conjugación del ácido litocólico en el hígado se origina un ácido biliar *terciario*, el ácido sulfolitocólico (fig. 17-10).

El ácido biliar predominante en el hombre es el ácido glicocólico, aunque también hay cantidades apreciables de ácidos taurocólico, glicoquenodesoxicólico, tauroquenodesoxicólico, glicodesoxicólico y taurodesoxicólico. El ácido litocólico, que tiene efectos colestásicos, solamente se encuentra en pequeñas cantidades en condiciones fisiológicas.

El pK de los ácidos biliares conjugados se ubica muy por debajo del rango fisiológico del pH de la bilis y por tanto estos compuestos están presentes como aniones, formando *sales biliares*, principalmente de *sodio* y *potasio*.

En el *intestino*, por su acción detergente, los ácidos biliares emulsionan las grasas y permiten la acción de la lipasa pancreática (véase cap. 14). Los ácidos biliares son

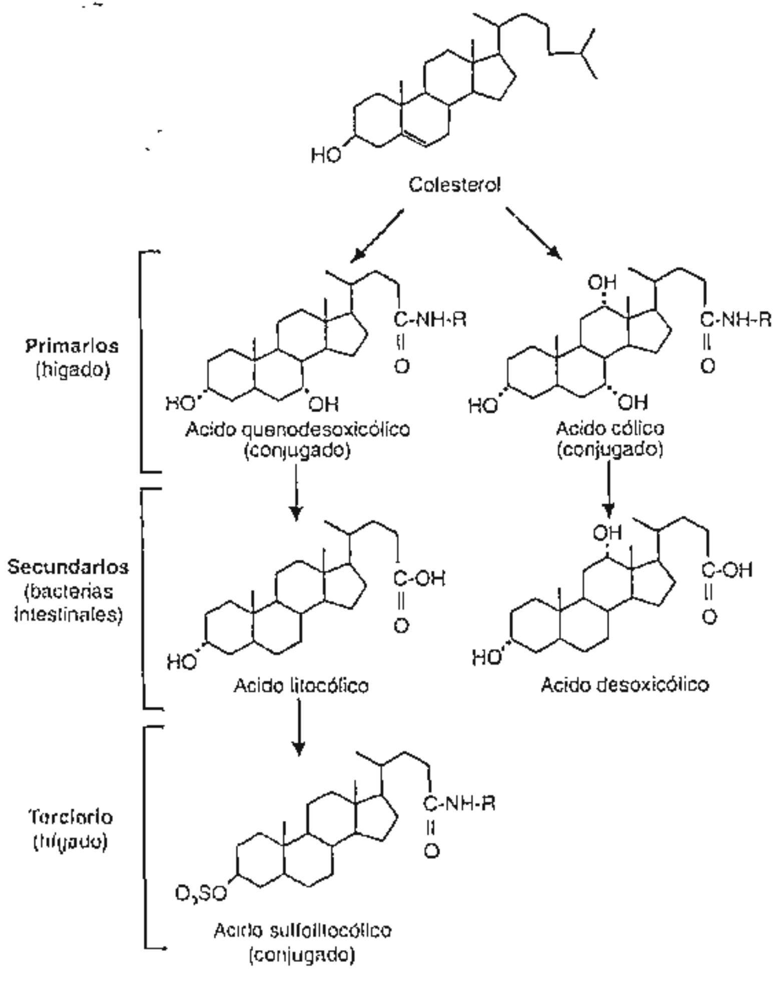


Fig. 17-10. Biosíntesis de los ácidos biliares primarios y secundarios. Los ácidos cólico y quenodesoxicólico son conjugados con glicina o taurina antes de su excreción biliar; el ácido desoxicólico es reabsorbido, captado por el hígado y también conjugado con glicina o taurina, antes de ser excretado al canalículo. (Adaptada de Hylemon, P. B.: Biochemistry and genetics of intestinal bile acid metabolism. En Paumgartner, G., Stiehl, A. y Gerok, W. (eds.): Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 1991, p. 2.)

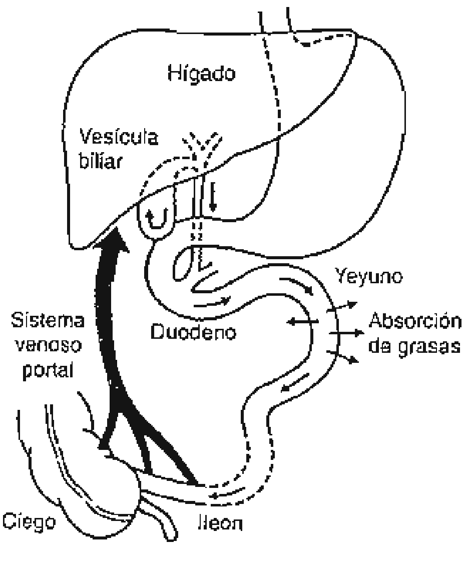


Fig. 17-11. Circulación enterohepática de los ácidos biliares (Adaptada de Haslewood, G. A. D.: The biological importance of bile salts. Frontiers of Biology, V. 47. North-Holland Publ. Co., 1978, p. 4.)

luego reabsorbidos y retornan al hígado por la circulación portal; durante el día tienen lugar varios ciclos de esta naturaleza, lo cual constituye la denominada *circulación enterohepática de los ácidos biliares* (fig. 17-11). Esta circulación de ácidos biliares se debe esencialmente a la existencia de sistemas de transporte *específicos dependientes de Na*$^+$, presentes en la membrana sinusoidal de los hepatocitos y en la membrana de las microvellosidades de los enterocitos del íleon terminal. Los ácidos biliares pueden ser reabsorbidos, además, por difusión iónica o no iónica en el intestino delgado y en el colon. En este último inhiben la reabsorción excesiva de agua y contribuyen así a la *consistencia* normal de las heces.

Los ácidos biliares reabsorbidos en el intestino circulan unidos a la *albúmina*; existe una pequeña fracción libre, en equilibrio con la fijada, que interactúa con los sistemas transportadores de los hepatocitos periportales. La recirculación de los ácidos biliares hacia el hígado produce, por un mecanismo de *retroalimentación negativa*, la inhibición de la conversión de colesterol en ácidos biliares por modulación de la enzima *colesterol-7α-hidroxilasa*, cuya actividad es el paso limitante para la síntesis de nuevos ácidos biliares. Existen evidencias de que el ácido quenodesoxicólico es el más importante modulador de la transcripción del gen de la colesterol-7α-hidroxilasa.

La captación de los ácidos biliares por el hepatocito se efectúa sobre todo en forma específica por *cotransporte con el Na*$^+$, aprovechando el gradiente del Na$^+$ creado por la Na$^+$,K$^+$-ATPasa de la membrana basolateral (transporte activo secundario). El cotransportador ha sido caracterizado para el taurocolato como un polipéptido de 38 kDa, probablemente responsable de la captación de la mayor parte de los ácidos biliares conjugados. Existen otros mecanismos que pueden permitir captar ácidos biliares. Uno depende también del Na$^+$ y al permitir el *contratransporte de H*$^+$ hace que los ácidos biliares protonados sean captados por *difusión no iónica*. Un tercer mecanismo es independiente del Na$^+$ y se cumple por el sistema de transporte mediado por una proteína de 59 kDa responsable del intercambio inespecífico de aniones dependiente del Cl$^-$ (figs. 17-2 y 17-6).

El transporte *intracelular* de los ácidos biliares involucra su fijación a proteínas citoplasmáticas, lo cual se opone a su dispersión intracelular o a su reflujo al plasma. Existe una fracción identificada como Y', la cual, en el hombre, posee mayor afinidad para fijar los ácidos biliares que otras proteínas del citosol, como la ligandina o las proteínas fijadoras de ácidos grasos. El transporte de los ácidos biliares hacia la membrana canalicular se efectúa sobre todo por difusión y en menor grado por transporte intravesicular dependiente de los microtúbulos, que posibilita el transporte vectorial de ácidos biliares desde la membrana sinusoidal a la canalicular (fig. 17-12).

La *secreción de los ácidos biliares* al canalículo se cumple en contra de un gradiente de concentración y aprovechando el gradiente eléctrico favorable. Se han identificado tres mecanismos de transporte canalicular de ácidos biliares: a) *difusión facilitada*, sensible a la diferencia de potencial y mediada por una glicoproteína de 100 kDa; b) *transporte activo primario*, dependiente del ATP y mediado por una glicoproteína de 110 kDa; este sistema es el de mayor capacidad concentrativa en el canalículo; c) *exocitosis vesicular*, mediada por microtúbulos, y cuya importancia fisiológica no está definida (véase fig. 17-6).

Bilirrubina. El color amarillo de la bilis del hombre y de otras especies se debe a la presencia de un pigmento, la bilirrubina. En algunas especies animales como los batracios, los ofidios, el conejo y ciertas aves, la bilis es de color verdoso debido a la presencia de un pigmento precursor, la biliverdina.

La bilirrubina posee particular interés, ya que las alteraciones de su síntesis o de su procesamiento por el hígado tienen mucha importancia en la patología del adulto y, sobre todo, del recién nacido. Los niveles elevados de bilirrubina pueden inducir efectos tóxicos, particularmente en el tejido nervioso del recién nacido. Por tales motivos, dicho pigmento ha sido considerado como un producto de desecho que el organismo debe excretar. En los últimos años se ha señalado, sin embargo, que la bilirrubina circulante podría ejercer un papel fisiológico al actuar como un *antioxidante* que protege a los tejidos contra los efectos

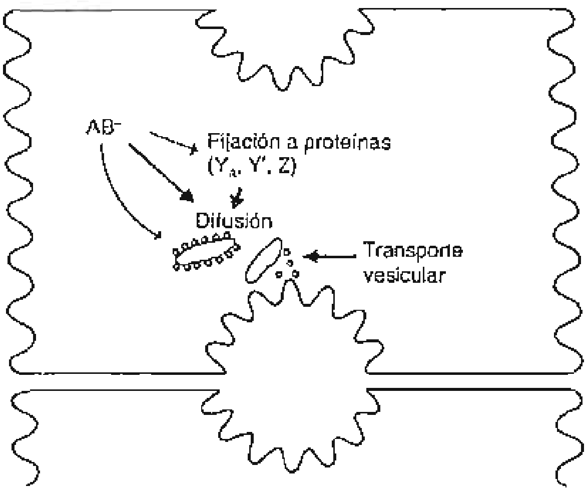


Fig. 17-12. Mecanismos de transporte intracelular de ácidos biliares en el hepatocito. *AB*, ácidos biliares; Y_a, ligandina, subunidad perteneciente al sistema de las glutatión-S-transferasas; *Y'*, proteína de la familia de las proteínas fijadoras de ácidos biliares; *Z*, familia de proteínas fijadoras de ácidos grasos.

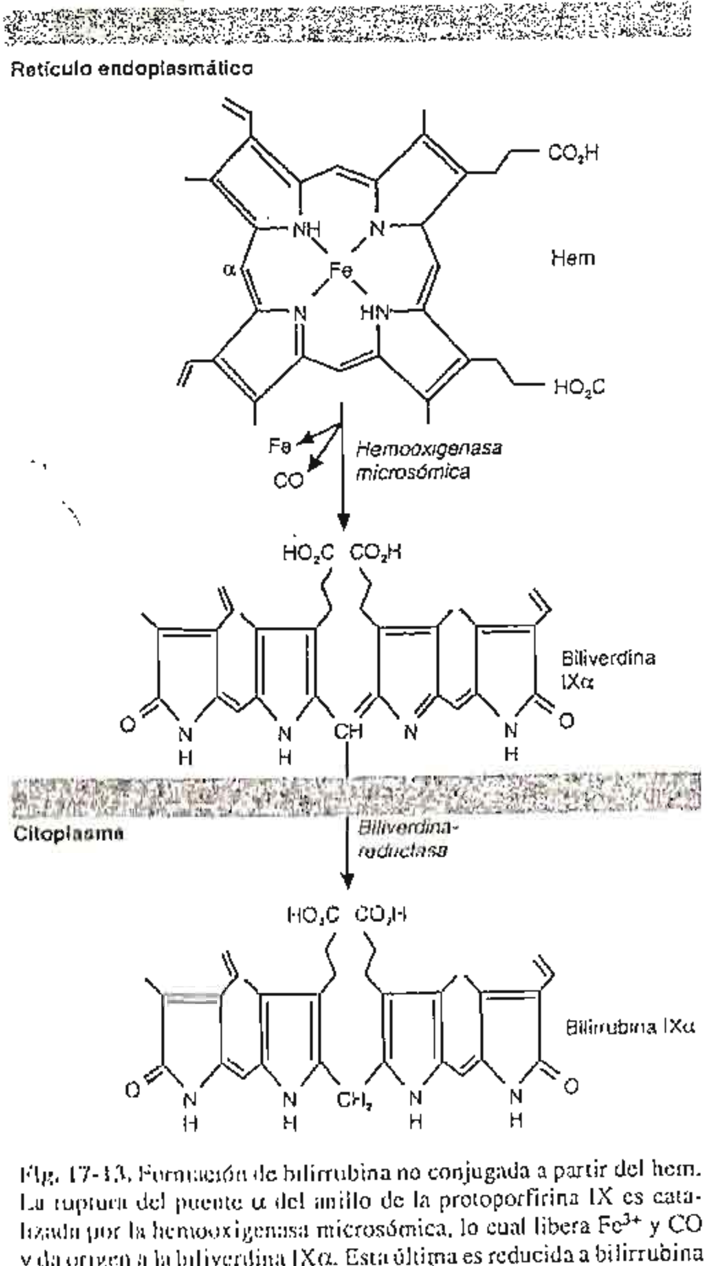


Fig. 17-13. Formación de bilirrubina no conjugada a partir del hem. La ruptura del puente α del anillo de la protoporfirina IX es catalizada por la hemooxigenasa microsómica, lo cual libera Fe^{3+} y CO y da origen a la biliverdina IXα. Esta última es reducida a bilirrubina IXα por la biliverdina-reductasa citosólica. (Adaptada de González-Gallego, J. News Physiol. Sci. 10:35-42, 1995.)

deletéreos de la formación de radicales libres. Por otra parte, la determinación de la bilirrubina sérica representa un elemento de valor para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades hepáticas.

La bilirrubina IXα es el isómero más importante que resulta de la oxidación del puente α de la protoporfirina IX. El pigmento es muy poco soluble en agua, debido a la existencia de 6 puentes intramoleculares de hidrógeno que se rompen por la exposición a la luz para dar origen a la formación de fotoisómeros polares que pueden ser excretados sin necesidad de metabolización. Dicha propiedad ha dado lugar a la aplicación de la fototerapia para el tratamiento de las ictericias del recién nacido.

La síntesis de la bilirrubina se produce en su mayor parte (80-85%) a partir de la *hemoglobina de los eritrocitos senescentes* captados por las células del sistema reticuloendotelial. La fracción restante puede derivar de la destrucción de *eritrocitos inmaduros* en la médula ósea y a partir del *citocromo P_{450}* y de otras *hemoproteínas* en las células hepáticas. En todos los casos, la molécula del *hem* es convertida en *biliverdina* por la *hemooxigenasa* microsómica presente en las células del hígado (parenquimatosas y de Kupffer) y otros tejidos como el bazo. En los mamíferos, la biliverdina es reducida a bilirrubina por la *biliverdina-reductasa* citosólica presente en el hígado, el bazo y el riñón (fig. 17-13).

El pigmento formado posee características lipofílicas; puede interactuar con las membranas biológicas y, en el feto, atravesar la placenta, lo que posibilita su metabolización por el hígado materno.

La bilirrubina es transportada en el plasma *unida* a la *albúmina*, que posee un sitio de alta afinidad y otros de afinidad menor. Los ácidos grasos pueden desplazar a la bilirrubina del sitio de alta afinidad, mientras que numerosas drogas pueden producir el desplazamiento del pigmento de los sitios secundarios de afinidad menor, y dejar un exceso de bilirrubina *libre* capaz de interactuar con las membranas, lo cual en el recién nacido implica un particular riesgo de citotoxicidad.

En condiciones fisiológicas, la bilirrubina se disocia de la albúmina antes de ser *captada* por los hepatocitos. La bilirrubina disociada o libre interactúa con proteínas transportadoras presentes en la membrana basolateral, de las cuales la denominada *bilitranslocasa*, de 37 kDa, es responsable de un transporte electrogénico, y otra, conocida como *proteína fijadora de aniones orgánicos*, de 54 kDa, cuya afinidad es dependiente del Cl^-, produce un transporte de tipo electroneutro. También se ha descrito otra proteína de 55 kDa, conocida como proteína *fijadora de bilirrubina/bromosulfoftaleína*, y es probable que las tres proteínas transportadoras mencionadas operen en paralelo para el transporte de aniones orgánicos.

En el hepatocito, la bilirrubina captada es fijada reversiblemente a proteínas citoplasmáticas, de las cuales la más importante es la *ligandina*, identificada como una de las isoenzimas de las glutatión-S-transferasas. Dicha fijación es importante para prevenir el reflujo del pigmento al plasma. Se han proporcionado evidencias de que la bilirrubina podría ser también transferida a través del hepatocito por difusión lateral o por interacción con membranas intracelulares. No obstante, el paso de mayor importancia es la transferencia a la membrana microsómica, donde opera el sistema de la *bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa* que cataliza la transferencia de ácido glucurónico desde el UDP-GlcUA a la bilirrubina. De tal forma se originan secuencialmente *monoglucurónido* y *diglucurónido* de bilirrubina, con predominio de este último (80%). La actividad de esta enzima aumenta después del nacimiento y alcanza los niveles del adulto a las 14 semanas de vida. Dicha actividad enzimática es influida por factores hormonales y nutricionales.

Los glucurónidos de bilirrubina son transportados hacia la membrana canalicular por difusión o por transporte vesicular estimulado por los ácidos biliares. La secreción canalicular se realiza en contra de un gradiente de concentración por un proceso mediado por el denominado *transportador de aniones orgánicos multiespecífico* dependiente de ATP. Este proceso es unidireccional y saturable, y es compartido por el glutatión, los leucotrienos y otros aniones orgánicos, pero no por los ácidos biliares monovalentes. La proteína transportadora tiene un peso molecular de 190 kDa, requiere ATP y pertenece a la familia de *proteínas de resistencia a múltiples drogas (MDR)* (véanse caps. 16 y

18). En la figura 17-14 están representadas las etapas descritas del transporte de la bilirrubina en el hepatocito.

En el intestino, la bilirrubina conjugada no es absorbida (como tampoco lo es en la vesícula biliar). Las bacterias colónicas degradan la bilirrubina conjugada a una serie de tetrapirroles incoloros denominados *urobilinógenos*. Estos compuestos pueden ser absorbidos en el intestino y retornar al hígado (circulación enterohepática), pero en circunstancias normales solamente lo hace una pequeña fracción que en su casi totalidad es reexcretada a la bilis. La mayor parte es excretada con las heces como *urobilinas* de color anaranjado, producto de la oxidación de los cromógenos. En condiciones patológicas, se produce una excreción aumentada de urobilinas en la orina, que confiere a ésta un tinte oscuro de intensidad variable.

A partir de una reacción de laboratorio muy difundida, se logra estimar a la bilirrubina no conjugada como de *reacción indirecta*, y a la conjugada, como de *reacción directa* por su distinta solubilidad. Cuando está aumentada la bilirrubina conjugada en el plasma, una parte de ella se une en forma covalente e irreversible a la albúmina, fracción denominada *bilirrubina delta*, y ocasiona una persistencia de niveles plasmáticos elevados de bilirrubina de reacción directa a pesar de la desaparición de la causa responsable. Ello se debe a que solamente la fracción libre del pigmento (conjugado o no) es la que puede ser filtrada por el riñón.

REGULACION DE LA SECRECION BILIAR

Son numerosas las hormonas capaces de influir en el flujo biliar, pero los mecanismos involucrados son insuficientemente conocidos. Los *estrógenos* son inhibidores de la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral, mientras que las *hormonas tiroideas* ejercen un efecto estimulador de la citada bomba. Como consecuencia, el flujo biliar es afectado debido a los mecanismos ligados a dicho sistema enzimático que están vinculados con la formación de la bilis.

Una de las hormonas de efectos reguladores más conocidos es el *glucagón*, que parece tener un efecto fisiológico de estimulación de la secreción biliar canalicular, ya que también aumenta el *clearance* del eritritol. El mecanismo parece derivar de la interacción del glucagón con su receptor de la membrana basolateral, lo cual origina un aumento del cAMP, reconocido mediador intracelular de los efectos metabólicos de esta hormona. El mecanismo estimulador de la coleresis producido por el glucagón requiere la integridad del sistema de los microtúbulos. El efecto del glucagón parece, a su vez, ser capaz de potenciar el efecto estimulador de la secreción biliar producido por la *vasopresina*, lo cual estaría ligado a un aumento del calcio intracelular, así como la estimulación de la exocitosis vesicular y de la contractilidad canalicular.

Experimentos en hígado aislado de rata parecen señalar al *VIP (péptido intestinal vasoactivo)* como un péptido con capacidad de estimular el flujo biliar por un mecanismo similar al del glucagón.

En los últimos años se han obtenido evidencias de que la secreción biliar está aumentada después del parto. Dicho efecto está ligado a la *prolactina*, debido a su acción estimuladora del cotransporte Na^+-taurocolato en la membrana basolateral de los hepatocitos.

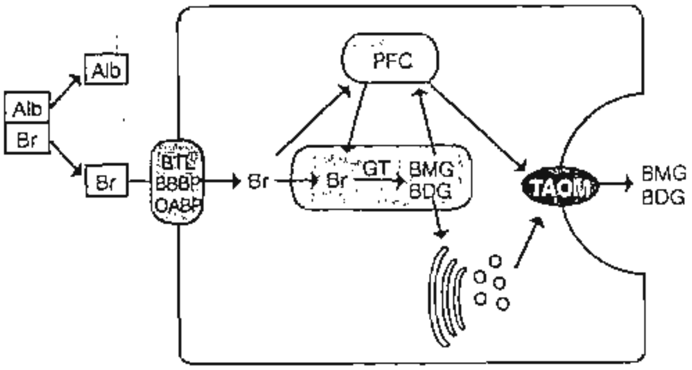


Fig. 17-14. Representación esquemática del transporte de bilirrubina en el hepatocito. La bilirrubina *(Br)* es disociada de la albúmina *(Alb)* y captada por el hepatocito utilizando distintas proteínas transportadoras localizadas en la membrana basolateral (*BTL*, bilitranslocasa; *BBBP*, proteína fijadora de bromosulfoftaleína/bilirrubina; *OABP*, proteína fijadora de aniones orgánicos). En el interior celular se fija a proteínas fijadoras citosólicas *(PFC)* y en el retículo endoplasmático es conjugada a monoglucurónido *(BMG)* y diglucurónido de bilirrubina *(BDG)* por una reacción catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa *(GT)*. Los glucurónidos pueden ser fijados a las proteínas citosólicas y alcanzar la membrana canalicular por difusión en el citosol, o en parte por transporte vesicular. La secreción al canalículo de los glucurónidos es mediada por el sistema transportador de aniones orgánicos multiespecífico *(TAOM)* localizado en la membrana canalicular y que es dependiente de ATP. (Tomada de González-Gallego, J. News Physiol. Sci. 10:35-42, 1995.)

En la mayoría de las especies, incluido el hombre, la secreción ductular de HCO_3^- y la formación de la bilis en los conductos es estimulada por la hormona gastrointestinal *secretina*. La coleresis ductular inducida por la secretina es mediada por el cAMP, pero los mecanismos de transporte intracelular involucrados son poco conocidos. Se ha comprobado que la *bombesina*, y particularmente el *VIP*, son capaces de estimular la secreción de HCO_3^- en conductos aislados de rata. El efecto estimulador del VIP en dicha preparación es de mayor importancia inclusive que el de la secretina. La *acetilcolina* puede inducir aumento del calcio intracelular en las células epiteliales biliares y estimular la secreción ductular (fig. 17-9).

Los efectos coleréticos del glucagón y el VIP a nivel canalicular y de la secretina, el VIP y la bombesina a nivel ductular pueden ser inhibidos por la *somatostatina*.

BIBLIOGRAFIA

Arias, I. M., Che, M., Gatmaitan, Z., Leveille, C., Nishida, T. and St. Pierre, M.: The biology of the bile canaliculus. Hepatology 17:318-329, 1993.

Azer, S. A. and Stacey, N. H.: Current concepts of hepatic uptake, intracellular transport and biliary secretion of bile acids: Physiological basis and pathophysiological changes in cholestatic liver dysfunction. J. Gastroenterol. Hepatol. 11:396-407, 1996.

Blitzer, B. L. and Boyer, J. L.: Cellular mechanisms of bile formation. Gastroenterology 82:346-357, 1982.

Boyer, J. L.: New concepts of mechanisms of hepatocyte bile formation. Physiol. Rev. 60:303-326, 1980.

Boyer, J. L., Graf, J. and Meier, P. J.: Hepatic transport systems regulating pH_i, cell volume, and bile secretion. Annu. Rev. Physiol. 54:415-438, 1992.

Boyer, J. L.: Bile duct epithelium: frontiers in transport physiology. Am. J. Physiol. 270:G1-G5, 1996.

Dallenbach, A. and Renner, E. L.: Colchicine does not inhibit secretin-induced choleresis in rats exhibiting hyperplasia of bile ductules: evidence against a pivotal role of exocytic vesicle insertion. J. Hepatol. 22:338-348, 1995.

18

Transporte hepático de compuestos endógenos y exógenos

Emilio A. Rodríguez Garay

www.el12cirujano.blogspot.com

El transporte de solutos desde el plasma a la bilis puede realizarse a través de los hepatocitos (vía *transcelular*) o de las uniones estrechas (vía *paracelular*). Las particulares características estructurales y la diversidad de los compuestos transportados revelan la gran complejidad de los mecanismos involucrados.

Consideraciones estructurales. Los *sinusoides* son el sitio de intercambio de sustancias entre la sangre y el intersticio por difusión. El espacio intersticial de Disse se encuentra separado de los canalículos por las *uniones estrechas*, las cuales solamente son permeables al agua y solutos pequeños.

Los hepatocitos son células poligonales cuya superficie está recubierta en su totalidad por la membrana celular, la cual presenta numerosas *microvellosidades*, claramente visibles por microscopia electrónica de células hepáticas aisladas (fig. 18-1). Cuando los hepatocitos han sido aislados en forma de pares acoplados, muestran el mismo aspecto, salvo que se mantienen unidos por sus extremos apicales (fig. 18-2).

Los hepatocitos presentan en su superficie tres áreas con diferentes características morfológicas y funcionales:

1) el área *sinusoidal*, en relación con los sinusoides, que representa un 37% de la superficie total;

2) el área *intercelular*, en relación con hepatocitos vecinos, que representa un 50% de la superficie total;

3) el área *canalicular*, que es la que conforma las paredes del canalículo biliar y cuya extensión es del 13% de la superficie total.

Las áreas sinusoidal e intercelular corresponden a la membrana basolateral, y la limitante de los canalículos, a la membrana canalicular o apical de dos o más hepatocitos adyacentes, que constituye el polo secretor biliar.

La existencia de fenestraciones del endotelio y la falta de membrana basal completa permiten que las microvellosidades de la zona sinusoidal se proyecten en la luz del sinusoide, y facilita el intercambio entre el plasma y el hepatocito (fig. 18-3). Por su parte, las microvellosidades de la membrana canalicular se proyectan en la luz del canalículo (fig. 18-4).

En el área intercelular, las microvellosidades son una extensión de las microvellosidades sinusoidales, pero también se encuentran en esta zona estructuras especializadas que permiten la *adherencia intercelular*, la *comunicación* entre hepatocitos y la conformación de una *barrera* que impide el acceso directo indiscriminado desde el plasma hacia el canalículo.

Entre estas estructuras se encuentran dos regiones que conforman los *complejos de unión* y que están dadas por una concentración de microfilamentos que rodean el cinturón de *desmosomas (zonula adherens)*, que permite la adherencia de las zonas de contacto, y por las *uniones estrechas (zonula occludens)*. Ambas zonas se encuentran vinculadas entre sí y con la red de *microfilamentos*.

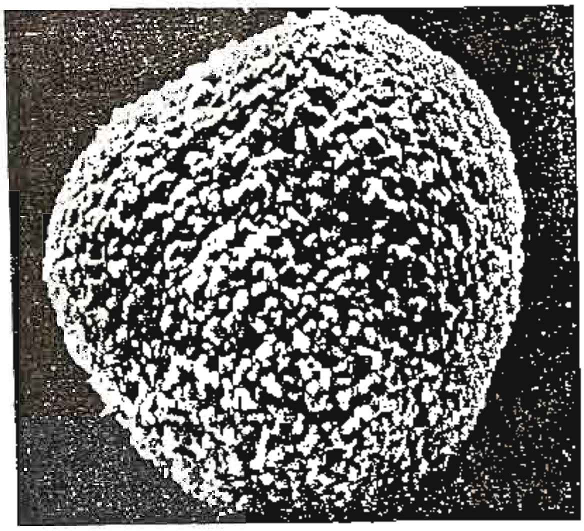


Fig. 18-1. Micrografía electrónica de un hepatocito aislado. 6000×. (Tomada de Goresky, C. A., en Javitt, N. B. (ed.): Liver and Biliary Tract Physiology I, V. 21. University Park Press, Baltimore, 1980, p. 70.)

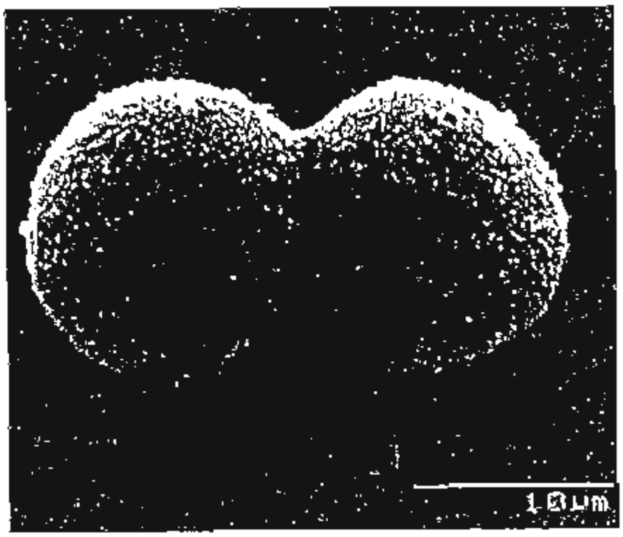


Fig 18-2. Micrografía electrónica de una dupla de hepatocitos acoplados. (Atención personal del Dr. M. G. Roma.)

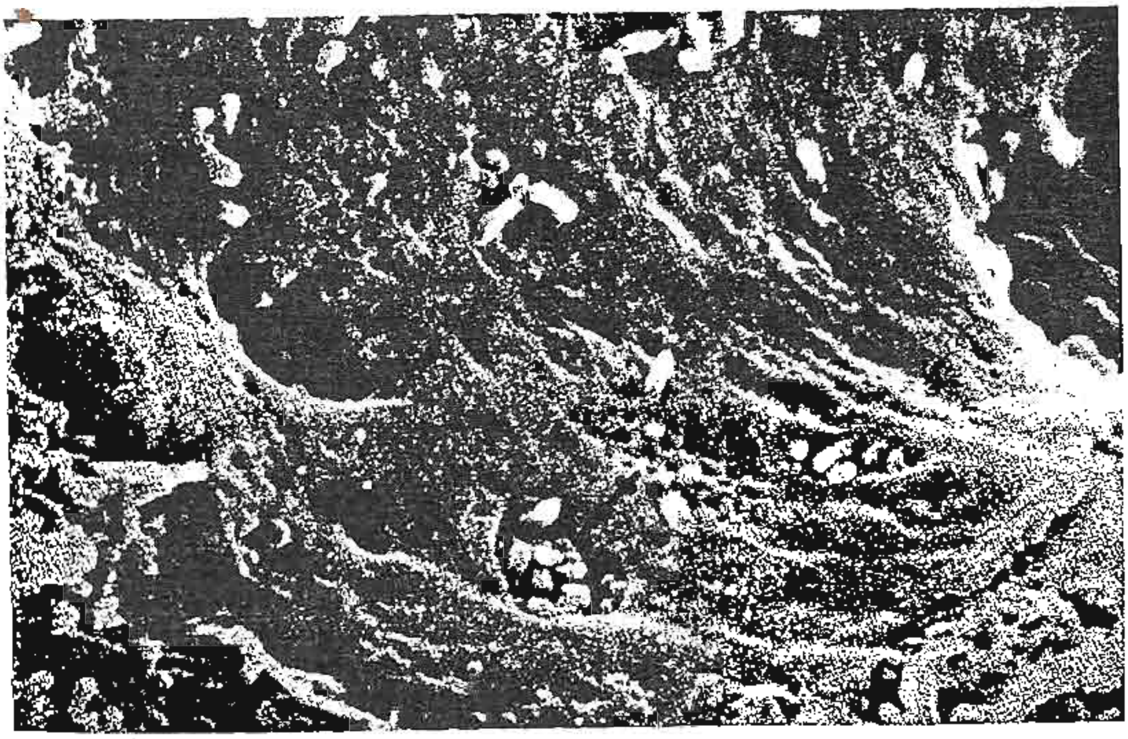


Fig. 18-3. Micrografía electrónica de la capa endotelial de un sinusoide.10.000×. Pueden observarse microvellosidades del hepatocito aflorando en la luz a través de fenestraciones endoteliales. (Tomada de Goresky, C. A., en Javitt, N. B. (ed.): Liver and Biliary Tract Physiology I, V. 21. University Park Press, Baltimore, 1980, p. 69.)

Las uniones estrechas entre hepatocitos les otorgan características funcionales similares a las de los epitelios *permeables*. Estas estructuras poseen grandes cantidades de por lo menos dos proteínas, ZO-1 y cingulina.

Por su parte, la *zonula adherens* también contiene cantidades elevadas de moléculas de adhesión celular y vinculina.

Las uniones estrechas ocupan una ubicación estratégica que les permiten separar, por una parte, el canalículo del espacio intercelular e intersticial, y por la otra, los dominios basolateral y canalicular de la membrana plasmática que determinan la polaridad celular. La disposición estructural de las uniones estrechas, que determina su permeabilidad, está dada por fibrillas o hileras de partículas entrecruzadas, cuyo número, orientación y espaciamiento permiten controlar el grado de resistencia (fig. 18-5).

Las *uniones comunicantes* o *en hendidura* son otro tipo de especialización de la membrana del área intercelular. A su nivel, el espacio intercelular es sumamente estrecho debido al acercamiento de las membranas de las células adyacentes. Cumplen el papel de *canales de comunicación* entre células, al originar zonas de menor resistencia para

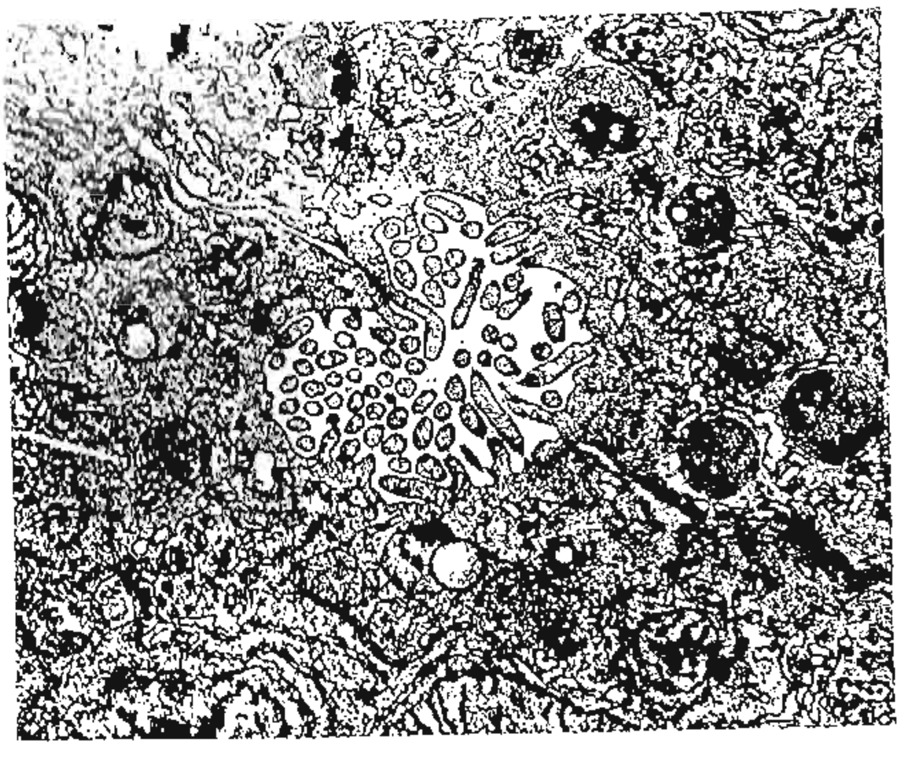


Fig. 18-4. Micrografía electrónica de un hígado de rata que muestra un canalículo biliar con microvellosidades. 29.880×. (Tomada de Reichen, J. y Paumgartner, G., en Javitt, N. B. (ed.): Liver and Biliary Tract Physiology I, V. 21. University Park Press, Baltimore, 1980, p. 105.)

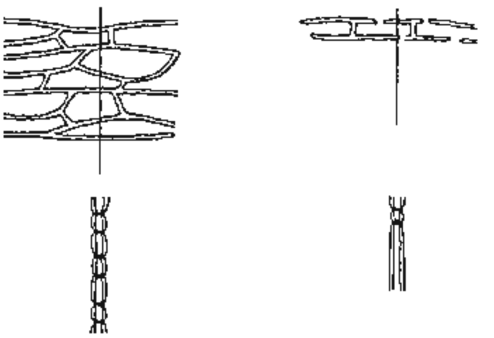


Fig. 18-5. Representación esquemática de uniones estrechas de distinta permeabilidad. La parte superior representa la disposición de la red de filamentos; la parte inferior, el aspecto de un corte transversal. *Izquierda:* epitelio hermético. *Derecha:* epitelio permeable. (Adaptada de Desmet, V. J., en Bianchi, L., Gerok, W. y Sickinger, K. (eds.): Liver and Bile. MTP Press Ltd., Lancaster, 1977, p. 12.)

la transferencia de iones y de metabolitos de bajo peso molecular (fig. 18-6).

El canalículo, por su parte, está rodeado por una zona de citoplasma denominada *ectoplasma canalicular,* en la cual se ubica el *citoesqueleto,* que comprende los *microfilamentos* contráctiles de actina y los *microtúbulos* rígidos de tubulina (fig. 18-7). Los microfilamentos son necesarios para mantener la integridad y función de las uniones estrechas. Los microtúbulos cumplen un importante papel en el transporte vesicular.

La membrana canalicular, sus microvellosidades, las uniones estrechas y el citoesqueleto, a los que se suman organoides intracelulares, constituyen en conjunto el *aparato secretor biliar,* esquematizado en la figura 18-8.

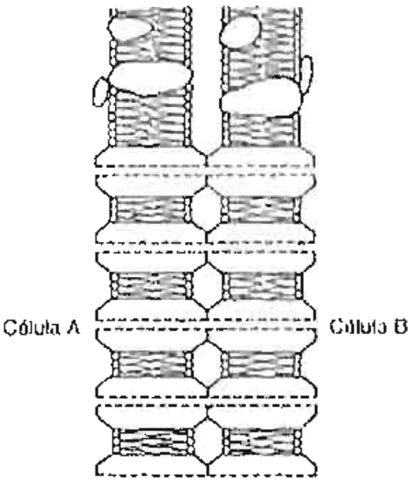


Fig. 18-6. Representación esquemática de un corte transversal de una unión comunicante. El esquema muestra cómo dos hepatocitos (*A* y *B*) presentan una disposición paralela de sus membranas dejando un estrecho espacio intercelular. En intervalos regulares aparecen uniones comunicantes formadas por conexiones entre las membranas adyacentes cuyo centro está ocupado por canales hidrofílicos muy delgados que establecen una comunicación intercelular. (Tomada de Desmet, V. J., en Bianchi, L., Gerok, W. y Sickinger, K. (eds.): Liver and Bile. MTP Press Ltd., Lancaster, 1977, p. 16.)

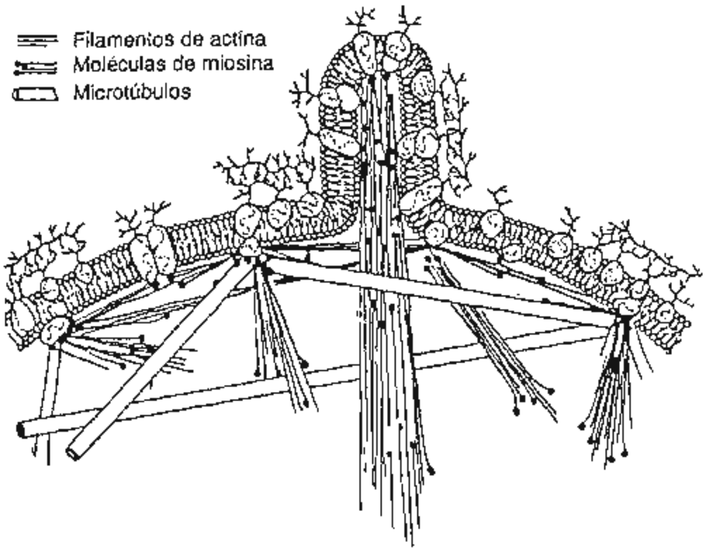


Fig. 18-7. Representación esquemática de la relación entre la membrana canalicular y los componentes del citoesqueleto. (Tomada de Popper, H., en Popper, H., Bianchi, L. y Reuter, W. (eds.): Membrane Alterations as Basis of Liver Injury. MTP Press Ltd., Lancaster, 1977; en la introducción.)

Composición y funciones de los componentes estructurales del hepatocito. Las membranas de los hepatocitos están constituidas, al igual que todas las membranas biológicas, por una bicapa *lipídica* con los extremos moleculares hidrofóbicos orientados hacia la parte central. Con este corazón lipídico se encuentran asimétricamente asociadas *proteínas* y *glicoproteínas.* La porción lipídica de las membranas parece actuar como un fluido capaz de permitir

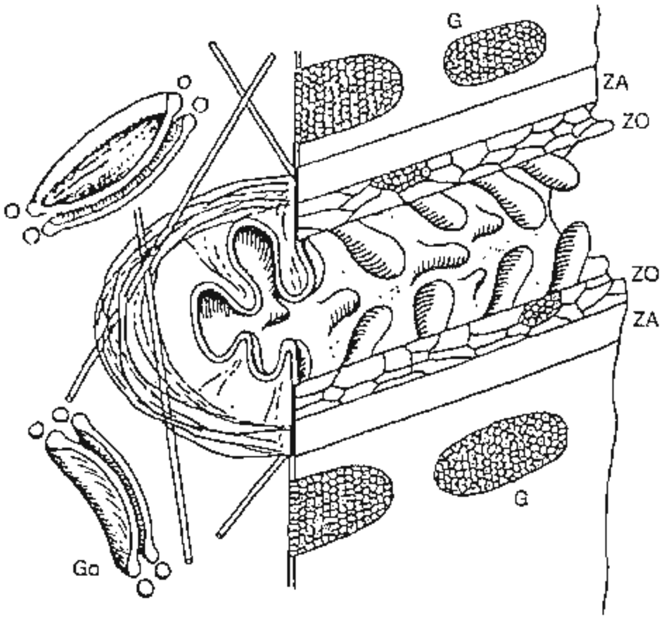


Fig. 18-8. Representación esquemática del aparato secretor biliar. La figura muestra el esquema de un canalículo seccionado longitudinalmente, con sus microvellosidades, la *zonula occludens* o *uniones estrechas (ZO)* y la *zonula adherens (ZA),* donde se insertan microfilamentos contráctiles. Los microfilamentos forman un tejido pericanalicular y también se insertan en la superficie interior de la membrana de las microvellosidades. Las uniones comunicantes *(G,* por *gap junctions)* están también incluidas en las uniones estrechas. En el citoplasma pericanalicular se observan microtúbulos y complejos de Golgi *(Go).* (Tomada de Desmet, V. J., en Bianchi, L., Gerok, W. y Sickinger, K. (eds.): Liver and Bile. MTP Press Ltd., Lancaster, 1977, p. 20.)

movimientos laterales de las proteínas asociadas a dicha porción. La composición lipídica de las membranas basolateral y canalicular presenta diferencias por el mayor contenido de colesterol y esfingomielina de esta última, que le confiere mayor viscosidad o rigidez.

En la membrana basolateral existen sistemas de transporte activo primarios, secundarios y terciarios, canales iónicos y receptores, que permiten mantener la composición iónica de los hepatocitos, facilitan la eliminación de sustancias de la sangre para ser utilizadas en el metabolismo intermedio o ser excretadas en la bilis, y posibilitan la transmisión de mensajes hormonales o de péptidos circulantes.

Los constituyentes de la membrana canalicular también comprenden sistemas transportadores, algunos dependientes del ATP y otros del Na^+, y numerosas ectoenzimas, como Ca^{2+},Mg^{2+}-ATPasa, γ-glutamiltranspeptidasa, leucinaaminopeptidasa, carboxipeptidasa, fosfatasa alcalina, etc. Las proteínas de la membrana canalicular sufren un rápido intercambio; se ha demostrado en la rata que aproximadamente el 2% de las proteínas integrales de la membrana se excreta diariamente con la bilis.

Transporte hepático transcelular desde el plasma a la bilis. La *polaridad* secretora de los hepatocitos, por la cual los solutos son vectorialmente transportados desde la membrana basolateral hacia la membrana canalicular, ha sido analizada en el capítulo 17.

La transferencia de compuestos circulantes desde el plasma al canalículo a través de las células hepáticas comprende varias etapas que se inician con la *captación* y finalizan con la *excreción biliar* de los distintos compuestos o de sus productos de *metabolización*.

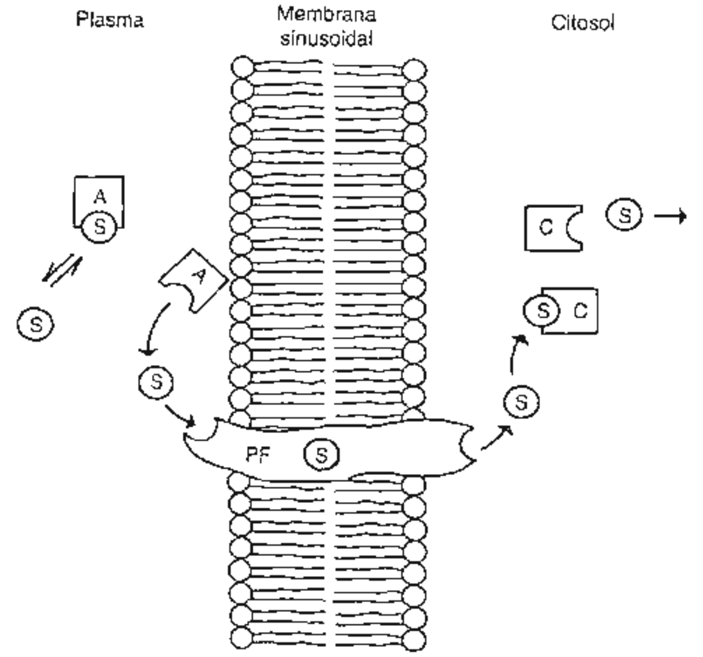


Fig. 18-9. Captación hepática de solutos *(S)* que circulan en el plasma unidos a la albúmina *(A)* formando un complejo AS en equilibrio con una fracción libre de S. La fracción libre de S es fijada por una proteína fijadora *(PF)* de la membrana sinusoidal. También podría producirse la disociación de S muy cerca de la superficie de la membrana o previa fijación del complejo a un receptor de ésta. De todas formas, es el S libre el que es translocado al interior celular, donde puede ser fijado por una proteína citoplasmática *(C)*. (Adaptada de Stremmel, W. Path. Res. Pract. 183:524-528,1988.)

1. *Captación hepática.* Muchos compuestos circulantes se encuentran en el plasma unidos a distintas proteínas plasmáticas, especialmente a la *albúmina,* aunque existen también proteínas transportadoras que son específicas para determinados solutos. El *complejo* formado se halla en equilibrio con una fracción pequeña del compuesto *libre.* La fracción libre es la que generalmente es reconocida por *proteínas fijadoras* o *receptores* localizados en la membrana basolateral de los hepatocitos. Por tanto, la fijación del compuesto libre al receptor de la membrana presupone la disociación del complejo circulante. También se han descrito receptores en la membrana capaces de reconocer el complejo, el cual luego podría disociarse y permitir la captación del soluto libre. En el citoplasma existen proteínas con propiedad de *fijar* distintos solutos en el interior celular, lo cual puede ser importante para impedir su reflujo al plasma (fig. 18-9).

Algunas macromoléculas son captadas por el hepatocito y para ello requieren un proceso de *endocitosis.*

Para la captación celular son importantes las *propiedades* del soluto (liposolubilidad, carga eléctrica, tamaño molecular), las diferencias de *potencial eléctrico* entre ambos lados de la membrana, las *concentraciones* extracelulares e intracelulares del soluto y la existencia de sistemas transportadores en la membrana, específicos o no. La importancia de la localización de la Na^+,K^+-ATPasa en la membrana basolateral ha sido analizada en el capítulo 17.

La captación de una sustancia por el hepatocito puede ser no concentrativa o concentrativa, por lo cual el gradiente de concentración puede ser o no favorable para la continuidad del proceso.

2. *Transporte intracelular.* En el interior celular, los solutos pueden ser transportados hacia la membrana canalicular con la intervención de distintos mecanismos, como la *difusión* en el citosol o la incorporación en *vesículas.* La *fijación* a proteínas citoplasmáticas es un paso de particular importancia para algunos compuestos, como se verá más adelante. Para algunas sustancias es necesaria la *biotransformación,* en la cual el compuesto original interactúa con un sistema enzimático y se origina un metabolito con distintas propiedades biológicas que permiten su excreción.

En el transporte intracelular de solutos reviste mucha importancia el papel de los organoides citoplasmáticos, como lisosomas, retículo endoplasmático y complejo de Golgi, y componentes del citoesqueleto, en particular los microtúbulos.

3. *Secreción canalicular y excreción biliar.* La translocación del soluto a través de la membrana canalicular y su excreción con la bilis es la culminación del transporte transcelular. En dicho proceso intervienen diversos factores determinantes:

a) la diferencia de *potencial eléctrico* entre el interior celular (–30 a –40 mV) y la luz canalicular (–5 mV);

b) el transporte vesicular, que implica el transporte por transcitosis vectorial de vesículas hacia la membrana canalicular, su fusión con la membrana y la descarga al canalículo por *exocitosis;*

c) la concentración *intracanalicular* del soluto y la formación en el canalículo de agregados moleculares o *micelas;*

d) la existencia de *sistemas transportadores específicos* o no en la membrana canalicular;

e) la *carga eléctrica* del soluto;

d) la *contractilidad canalicular* producida por los microfilamentos pericanaliculares de actina, los cuales están en estrecha relación con moléculas de miosina.

Transporte hepático paracelular. Las uniones estrechas le confieren al epitelio hepatocitario las características de *permeable* al agua y a solutos pequeños, que incluyen a la mayoría de los electrólitos del plasma. Su papel se analizó en este capítulo y también en el capítulo 17.

Difusión lateral. Algunos solutos, como el colesterol *de novo,* pueden ser rápidamente transportados al canalículo sin necesidad de su ingreso en la célula, incorporándose en la membrana y alcanzando el canalículo por difusión en el interior de ésta.

Sistemas de transporte hepatocelular. Para un mejor análisis de los sistemas involucrados es conveniente efectuar una separación entre los solutos *inorgánicos* y los *orgánicos.*

1. *Solutos inorgánicos.* Dentro de este grupo se encuentran *iones inorgánicos* y *metales.*

a) *Iones inorgánicos.* Los cationes predominantes en la bilis son Na^+ y K^+, y entre los aniones, Cl^- y HCO_3^-. La secreción de electrólitos en el canalículo biliar resulta principalmente de la *difusión pasiva paracelular.* Además, el HCO_3^- puede ser secretado al canalículo por contratransporte con Cl^- a nivel de la membrana canalicular y también, por dicho mecanismo, a través de la membrana apical de las células epiteliales de los conductos (véase cap. 17).

b) *Metales.* Algunos *metales* se fijan en el hepatocito a proteínas fijadoras, como la *metalotioneína* y la *hepatocupreína,* lo cual hace que su excreción biliar sea lenta y se produzca su acumulación intracelular.

La secreción biliar es la principal vía de eliminación del *cobre* y metales tóxicos, como *cadmio y mercurio.* Otros, como el *hierro* y el *cinc,* si bien son predominantemente eliminados por otros órganos, también pueden ser detectados en cantidades considerables en la bilis del hombre y otras especies.

La excreción biliar de hierro parece ser muy dependiente del flujo biliar, por lo menos en algunas especies. El cinc probablemente requiere glutatión para su excreción biliar, mientras que el cobre y el manganeso se excretan por mecanismos que no dependen del flujo biliar ni del glutatión, los cuales no son bien conocidos.

2. *Compuestos orgánicos.* Se han de considerar los sistemas de transporte hepático de *aniones orgánicos, cationes orgánicos, solutos neutros, lípidos, macromoléculas* y *xenobióticos.*

a) *Aniones orgánicos.* El transporte hepático de estos compuestos es uno de los más conocidos. Entre ellos se encuentran los *ácidos biliares* y la *bilirrubina,* normalmente secretados por el hígado y excretados con la bilis (véase cap. 17). También se ubican en este grupo los colorantes *colefílicos,* algunos de los cuales se utilizan para estudiar las etapas del transporte desde el plasma a la bilis. Pertenecen asimismo a este grupo los *opacificadores biliares,* cuyas propiedades son aprovechadas para estudios radiológicos. Los aniones orgánicos tienen en común el hecho de ser transportados por mecanismos saturables, con características de Tm (transporte máximo o máxima capacidad secretoria), y alcanzan en la bilis concentraciones considerablemente superiores a las plasmáticas. El hepatocito posee por lo menos dos sistemas transportadores de aniones orgánicos en la membrana basolateral: uno *específico* para las sales biliares, el cual es dependiente del Na^+ (véase cap. 17), y otro *multiespecífico que es independiente del* Na^+.

En la membrana canalicular también se han identificado proteínas transportadoras específicas para ácidos biliares (una dependiente de potencial y la otra de ATP; véase cap. 17), así como un sistema transportador de aniones orgánicos *multiespecífico,* que transporta glucurónidos de bilirrubina (especialmente diglucurónido), glutatión oxidado y reducido, conjugados de glutatión, leucotrienos, colorantes, etc., y que parece estar limitado para aniones orgánicos divalentes. Es un sistema activo que requiere ATP y que pertenece a la familia de las proteínas de resistencia a múltiples drogas (MDR), de un peso molecular de 190 kDa.

b) *Cationes orgánicos.* Los cationes orgánicos como la daunorrubicina y la adriamicina son transportados al canalículo por el sistema transportador de cationes orgánicos anticancerígenos dependiente de ATP, conocido como MDR1 y que también pertenece a la familia de MDR (véase Transporte de lípidos y xenobióticos).

c) *Compuestos neutros.* Entre los solutos no cargados se hallan *monosacáridos y esteroides;* entre estos últimos se encuentran hormonas esteroideas y glucósidos cardíacos. Los mecanismos que intervienen son poco conocidos.

d) *Lípidos.* Los lípidos de la bilis están representados esencialmente por *colesterol y fosfolípidos,* principalmente *fosfatidilcolina.*

La secreción biliar es la vía más importante para la eliminación del colesterol del organismo, principalmente en la forma no esterificada. El origen del colesterol de la bilis está en el colesterol sintetizado *de novo,* el preformado y el incorporado en lipoproteínas captadas por el hepatocito, sobre todo LDL y HDL.

Los fosfolípidos biliares también proceden de la síntesis en los hepatocitos, de reservas almacenadas, de membranas, en especial el retículo endoplasmático, y de la captación de lipoproteínas.

La relación colesterol:fosfolípidos en la bilis del hombre es de 0,3, y se encuentra allí bajo la forma de vesículas, micelas mixtas o paquetes laminares.

El colesterol y los ácidos grasos procedentes del plasma son fijados por las *proteínas fijadoras de ácidos grasos,* lo cual previene su reflujo al plasma.

Los lípidos son transportados en el hepatocito por *transporte vesicular,* para el cual el aparato de Golgi y los microtúbulos son de gran importancia. La secreción al canalículo biliar se realiza por *exocitosis.* Tanto el transporte intracelular como la secreción canalicular de los lípidos son parcialmente *dependientes de los ácidos biliares,* aunque estos últimos son transportados por distintos mecanismos (véase cap. 17). Además, se han obtenido evidencias de un transporte activo primario canalicular de fosfolípidos, dependiente de ATP, denominado MDR3, el cual también forma parte de la familia de MDR.

Los ácidos biliares secretados en el canalículo actúan por sus propiedades detergentes sobre sectores más fluidos de la membrana canalicular, lo cual produce la remoción de vesículas lipídicas que son excretadas con la bilis en forma de micelas mixtas (fig. 18-10). El tránsito intracelular de vesículas lipídicas permite asegurar el mantenimiento de la reparación de la membrana.

Además del flujo intracelular de lípidos hacia la membrana canalicular, el hepatocito controla el flujo discrimi-

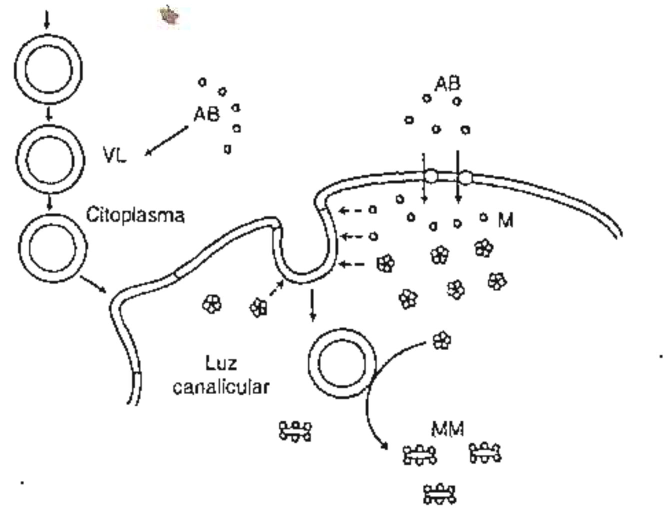


Fig. 18-10. Posible secuencia de los mecanismos involucrados en los efectos de los ácidos biliares sobre la secreción biliar de lípidos. *VL*, vesícula transportando lípidos hacia la membrana canalicular por un proceso estimulado por ácidos biliares *(AB)*. Los ácidos biliares en el canalículo producen la remoción de vesículas lipídicas de la membrana canalicular. Los lípidos en el canalículo se incorporan en micelas de los ácidos biliares *(M)* formando micelas mixtas *(MM)*. (Adaptada de Coleman, R. y Rahman, K. Biochem. Biophys. Acta 1125:113-133, 1992.)

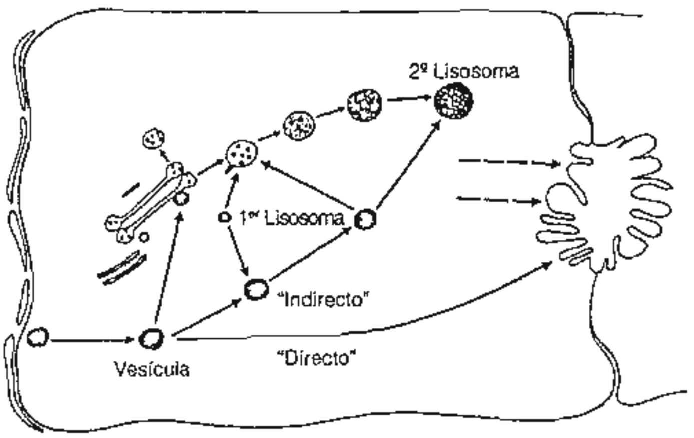


Fig. 18-11. Representación esquemática del transporte intracelular de proteínas en el hepatocito. En el transporte "directo", las vesículas alcanzan la membrana canalicular sin intervención de lisosomas; en la vía "indirecta", las vesículas se fusionan con los citados organoides y las proteínas sufren procesos de degradación por las enzimas lisosómicas. El transporte vesicular requiere la participación de los microtúbulos y la secreción al canalículo se realiza por fusión de la vesícula con la membrana canalicular y descarga al canalículo por exocitosis.

nado de colesterol y fosfolípidos hacia la membrana sinusoidal, cuyo destino es el de ser componentes de *lipoproteínas* secretadas al plasma.

c) *Macromoléculas*. Las *proteínas* de la bilis incluyen proteínas plasmáticas, sintetizadas en el hepatocito, y enzimas, particularmente enzimas lisosómicas y ectoenzimas de la membrana canalicular.

La captación de macromoléculas por el hepatocito requiere la presencia de *receptores* especializados en la membrana basolateral y captación por *endocitosis mediada por receptor* (por ejemplo, IgA) o por *endocitosis de fase fluida inespecífica* (por ejemplo, dextrano). El transporte de proteínas en el hepatocito se realiza por *transporte vesicular*, el que puede hacerse por vía *directa* por transcitosis hasta la membrana canalicular o por vía *indirecta* a través de los lisosomas (fig 18-11). En ambos casos la secreción canalicular se realiza por *exocitosis*. Las *sales biliares* estimulan la secreción biliar de proteínas, pero su mecanismo de acción no es totalmente conocido.

Tabla 18-1. Sistemas de transporte hepatocelular de solutos desde el plasma a la bilis

I. Solutos inorgánicos
  1. Iones
     Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-
  2. Metales
     Cobre, cadmio, mercurio, hierro, cinc, bromo, calcio, manganeso

II. Solutos orgánicos
  1. Aniones orgánicos
     Acidos biliares, pigmentos biliares, colorantes colefílicos
  2. Cationes orgánicos
     Daunorrubicina, adriamicina
  3. Solutos neutros
     Monosacáridos, esteroides
  4. Lípidos
     Fosfolípidos, colesterol
  5. Macromoléculas
     Proteínas plasmáticas, dextrano
  6. Xenobióticos
     Alcaloides, antibióticos, insecticidas, carcinógenos, agentes tóxicos, etcétera

f) *Xenobióticos*. El transporte de xenobióticos desde el plasma a la bilis se realiza en forma vectorial o unidireccional a través de los hepatocitos, desde la membrana basolateral a la apical. Dada la gran variedad de sustancias exógenas que pueden ser transportadas, los mecanismos intervinientes son también muy variados. Los xenobióticos lipofílicos son captados por *difusión pasiva*. Otros son transportados por proteínas captadas por *endocitosis;* algunos xenobióticos, como los insecticidas clorados, son transportados por lipoproteínas. Muchas drogas son captadas por sistemas transportadores de compuestos endógenos, algunos de los cuales son dependientes del Na^+.

El transporte intracelular involucra en muchos casos la participación de proteínas citosólicas, como las *ligandinas* (miembros del sistema de las glutatión-S-transferasas), capaces de fijar penicilina, tetraciclinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.; las *proteínas fijadoras de ácidos grasos*, que fijan carcinógenos, pesticidas, etc.; y la *3α-hidroxiesteroide-deshidrogenasa*, con capacidad de fijar hidrocarburos aromáticos.

La secreción canalicular de muchos xenobióticos es mediada por el sistema *MDR1* dependiente de ATP, otro miembro de la familia de MDR perteneciente a una clase de proteínas de transporte vectorial denominadas *glicoproteínas P*. Entre los compuestos cuyo transporte es mediado por esta proteína se encuentran alcaloides, antibióticos y agentes anticancerígenos. En la tabla 18-1 se resumen los distintos sistemas de transporte hepático que se han descrito.

Modelos experimentales utilizados para el estudio de los mecanismos de transporte hepático. La diversidad de las sustancias transportadas hace que también sean numerosos y variados los modelos experimentales utilizados, algunos de los cuales son modelos *in vivo* y otros *in vitro*. También existe heterogeneidad en las especies animales empleadas, por lo cual resulta muy difícil extrapolar al hombre muchos de los resultados obtenidos.

a) *Estudios in vivo*. Estos estudios, realizados en el animal entero, también pueden ser efectuados en algunos casos en el hombre. Entre aquellos pasibles de ser aplicados en el hombre se encuentra el análisis de la cinética de *desaparición plasmática* en el tiempo de un colorante introducido en la circulación por inyección única intravenosa. Uno de los colorantes más utilizados ha sido la *bromosulfoftaleína (BSF)*, cuya desaparición del plasma en el tiempo se debe esencialmente a su captación y transporte por el hígado. La cinética de desaparición plasmática de la BSF se ajusta a un decaimiento biexponencial de las concentraciones plasmáticas del colorante, con un componente rápido (K_1) y otro lento (K_2) (fig. 18-12).

El componente de desaparición rápida indica la *captación* por el hígado, y el componente lento, su *excreción* a la bilis.

Mediante la aplicación de un modelo simple de dos compartimientos (plasma e hígado) y una salida abierta (pérdida por flujo biliar) (fig. 18-13), se pueden estimar las velocidades de transferencia desde el plasma a los hepatocitos, de su salida al plasma y desde los hepatocitos a los canalículos biliares. Una de las principales objeciones respecto de este modelo es que las concentraciones plasmáticas no son las mismas que las concentraciones existentes a lo largo de los sinusoides.

Otros modelos animales consisten en instalar una *fístula biliar* introduciendo un catéter coledociano para la recolección de la bilis. Algunos estudios pueden efectuarse en individuos colecistectomizados en los que se ha instalado transitoriamente un tubo en T en el colédoco. El principal inconveniente de este modelo es la *interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares*, las cuales son los solutos más importantes para producir la secreción de bilis (véase cap. 17). El inconveniente puede ser subsanado en parte manteniendo, en el animal en estudio, una infusión intravenosa continua de una sal biliar exógena.

La *infusión intravenosa* continua de un compuesto, en animales con fístula biliar, permite estudiar la capacidad secretora máxima para ese compuesto (Tm).

A pesar de las objeciones expuestas, los procedimientos mencionados pueden informar sobre la *excreción* de un compuesto y posibilitar el análisis de posibles metabolitos resultantes de su *biotransformación* en el hígado.

b) *Estudios in vitro*. Uno de los modelos más difundidos es la *perfusión de hígado aislado*. En esta preparación el hígado es extraído del animal y colocado en una cámara termostatizada, donde el flujo del medio de perfusión puede ser fijado mediante una bomba peristáltica y donde es posible controlar su oxigenación. En dichas condiciones el hígado puede funcionar varias horas y produce bilis, por lo cual resulta apropiado para estudiar el transporte de un compuesto sin interferencia de factores nerviosos, hormonales o hemodinámicos.

Otro de los modelos muy utilizados es la suspensión de *hepatocitos aislados*, obtenidos por disgregación del parénquima hepático mediante la perfusión con colagenasa a través de la vena porta. Las células recogidas presentan muy buenas condiciones de funcionamiento y permiten estudiar el transporte y la metabolización de compuestos incorporados en el medio de incubación y la influencia de modificaciones introducidas en la composición de este medio. El principal inconveniente de este preparado es la pérdida de la *polaridad* de los hepatocitos, lo cual impide reconocer si los fenómenos se producen en la membrana basolateral o en la apical. El *cultivo* de hepatocitos *agrupados* en colgajos celulares y el examen por *cinefotomicrografía* con contraste de fase han permitido comprobar que en tales condiciones los hepatocitos tienen preservada su integridad y que se mantiene la actividad contráctil del canalículo biliar (fig. 18-14). En los últimos años se ha introducido la preparación de *duplas de hepatocitos acoplados* que mantienen la integridad del canalículo y la polaridad celular (fig. 18-2). Esto permitió el acceso directo al canalículo y estudiar gradientes iónicos y potenciales eléctricos por microtécnicas, lo que ha sido de extremo valor para comprender los mecanismos de transporte en el hepatocito. También se han podido caracterizar sistemas de transporte

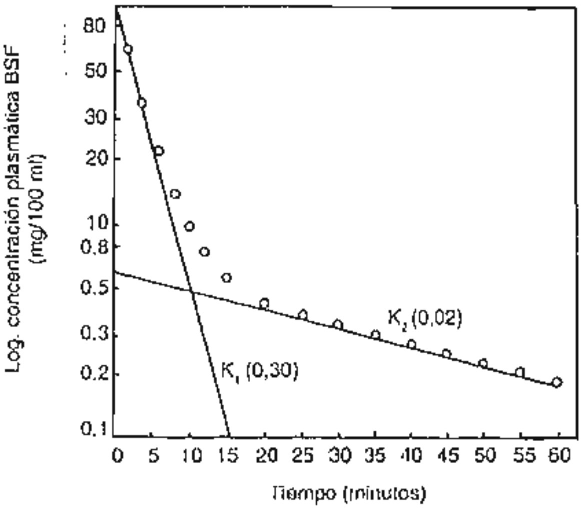


Fig. 18-12. Gráfico semilogarítmico de la desaparición plasmática de la bromosulfoftaleína en el perro. Después de la inyección única intravenosa del colorante, se obtienen muestras de sangre a distintos intervalos de tiempo. El decaimiento de las concentraciones en el tiempo se ajusta a dos rectas de distinta pendiente: una de decaimiento rápido (K_1) indicativa de la captación hepática y otra de decaimiento lento (K_2) correspondiente a la excreción biliar. (Adaptada de Barber-Riley, G. y col. Clin. Sci. 20:149-159, 1961.)

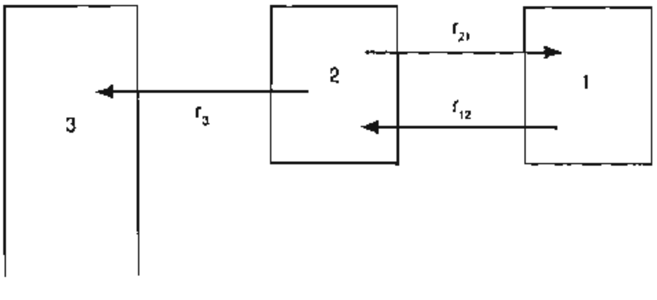


Fig. 18-13. Aplicación de la cinética de desaparición plasmática de bromosulfoftaleína para el análisis del transporte hepático. El gráfico representa esquemáticamente un modelo de dos compartimientos: plasma *(1)* e hígado *(2)*, con una salida abierta *(3)* correspondiente a la excreción biliar. El modelo permite calcular las velocidades de transferencia del colorante del plasma al hepatocito (r_{12}), del egreso sinusoidal (r_{21}) y de la transferencia al canalículo biliar (r_3). (Adaptada de Richards, T. G., en Taylor, W. (ed.): The Biliary System. Oxford, 1965, p. 567-578.)

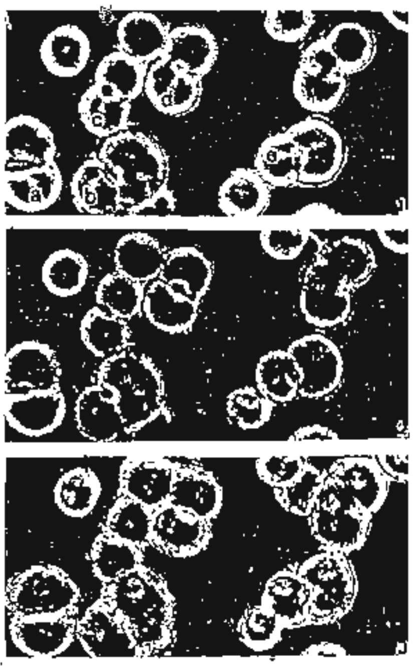


Fig. 18-14. Cinemicrografía por contraste de fase de grupos de hepatocitos aislados de rata, que permite visualizar la contractilidad canalicular. 600×. En la figura superior están señalados con letras cinco grupos de hepatocitos con canalículos biliares abiertos; en la figura central, en los señalados con *a*, *b* y *c*, sus canalículos se están ocluyendo; en la figura inferior, en *a*, *b* y *c*, los canalículos están cerrados, mientras que en *d* y e se están ocluyendo. (Tomada de Oshio, C. y Phillips, M. J. Science 212:1041-1042, 1981.)

en preparaciones de *membranas aisladas* (*basolateral* y *canalicular*), en algunos casos también obtenidas del hígado humano. En los últimos años ha cobrado creciente interés la aplicación de preparaciones de *segmentos de conductos intrabiliares* (también obtenidos en determinados casos del hígado humano) y de *colangiocitos* aislados, que han permitido profundizar el conocimiento de los acontecimientos ductulares.

Tabla 18-2. Modelos experimentales para el estudio del transporte y la metabolización de compuestos endógenos y exógenos en el hígado

I. Modelos *in vivo*
   a) Animal entero sin fístula biliar
   b) Animal entero con fístula biliar
   c) Animal entero con fístula biliar e infusión de sales biliares

II. Modelos *in vitro*
   a) Hígado aislado y perfundido con recirculación del medio de perfusión (circuito cerrado)
   b) Hígado aislado y perfundido sin recirculación del medio de perfusión (circuito abierto)
   c) Suspensión fresca de hepatocitos aislados
   d) Cultivo de hepatocitos aislados en colgajos
   e) Duplas de hepatocitos acoplados
   f) Segmentos de conductos hepáticos aislados
   g) Colangiocitos aislados
   h) Homogeneizados y cortes de tejido hepático
   i) Separación de fracciones subcelulares
   j) Preparaciones de membranas aisladas

Los *homogeneizados* hepáticos y la obtención de fracciones *subcelulares* han sido y continúan siendo de valor para estudios metabólicos.

En la tabla 18-2 se resumen los modelos experimentales que han sido descritos.

BIBLIOGRAFIA

Anwer, M. S., Berk, P. D., Suchy, F. J. and Wolkoff, A. W.: Characterization of membrane transport mechanisms: a summary of the 1991 AASLD single topic conference. Hepatology 15:1179-1193, 1992.

Arias, I. M., Jakobi, W. B., Popper, H., Schachter, D. and Shafritz, D. A. (eds.): The Liver. Biology and Pathobiology, 2nd ed. Raven Press, New York, 1988.

Barber-Riley, G., Goettzee, A. E., Richards, T. G. and Thomson, J. Y.: The transfer of bromsulphthalein from the plasma to the bile in man. Clin. Sci. 20:149-159, 1961.

Coleman, R. and Rahman, K.: Lipid flow in bile formation. Biochem. Biophys. Acta 1125:113-133, 1992.

Desmet, V. J.: Anatomy I: hepatocyte-canaliculus. In Bianchi, L., Gerok, W and Sickinger, K. (eds.): Liver and Bile. MTP Press Limited, Lancaster, 1977.

Dijkstra, M., Kuipers, F., Smit, E. P., Havinga, R. and Vonk, R. J.: The role of glutathione in bile secretion of endogenous trace elements in rats. J. Lab. Clin. Med. 121:751-758, 1993.

Erlinger, S.: New insights into the mechanisms of hepatic transport and bile secretion. J. Gastroenterol. Hepatol. 11:575-579, 1996.

Forker, E. L. and Luxon, B.: Hepatic transport kinetics and plasma disappearance curves: distributed modeling versus conventional approach. Am. J. Physiol. 235:E648-E660, 1978.

Hardison, W. G. M.: Hepatocellular tight junctions. Role of canalicular permeability in hepatobiliary transport. In Tavoloni, N. and Berk, P. D. (eds.): Hepatic Transport and Bile Secretion: Physiology and Pathophysiology. Raven Press, New York, 1993.

Goresky, C. A.: Uptake in the liver: the nature of the process. In Javitt, N. B. (ed.): Liver and Biliary Tract Physiology I, V. 21. University Park Press, Baltimore, 1980.

Jones, A. L., Schmucker, D. L., Renston, R. H. and Murakami, T.: The architecture of bile secretion. A morphological perspective of physiology. Dig. Dis. Sci. 25:609-629, 1980.

Landmann, L.: Cholestasis-induced alterations of the trans- and paracellular pathways in rat hepatocytes. Histochemistry 103:3-9, 1995.

LeBlanc, G. A.: Hepatic vectorial transport of xenobiotics. Chem. Biol. Inter. 90:101-120, 1994.

Oshio, C. and Phillips, M. J.: Contractility of bile canaliculi: implications for liver function. Science 212:1041-1042, 1981.

Popper, H. In Popper, H., Bianchi, L. and Reutter, W. (eds.): Membrane as Basis of Liver Injury. MTP Press Limited, Lancaster, 1977.

Reichen, J. and Paumgartner, G.: Excretory function of the liver. In Javitt, N. B. (ed.): Liver and Biliary Tract Physiology I, V. 21, University Park Press, Baltimore, 1980.

Richards, T. G.: The plasma concentration of bromosulphthalein (BSP) after single intravenous injection in normal and abnormal human subjects. In Taylor, W. (ed.): The Biliary System. Blackwell, Oxford, 1965.

Robins, S. J., Fasulo, J. M., Collins, M. A. and Patton, G. M.: Evidence for separate pathways of transport of newly synthesized and preformed cholesterol into bile. J. Biol. Chem. 260:6511-6513,1985.

Sathirakul, K., Suzuki, H., Yamada, T., Hanano, M. and Sugiyama, Y.: Multiple transport systems for organic anions across the bile canalicular membrane. J. Pharmacol. Exper. Ther. 268:65-73, 1994.

Stremmel, W.: What's new in the hepatocellular uptake of bilirubin and fatty acids? Path. Res. Pract. 183:524-528, 1988.

Sugawara, N., Sato, M., Yuasa, M. and Sugawara, Ch.: Biliary excretion of copper, metallothionein, and glutathione into Long-Evans Cinnamon rats: a convincing animal model for Wilson disease. Biochem. Molec. Med. 55: 38-42, 1995.

Yamazaki, M., Suzuki, H. and Sugiyama, Y.: Recent advances in carrier-mediated hepatic uptake and biliary excretion of xenobiotics. Pharm. Res. 13:497-513, 1996.

19

Hormonas y péptidos gastrointestinales

Emilio A. Rodríguez Garay

www.el12cirujano.blogspot.com

A principios de siglo, concretamente en el año 1902, Bayliss y Starling descubrieron que los extractos ácidos de la mucosa del intestino delgado proximal contenían una sustancia que, al ser inyectada en la circulación, estimulaba la secreción pancreática. El principio activo del extracto fue denominado *secretina.*

Dicho descubrimiento sugirió la existencia de mensajeros químicos entre distintos órganos, que recibieron el nombre de *hormonas.*

Posteriormente se comprobó la presencia en el tracto gastrointestinal de numerosos *péptidos*, algunos de los cuales pudieron ser aislados e identificados como hormonas y otros considerados solamente como "candidatos" a hormonas.

La introducción de técnicas inmunorreactivas permitió localizar las células donde se producen o almacenan dichos péptidos. De este modo se comprobó que distintos péptidos y hormonas gastrointestinales no se encuentran confinados en el tracto gastrointestinal, sino que también están presentes en otros sitios, como el *páncreas* y el *sistema nervioso central.*

Origen celular de las hormonas y los péptidos gastrointestinales. Estos compuestos pueden tener su origen en *células neuronales* o en *células endocrinas*. Inicialmente, fueron descritos como productos de las células *endocrinas claras* que contienen gránulos, las cuales están dispuestas en el tracto gastrointestinal con una distribución difusa. Además se pudo observar la presencia de gránulos en terminaciones nerviosas de la pared gastrointestinal denominadas *no adrenérgicas-no colinérgicas* (véase cap. 13), para diferenciarlas de las fibras eferentes del sistema nervioso autónomo. Sus neuronas contienen gránulos en forma similar a las células hipotalámicas de los núcleos supraóptico y paraventricular conocidas como células *peptidérgicas.* En las células neuronales del tracto gastrointestinal, los gránulos son liberados del cuerpo celular y transportados a través del axón, para acumularse en la parte terminal de esta estructura y ser luego liberados; es decir, se comportan como *neurotransmisores.*

Las células endocrinas gastrointestinales recibieron la denominación de células APUD, siglas que significan que *captan* y *descarboxilan precursores de aminas,* y representan el denominado *sistema neuroendocrino difuso.* Dichas células poseen diversas características que les son comunes:

a) pueden tener su origen embrionario en la *cresta neural* y luego, por migración, infiltrar simultáneamente el tracto digestivo y el páncreas;

b) tienen una forma *triangular* o *piramidal,* con un núcleo central y citoplasma claro con granulaciones; su extremo apical, recubierto de microvellosidades, se encuentra frecuentemente en contacto con la luz gastrointestinal, aunque en los períodos secretorios los gránulos se ubican cerca de la *membrana basal;*

c) al igual que otras células endocrinas, poseen capacidad para captar precursores *aminados* y descarboxilarlos por su actividad de *descarboxilasa;*

d) su producto de secreción puede ser liberado a la circulación (acción *endocrina*), o bien actuar localmente o en zonas vecinas (acción *autocrina* o *paracrina*), o descargarse en un espacio sináptico (acción *neurocrina* o *neuroendocrina*).

Caracterización de los péptidos gastrointestinales. Las hormonas y los péptidos gastrointestinales son habitualmente péptidos de peso molecular relativamente pequeño (generalmente tienen menos de 30-35 aminoácidos); funcionan como *agonistas* que interactúan con *receptores* de la superficie celular de una o varias células efectoras y pueden ser aislados por lo menos de un tejido gastrointestinal.

Los receptores de los péptidos gastrointestinales pertenecen a la familia de los receptores *acoplados a proteínas G.* Los *antagonistas de los receptores* tienen la propiedad de ocupar el receptor de la célula efectora sin producir efectos biológicos; por tanto, pueden bloquear la acción de todos los agonistas que interactúan con el receptor. En la tabla 19-1 se exponen los péptidos gastrointestinales para los cuales existen antagonistas de receptores que son conocidos y que permiten que puedan ser agrupados. Hay, sin embargo, distintos péptidos gastrointestinales para los cuales no existen antagonistas de receptores conocidos, como el *enteroglucagón,* la *glicentina,* el *péptido inhibidor gástrico (GIP),* la *motilina,* la *neurotensina,* la *oxintomodulina,* el *polipéptido pancreático (PP),* la *pancreastatina* y el *péptido YY (PYY).*

Los antagonistas de los receptores se han mostrado muy útiles no solamente para clasificar los receptores de los péptidos gastrointestinales, sino también para dilucidar aspectos de la compleja regulación que ejercen estos últimos sobre la función gastrointestinal. Además, tienen un interés terapéutico potencial.

La capacidad de un antagonista para interactuar con un receptor determinado puede ser evaluada midiendo la capacidad que posee para *inhibir* la *fijación* de un agonista marcado con un isótopo radiactivo. La concentración de antagonista capaz de inhibir el 50% de la fijación del ago-

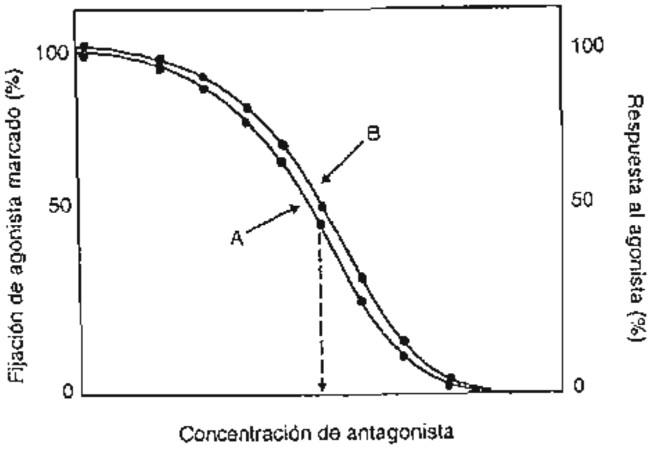


Fig. 19-1. Capacidad de un antagonista para inhibir la fijación de un agonista marcado con un isótopo radiactivo a su receptor *(A)* y para inhibir la acción del agonista sobre la función de un efector *(B)*. La flecha entrecortada señala la concentración de antagonista que produce un 50% de inhibición, indicativa de la afinidad del antagonista por el receptor. (Adaptada de Presti, M. E. y Gardner, J. D. Am. J. Physiol. 264:G399-G406, 1993.)

nista señala la *afinidad* del antagonista por el receptor (fig. 19-1). Los estudios de fijación no distinguen entre agonista y antagonista, por lo cual deben ser acompañados de estudios de inhibición de la actividad biológica, como lo muestra la figura indicada.

PEPTIDOS GASTROINTESTINALES Y MECANISMOS DE ACCION

Hasta el momento se han descrito y caracterizado más de 40 moléculas polipeptídicas en el tracto gastrointestinal de los mamíferos, que actúan como factores de crecimiento o como mensajeros endocrinos, paracrinos, neurocrinos y autocrinos. De acuerdo con su origen en cuanto a familias genéticas potenciales y analogías estructurales, se los ha podido dividir en *familias de péptidos*, aunque existen péptidos que no han sido aún relacionados. En general, todos los péptidos gastrointestinales están compuestos por una sola cadena peptídica, y se originan a partir de un *precursor* (prohormona) que sufre fragmentaciones sucesivas que pueden dar lugar a distintos péptidos, algunos de los cuales difieren solamente en la longitud de la cadena de aminoácidos terminales; esto último es lo que determina la existencia de las familias de péptidos. La presencia de enzimas capaces de actuar sobre la prohormona parece ser una propiedad común de las células que contienen gránulos.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CCK	Colecistocinina
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
ET	Endotelina
G	Gastrina
GIP	Péptido inhibidor gástrico
GLP	Péptido similar al glucagón
GRP	Péptido liberador de gastrina
GRPP	Polipéptido pancreático relacionado con la glicentina
NPY	Neuropéptido Y
PACAP	Polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria
PP	Polipéptido pancreático
PYY	Péptido YY
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

1. Familia de la gastrina (G)-colecistocinina (CCK). También pertenece a esta familia la *ceruleína*, que tiene en común la secuencia de los cinco aminoácidos terminales, fracción responsable de los efectos biológicos. Esta familia de péptidos posee receptores localizados en la *mucosa gástrica*, la *musculatura lisa del estómago* y de la *vesícula biliar*, los *ácinos pancreáticos* y el *cerebro*. Los receptores de esta familia han sido divididos en dos subtipos: *CCK-A* y *CCK-B/gastrina*.

Gastrina (G). Esta hormona es producida por las células G localizadas predominantemente en la zona *antropilórica* del estómago, decreciendo en sentido distal. También se encuentra en el *cerebro* y en las células D del *páncreas*.

Se han descrito varias formas moleculares de esta hormona, de acuerdo con el número de aminoácidos. La forma más frecuente presente en la mucosa pilórica (más del 90%) es un heptadecapéptido (G-17) conocido como *gastrina pequeña*, mientras que la predominante en el duodeno y en la circulación posee el doble de aminoácidos (G-34) y se denomina *gastrina grande*. Hay una tercera forma, capaz, al igual que las anteriores, de estimular la secreción ácida del estómago, y es la G-14 o *minigastrina*. La vida media de la G-17 circulante es de solamente 3 a 5 minutos, mientras que la de G-34 es algo mayor (entre 9 y 15 minutos). La desaparición rápida de la circulación se debe a la metabolización en el riñón, el hígado y otros tejidos.

Los principales efectos biológicos de la gastrina son de *estimulación* de la secreción *ácida gástrica* (véase cap. 14), de la secreción de *agua* y *electrólitos* en el intestino delgado, de la secreción *enzimática* y de *agua* y *electrólitos* en el páncreas exocrino y de la *musculatura lisa* y la *motilidad* del tracto gastrointestinal. Además, tiene una *acción trófica* sobre el tracto gastrointestinal. Recientes estudios han permitido comprobar que tanto la gastrina como su homólogo sintético, la pentagastrina, estimulan particularmente la proliferación tisular en el fondo gástrico y en el duodeno proximal.

Colecistocinina (CCK). Esta hormona se encuentra en las células endocrinas I de las partes altas del *intestino delgado*, principalmente del duodeno y del yeyuno proximal. También se la ha localizado en vesículas sinápticas de terminales nerviosos del *cerebro*, en forma similar a la de un neurotransmisor.

Se han aislado distintas formas moleculares, que, al igual que en el caso de otras hormonas, difieren en su tamaño. Las más frecuentes en el hombre y en distintas especies animales son la CCK-8 y la CCK-33. También se ha purificado y caracterizado en el hombre y en otras especies una CCK-58, que parecería ser la forma almacenada más importante tanto en el intestino como en el cerebro, y una de las formas predominantes en el plasma en el estado posprandial.

La vida media de la CCK es de algo más de 2 minutos, lo cual se debe a su metabolización en el riñón y en otros tejidos.

Los efectos biológicos más importantes son la *estimulación* de la secreción de enzimas pancreáticas (véase cap. 14), la *contracción* de la musculatura lisa de la vesícula biliar acompañada de la *relajación* del esfínter de Oddi (véase cap. 16), la *estimulación* de la motilidad intestinal con acortamiento del tiempo de tránsito, la *potenciación* de los efectos de la secretina (véase cap. 14), la producción de efectos *tróficos* sobre las células de los ácinos y conductos excretores pancreáticos, la *inhibición* de la evacuación gástrica (véase cap. 13) y de la secreción ácida gástrica (véase cap. 14) y la supresión de la ingestión de alimentos, actuando como *señal de saciedad* (véase cap. 12). Otros efectos descritos incluyen la estimulación de la liberación de *insulina* y de varios *péptidos gastrointestinales*.

Los mecanismos celulares involucrados en la liberación de CCK de las células endocrinas intestinales sugieren su regulación por canales de K+ sensibles a ATP. La inhibición de dichos canales despolariza la membrana y produce un aumento del Ca^{2+} citosólico, lo cual estimula la liberación de CCK. Por otra parte, la interacción de la CCK con el receptor provoca el aumento de IP_3 mediado por la fosfolipasa C, lo cual produce liberación de Ca^{2+} intracelular, generación de óxido nítrico, activación de la guanilato-ciclasa y formación de cGMP (fig. 19-2).

2. **Familia de la secretina-péptido intestinal vasoactivo (VIP).** También comprende otros péptidos estructuralmente relacionados como el *péptido inhibidor gástrico (GIP)*, el *polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP)* (véase cap. 14), la *hormona liberadora de la hormona de crecimiento*, etc. Los receptores de este grupo de péptidos se clasifican de acuerdo con su mayor afinidad en *receptores que prefieren VIP* y *receptores que prefieren secretina*.

Secretina. Esta hormona se localiza en las células endocrinas S de las partes altas del *intestino delgado*, particularmente en el duodeno y el yeyuno, y está constituida por 27 aminoácidos. La vida media, al igual que la de otras hormonas, es sumamente corta (2 a 4 minutos) debido a su metabolización en el riñón y en otros tejidos.

Los efectos biológicos de la secretina son mediados por el cAMP; los más importantes consisten en la *estimulación* de la secreción pancreática exocrina de agua y bicarbonato (véase cap. 14), la *estimulación* de la secreción biliar ductular (véase cap. 17), la *inhibición* de la liberación de gastrina y de la secreción ácida gástrica (véase cap. 14) y la *estimulación* de la liberación de insulina, lo cual podría ser un efecto farmacológico más que de implicancia fisiológica.

Tabla 19-1. Péptidos gastrointestinales cuyos receptores tienen antagonistas conocidos*

1. Receptores de colecistocinina/gastrina
    - Colecistocinina (CCK)
    - Gastrina (G)
    - Ceruleína
2. Receptores de péptido intestinal vasoactivo/secretina
    - Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
    - Secretina
    - Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)
    - Péptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria
3. Receptores del péptido liberador de gastrina/neuromedina B
    - Péptido liberador de gastrina (GRP)
    - Neuromedina B
    - Neuromedina C
    - Bombesina
4. Receptores de neurocininas
    - Sustancia P (SP)
    - Neurocinina A (sustancia K)
    - Neurocinina B (neuromedina K)
5. Receptores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina
    - Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
6. Receptores de somatostatina
    - Somatostatina

* Adaptada de Presti, M. E. y Gardner, J. D. Am. J. Physiol. 264:G399-G406, 1993.

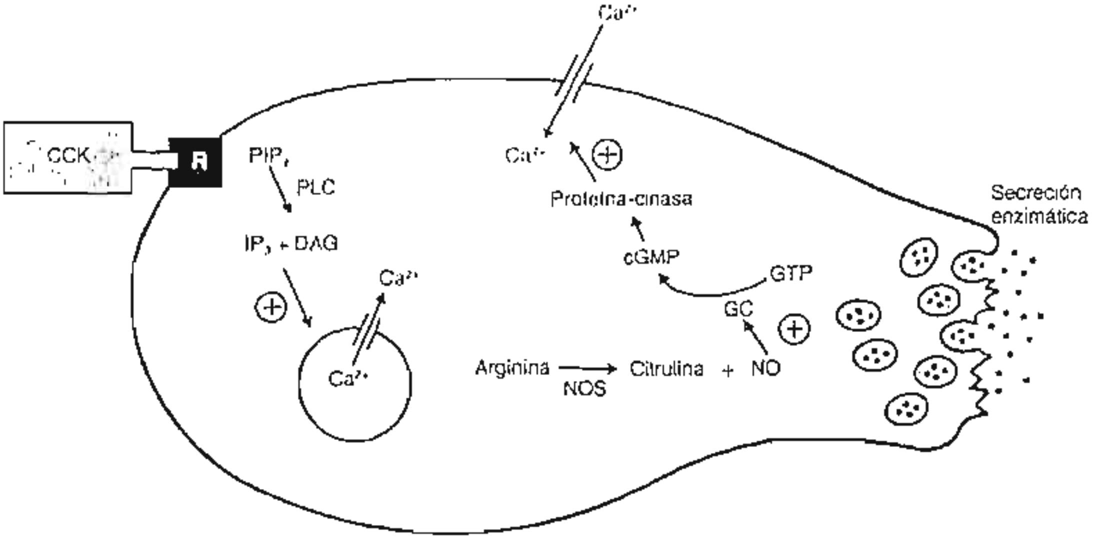


Fig. 19-2. Mecanismo propuesto para la entrada de Ca^{2+} en la célula acinosa del páncreas mediada por la colecistocinina (*CCK*). *PIP_2*, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; *PLC*, fosfolipasa C; *IP_3*, inositol-1,4,5-trisfosfato; *DAG*, diacilglicerol; *NOS*, óxido nítrico-sintasa; *NO*, óxido nítrico; *GC*, guanilato-ciclasa. La depleción del Ca^{2+} almacenado provoca la activación de la NOS; el NO formado activa por su parte a la GC, de lo cual resulta el aumento de GMP cíclico, el cual media el ingreso de Ca^{2+}. (Adaptada de Pandol, S. J. y col., en: Colecystokinin. Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 713, 1994, p. 44.)

Péptido intestinal vasoactivo (VIP). Este es un neuropéptido de 28 aminoácidos ampliamente distribuido en el organismo, ya que se encuentra en las células D_1 del *tracto digestivo* en el *cerebro* y en el *tracto urogenital.* Su localización en *neuronas* sugiere que su acción es similar a la de un *neurotransmisor.* El VIP posee una vida media sumamente corta (algo más de 1 minuto), debido a su metabolización en el *hígado,* el *riñón* y el *cerebro.*

Los efectos biológicos más importantes son tan variados como los efectores de este péptido: a) produce *vasodilatación, hipotensión* e *hiperemia* en el intestino en el estado digestivo; también, por su efecto vasodilatador, podría estar involucrado en la producción de erección en el hombre; b) provoca también *vasodilatación pulmonar, aumento* de la ventilación pulmonar y *relajación* de la musculatura lisa bronquial; c) *inhibe* la propulsión retrógrada del bolo alimenticio, *relaja* el esfínter esofágico inferior, produce la *relajación receptiva* en el estómago e *inhibe* la motilidad intestinal (véase cap. 13); d) *estimula* la secreción pancreática de agua y HCO_3^- y la secreción intestinal de Cl^- (véase cap. 14); e) probablemente *estimula* la secreción biliar independiente de ácidos biliares a nivel ductular (véase cap. 17) y la secreción de la vesícula biliar (véase cap. 16); f) *estimula* la liberación hipofisaria de prolactina, FSH y LH e *inhibe* la liberación hipotalámica de somatostatina.

La relajación de la musculatura lisa gastrointestinal podría ser un efecto primario del VIP u ocurrir a través de la producción de óxido nítrico, el cual puede potenciar los efectos del VIP o aumentar su liberación.

GIP. Este polipéptido pertenece a la familia de la secretina-VIP; aunque por no conocerse antagonista de su receptor, poco se sabe de su mecanismo de acción. De sus 42 residuos de aminoácidos, 9 son idénticos a los de la secretina.

El GIP es liberado a la circulación por las células K del *intestino delgado proximal,* en respuesta a la presencia de *glucosa* o de *grasas.* Entre los efectos producidos por el GIP se encuentran la *inhibición* de la secreción ácida gástrica, la *estimulación* de la secreción intestinal y el aumento de la liberación de insulina durante la hiperglucemia. También se ha comprobado en la rata que el GIP *estimula* la síntesis de lipasa y colipasa pancreáticas. El efecto liberador de insulina ha hecho preferible que la sigla GIP corresponda a la denominación de *péptido insulinotrópico dependiente de glucosa,* ya que se ha sugerido que puede actuar como una "incretina" y desempeñar un papel fisiológico en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

3. **Familia del péptido liberador de gastrina (GRP)-neuromedina B.** Existen 6 péptidos que son integrantes de este grupo. Tres de ellos, entre los cuales se encuentra la *bombesina,* están presentes en anfibios. Los otros tres se hallan en los mamíferos y son el GRP, la neuromedina B y la neuromedina C, también conocidos como GRP-(18-27). Los péptidos de este grupo poseen dos clases de receptores: *receptores que prefieren GRP* de elevada afinidad para el GRP, la neuromedina C y la bombesina, los cuales han sido caracterizados en las células acinosas del páncreas, y *receptores que prefieren neuromedina B,* de elevada afinidad para la neuromedina B y la bombesina, que se encuentran en el músculo liso gastroesofágico y en el sistema nervioso central.

En los mamíferos, los péptidos de este grupo están localizados sobre todo en neuronas del *tracto gastrointestinal.* Como el GRP es la contraparte en mamíferos de la bombesina y su espectro de acción es similar, habitualmente se usa una u otra denominación. La vida media del GRP/bombesina es de alrededor de 3 minutos.

Sus *efectos biológicos* consisten en *estimular* la liberación de gastrina, CCK, polipéptido pancreático (PP) y otras hormonas, incluida la insulina. Durante la fase gástrica de la secreción, las peptonas *estimulan* la liberación de GRP/bombesina de las neuronas intramurales, las cuales producen liberación de gastrina (véase cap. 14). En los ácinos pancreáticos, el GRP/bombesina liberado de neuronas *estimula* la secreción enzimática (véase cap. 14), y en el estómago la actividad contráctil muscular (véase cap. 13).

4. **Familia de neurocininas.** En este grupo están incluidos la sustancia P, la neurocinina A (también llamada sustancia K) y la neurocinina B (también llamada neuromedina K). También forman parte de esta familia algunos péptidos presentes en los anfibios.

Los péptidos de este grupo fueron inicialmente denominados *taquicininas,* por su capacidad de *estimular* la contractilidad del músculo liso intestinal (véase cap. 13). La denominación de neurocininas fue considerada más apropiada por tratarse de neurotransmisores. Esta familia tiene tres clases de receptores: de elevada afinidad para la sustancia P, receptores NK-2 de elevada afinidad para la neurocinina A y receptores NK-3 de mayor afinidad para la neurocinina B. La sustancia P es un neuropéptido de 11 aminoácidos presente en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Su efecto biológico más importante es la *estimulación* del peristaltismo intestinal (véase cap. 13). La sustancia P también *estimula* las células acinosas de las glándulas salivales (véase cap. 14) y la neurocinina A hace lo propio con la contracción de la vesícula biliar de algunas especies animales (véase cap. 16).

5. **Familia de la somatostatina.** La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos. La somatostatina 14 es un miembro de una familia de péptidos relacionados, entre ellos la somatostatina 28. Se han comprobado dos clases de receptores que presentan distinta afinidad para la somatostatina 14 y la 28. Los receptores han sido identificados en el páncreas exocrino, en los islotes pancreáticos que secretan insulina, glucagón y somatostatina, y en las células de la mucosa gástrica. La somatostatina 14 humana posee una estructura cíclica con dos uniones disulfuro intramoleculares, y tiene una vida media sumamente breve que ha dificultado los estudios. Para la interacción con el receptor, solamente se requiere una secuencia de 4 aminoácidos existentes en un análogo sintético, el octreótido, que habitualmente se utiliza para distintos estudios (fig. 19-3).

La somatostatina puede actuar como *hormona,* como *agente paracrino* y como *neurotransmisor.* En el tracto gastrointestinal y en los islotes pancreáticos se localiza en las células D y en neuronas. Sus efectos biológicos son muy variados y complejos. *Inhibe* la liberación de la hormona de crecimiento, tirotrofina, insulina y glucagón. En el tracto gastrointestinal *inhibe* las secreciones exocrinas del estómago y del páncreas y la liberación de péptidos intestinales y de acetilcolina de las terminaciones nerviosas (véase cap. 14); también disminuye la motilidad gastrointestinal y el flujo sanguíneo esplácnico y la contracción de la vesícula biliar. Los mecanismos de la acción inhibitoria de la somatostatina implican inhibición de la generación de

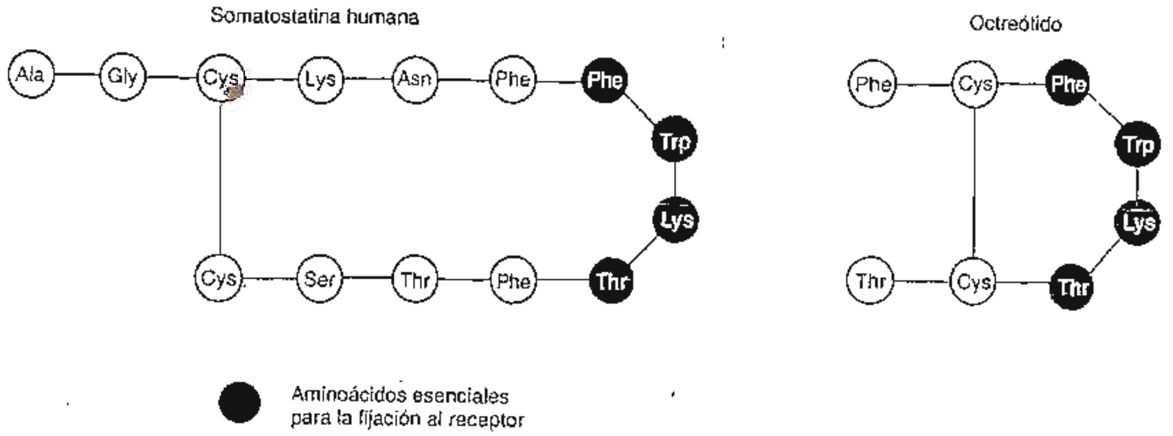


Fig. 19-3. Composición de aminoácidos de la somatostatina y del octreótido. (Adaptada de Harris, A. G. Gut (Suppl. 3):S1-S4, 1994.)

cAMP y procesos moleculares que acarrean una disminución de la fijación de proteínas regulatorias nucleares al DNA.

6. **Familia del polipéptido pancreático (PP)-péptido YY (PYY)-neuropéptido Y (NPY).** Los tres miembros de esta familia están constituidos por 36 aminoácidos, y no existen antagonistas conocidos de sus receptores. El PP es secretado por células endocrinas de los islotes de Langerhans; el PYY se origina en células endocrinas del íleon distal y del colon, y el NPY es un neuropéptido presente en neuronas del cerebro y del sistema nervioso periférico. Particularmente el NPY se encuentra en el núcleo paraventricular del hipotálamo, en forma de vesículas localizadas en terminaciones sinápticas que contactan con las neuronas paraventriculares. Uno de los efectos del PNY en animales es el de *inhibir* la secreción gástrica ácida; se ha sugerido que esto obedece a la supresión del tono colinérgico vagal mediado por vía simpática a través de la activación de receptores α_2.

La liberación de PP *inhibe* la secreción pancreática exocrina (véanse caps. 13 y 14), mientras que el PYY *inhibe* tanto la secreción pancreática exocrina como la secreción ácida gástrica (véase cap. 14), y también la evacuación gástrica y la motilidad intestinal.

El efecto del PP es de tipo indirecto, para lo cual requiere la vía vagal (véase cap. 13); la liberación de PYY a la circulación en respuesta a la llegada de componentes alimentarios, sobre todo de grasas, también se traduce en un efecto indirecto al interactuar con receptores a los cuales gana acceso a través de sitios en los que no existe una barrera hematoencefálica completa. Por consiguiente, tanto el PP como el PYY son hormonas periféricas, pero se comportan como neuromoduladores de acción central.

La administración de PYY en animales produce además efectos tróficos sobre el duodeno, el íleon y el colon, y se ha postulado que este péptido podría desempeñar un papel importante en el desarrollo intestinal y la adaptación alimentaria. En células cimógenas gástricas aisladas de cobayo, tanto el PYY como el NPY *inhiben* la secreción de pepsinógeno.

7. **Otros péptidos gastrointestinales.** ***Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).*** Este péptido posee antagonistas conocidos de sus receptores. Ello ha permitido dividirlos en dos clases: CGRP-1 y CGRP-2, aunque existen otros receptores que no han podido aún ser caracterizados. Este péptido parece actuar como transmisor de vías sensoriales responsables de la producción del reflejo peristáltico en el intestino (véase cap. 13). Otro efecto es la inhibición de la contracción espontánea de la vesícula biliar por hiperpolarización de sus células musculares lisas (véase cap. 16).

Neurotensina. No se cuenta con antagonistas de sus receptores, por lo cual su papel regulador es poco conocido. Es un péptido de 13 aminoácidos que se encuentra en las células N del intestino delgado distal y en el sistema nervioso central. La liberación de neurotensina de las células endocrinas entéricas parece ser estimulada por los ácidos grasos no saturados. Sus efectos biológicos incluyen *disminución* de la presión arterial, *inhibición* de la secreción gástrica ácida y de la actividad contráctil del músculo liso del íleon terminal (véase cap. 13) y efecto *hiperglucemiante*, como consecuencia del efecto liberador de glucagón y de otras hormonas, como ACTH, somatotrofina, etc. Recientemente se ha comprobado en ratas que los niveles plasmáticos y tisulares de neurotensina *aumentan* con la edad, lo cual podría estar vinculado con el aumento, también observado, de la capacidad proliferativa de la mucosa intestinal.

Enteroglucagón. Con esta denominación se ha descrito un grupo heterogéneo de péptidos de estructura similar a la del glucagón pancreático. El precursor de ambos es el *proglucagón*, de 160 aminoácidos, producido tanto en las células α de los islotes de Langerhans como en las células L de la mucosa intestinal. Una de las formas moleculares de mayor tamaño originada en el intestino es la *glicentina*, de 69 aminoácidos, la cual incluye toda la secuencia de aminoácidos del glucagón. A partir de ella se originan, en las células L intestinales, la *oxintomodulina* y el *polipéptido pancreático relacionado con la glicentina (GRPP)*. También a partir del proglucagón derivan los llamados *péptidos 1 y 2 similares al glucagón* (GLP) (fig. 19-4). Particular interés existe por el GLP-1, el cual, junto con el GIP, es responsable de la denominada acción "incretina".

La liberación de GLP-1 es producida rápidamente por nutrientes presentes en la luz intestinal y también por los péptidos GRP y sustancia P. Sus efectos biológicos más importantes son la *estimulación* de la secreción de insulina y la *inhibición* de la secreción de glucagón. También es un potente *inhibidor* de la secreción y la motilidad gastrointestinal. La acción hipoglucemiante de este péptido puede tener importantes implicancias en el campo farmacéutico o de la terapéutica.

Motilina. Es un péptido de 22 aminoácidos presente en las células enterocromafines y Mo del tracto gastrointesti-

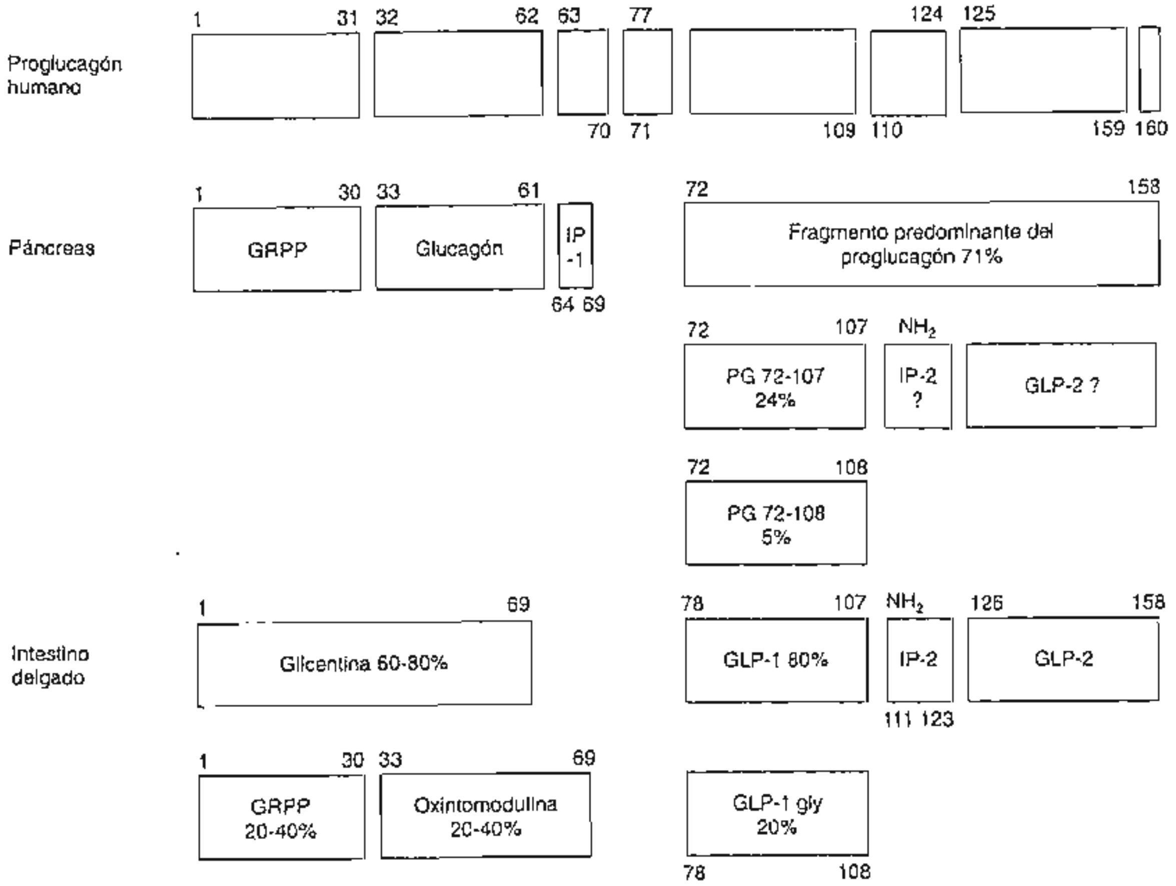


Fig. 19-4. Representación esquemática de la degradación del proglucagón en el páncreas y en el intestino delgado. Los números indican la posición de los residuos de aminoácidos en el proglucagón. *GRPP*, polipéptido pancreático relacionado con la glicentina; *GLP*, péptido similar al glucagón; *IP-2*, péptido interviniente. (Adaptada de Holst, J. J. Gastroenterology 107:1848-1855,1994.)

nal y también en el sistema nervioso central. Sus efectos biológicos más importantes están vinculados con la *producción* del complejo mioeléctrico migratorio interdigestivo (véase cap. 13) y la *estimulación* de la contractilidad del músculo liso gastrointestinal y de la secreción gástrica de pepsinógeno.

Endotelinas. Las endotelinas (ET) representan una familia de péptidos reguladores (ET-1, ET-2 y ET-3) que son secretados por las células endoteliales y tienen acción vasoconstrictora. En el ser humano se ha comprobado su presencia en las células principales y parietales del estómago, y también en células neuroendocrinas. En el colon humano se las ha localizado en los plexos submucoso y mientérico. Sus efectos biológicos se ejercen sobre la musculatura lisa no vascular de los tractos respiratorio, urogenital y gastrointestinal. En este último *estimulan* la contractilidad del estómago (véase cap. 13), del colon y de la vesícula biliar.

Péptidos trifoliados. Constituyen una familia de péptidos gastrointestinales cuya denominación se debe a sus características estructurales. En el hombre se ha comprobado la existencia de tres miembros de esta familia en el tracto gastrointestinal: el hSP (polipéptido espasmolítico humano), el pS2 (péptido gástrico) y el ITF (péptido intestinal). Los dos primeros han sido localizados en la mucosa del epitelio del estómago, y el tercero en la mucosa del intestino delgado y del colon. Su principal función es protectora y reparadora de la mucosa, mediante su asociación con glicoproteínas de la mucina formando un complejo resistente a la acción de las enzimas digestivas.

Papel de las hormonas y péptidos gastrointestinales en la patología humana. Estas sustancias han sido ampliamente vinculadas con distintas situaciones que se apartan de las fisiológicas. Además, la multiplicidad de sus funciones reguladoras ha hecho que su aplicación con fines *terapéuticos* sea también considerada. Por tal motivo, resulta de mucho interés la obtención de compuestos *sintéticos análogos*, lo cual se ha logrado para algunas hormonas.

BIBLIOGRAFIA

Barber, D. L., Cacace, A. M.; Raucci, D. T. and Ganz, M. B.: Fatty acids stereospecifically stimulate neurotensin release and increase [Ca^{2+}]$_i$ in enteric endocrine cells. Am. J. Physiol. 261:G497-G503, 1991.

Dickinson, C. J., Takeuchi, T., Guo, Y. J., Stadler, B. T. and Yamada, T.: Expression and processing of prohormones in nonendocrine cells. Am. J. Physiol. 264:G553-G560, 1993.

Duan, R. D. and Albertsson, Ch. E.: Gastric inhibitory polypeptide stimulates pancreatic lipase and colipase synthesis in rats. Am. J. Physiol. 262: G779-G784, 1992.

Ekundayo, A. A.; Lee, C. Y. and Goodlad, R. A.: Gastrin and the growth of the gastrointestinal tract. Gut 36:203-208, 1995.

Gómez, G., Zhang, T.; Rajaraman, S., Thakore, K. N., Yanaihara, N., Townsend, C. M., Jr., Thompson, J. C. and Greeley, G. H.: Intestinal peptide Y: ontogeny of gene expression in rat bowel and trophic actions on rat and mouse bowel. Am. J. Physiol. 268:G71-G81, 1995.

Grider, J. R. and Makhlouf, G. M.: Distinct receptors for cholecystokinin and gastrin on muscle cells of stomach and gallbladder. Am. J. Physiol. 259:G184-G190, 1990.

Grider, J. R., Murthy, K. S.; Jin, J. G. and Makhlouf, G. M.: Stimulation of nitric oxide from muscle cells by VIP: prejunctional enhancement of VIP release. Am. J. Physiol. 262:G774-G778, 1992.

SECCION IV – SISTEMA CIRCULATORIO

20

Organización general del aparato circulatorio y leyes que rigen el desplazamiento de los líquidos

Horacio E. Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

Los organismos unicelulares extraen directamente del medio que los rodea las sustancias que requieren para la vida y eliminan hacia él las sustancias de desecho. A medida que avanzamos en la escala zoológica, los organismos más complejos y de mayor tamaño no pueden valerse simplemente de la difusión para estas funciones, ya que necesitan que las sustancias requeridas lleguen a células que se encuentran bastante alejadas del medio circundante.

Krogh estimó que un organismo esférico, de 1 cm de radio y que consumiese 100 ml O_2/kg/hora, necesitaría una presión externa de 19.000 mm Hg (25 atmósferas) para que el oxígeno llegue hasta su centro. Sólo organismos con radio menor de 0,5 mm podrían sobrevivir en agua rodeada de aire a 1 atmósfera de presión (760 mm Hg).

Los organismos superiores, incluido el hombre, necesitan de varios sistemas interrelacionados. El sistema circulatorio es el encargado de transportar, por medio de la sangre que impulsa y distribuye, las sustancias que "descargará" a nivel de las células, en tanto que "cargará" sustancias de desecho y otras que se producen a nivel celular, como, por ejemplo, hormonas. El oxígeno se incorpora a la sangre en el proceso de hematosis que tiene lugar a nivel de los alvéolos pulmonares. Allí, con la ayuda de una sustancia química, la hemoglobina, la sangre "carga" O_2 y "descarga" CO_2 al medio ambiente. Esta sangre deberá ser distribuida eficientemente por el sistema circulatorio a fin de asegurar un balance entre los diferentes territorios.

Así, la función del aparato circulatorio es la de proveer oxígeno, sustancias nutritivas, vitaminas, hormonas y calor a cada célula del organismo, y eliminar productos de desecho metabólico (CO_2, agua, calor) de las células. Todo esto debe hacerse de acuerdo con las necesidades individuales de cada célula. En la figura 20-1 esquematizamos el circuito circulatorio. La sangre que se oxigenó y que eliminó su CO_2 en los pulmones regresa a la aurícula izquierda por medio de las venas pulmonares. Desde la aurícula izquierda pasa a través de la válvula mitral al ventrículo izquierdo y de esta cámara a la aorta. La aorta da origen a todas las arterias sistémicas subdividiéndose en vasos de calibre cada vez menor, hasta llegar a las arteriolas (aproximadamente 50 μm) y luego a los capilares (alrededor de 10 μm). Después del intercambio a nivel de los capilares (véase cap. 29), la sangre retorna al corazón derecho por medio de capilares venosos, vénulas, venas y las venas cavas superior e inferior. El ventrículo derecho impulsa a través de la arteria pulmonar la sangre a los pulmones, donde se cumple, a nivel de los capilares, el proceso antes mencionado de hematosis. El flujo de la sangre venosa es unidireccional gracias a las válvulas intercaladas en el circuito.

Geometría del lecho vascular. Caudal y velocidad de la sangre. 1) *Ley de la superficie de sección.* La aorta, arteria preferentemente elástica, da origen a vasos de menor

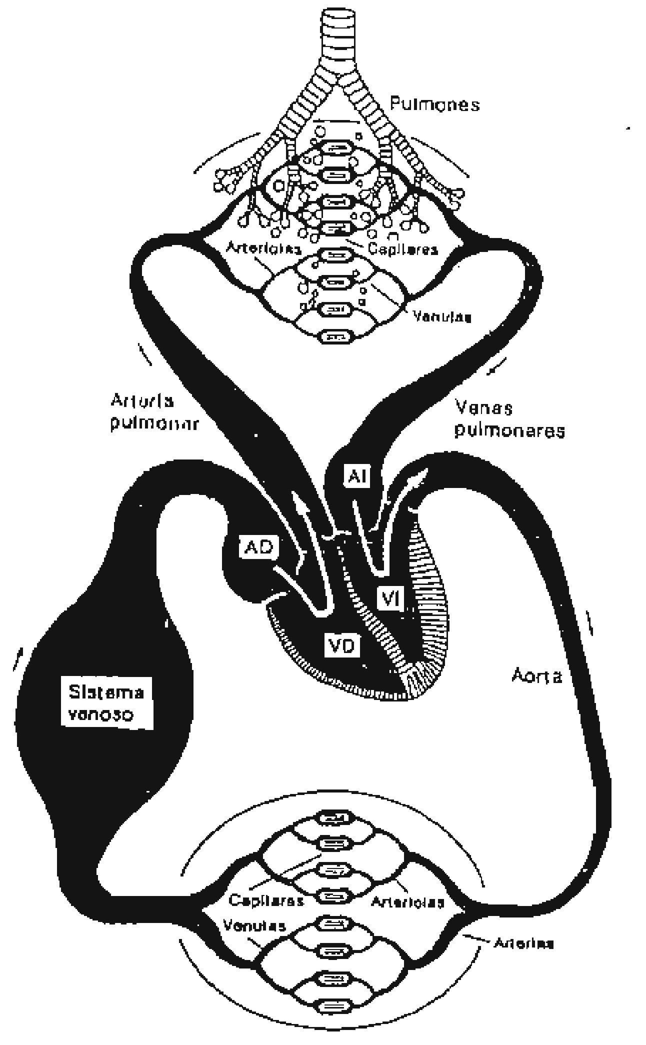
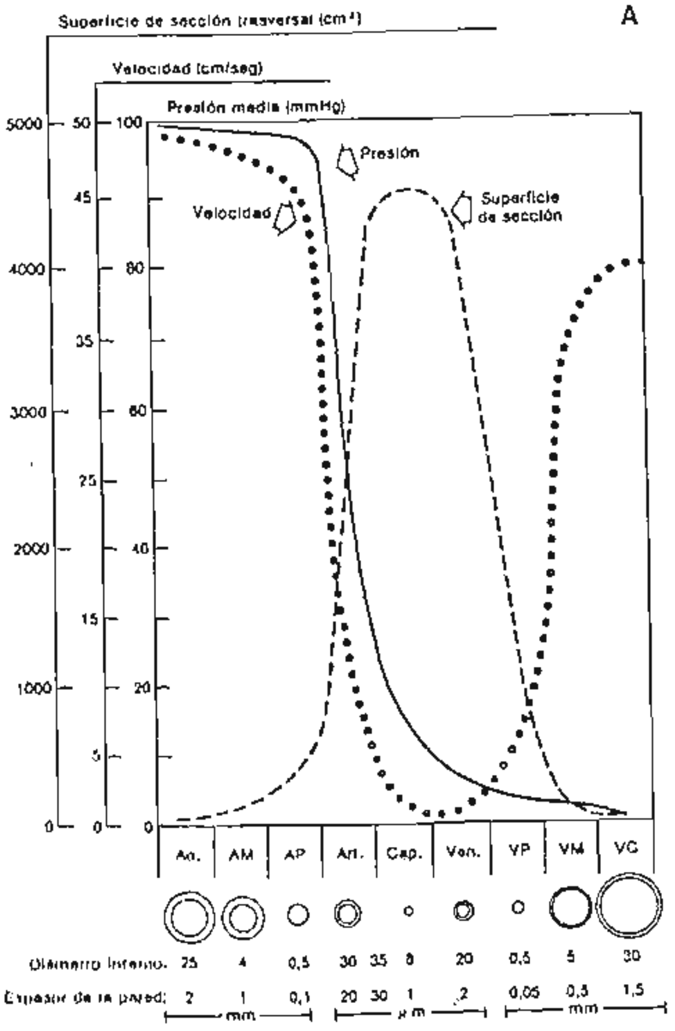


Fig. 20-1. Esquema del árbol circulatorio, en el cual figuran el circuito mayor o sistémico y el menor o pulmonar. Explicación en el texto. (Modificada de Shepherd, J. T. and Vanhoutte, P. M.: The Human Cardiovascular System, Facts and Concepts. Raven Press. New York, 1980.)



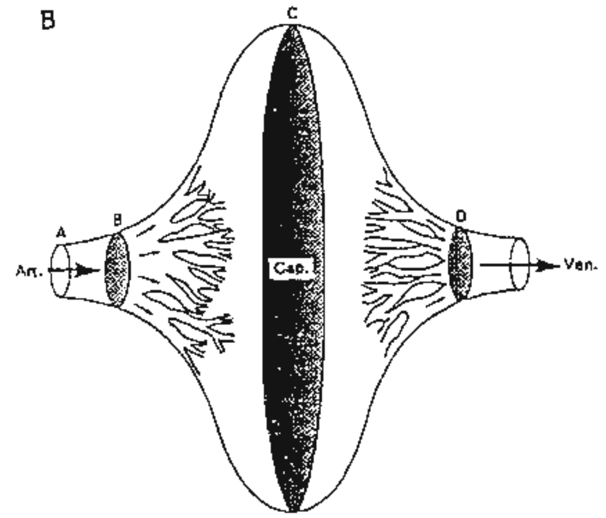


Fig. 20-2. *A*. Esquema de la variación de la superficie de sección transversal total del árbol circulatorio, la velocidad y la presión en los diferentes vasos: aorta (*Ao*), arterias mayores (*AM*), arterias pequeñas (*AP*), arteriolas (*Art*), capilares (*Cap*), vénulas (*Ven*), venas pequeñas (*VP*), venas mayores (*VM*) y venas cavas (*VC*). Se ilustra también el diámetro interno y el espesor de la pared. *B*. Esquema que refleja cómo, pese a que las arterias al subdividirse dan origen a vasos menores, la suma de sus superficies de sección aumenta. La mayor superficie de sección total se observa a nivel de los capilares, donde la velocidad es menor.

tamaño y con mayor proporción de músculo liso. Un rasgo importante es que a medida que los vasos se dividen, se originan vasos de menor superficie de sección, pero la suma de las superficies de sección resultante es mayor.

Esto se esquematiza en la figura 20-2, *A*. En ella se ha graficado cómo aumenta la superficie de sección resultante, pese a que cada vaso es menor. La aorta posee una superficie de sección de aproximadamente 5 cm². A nivel de las arteriolas, cuyo diámetro individual es de unos 50 µm, la suma de todas ellas es de aproximadamente 1.000 cm²; por último, a nivel de los capilares, la superficie de sección total llega a ser de alrededor de 4.500 cm². La figura 20-2, *B* es un esquema que representa cómo se ensancha el lecho circulatorio a nivel de los capilares, para luego disminuir a medida que la sangre retorna a las venas cavas. En la circulación sistémica, esta superficie aumenta aproximadamente 1.000 veces desde la aorta hasta los capilares (en los esquemas no se guarda la relación 1:1.000).

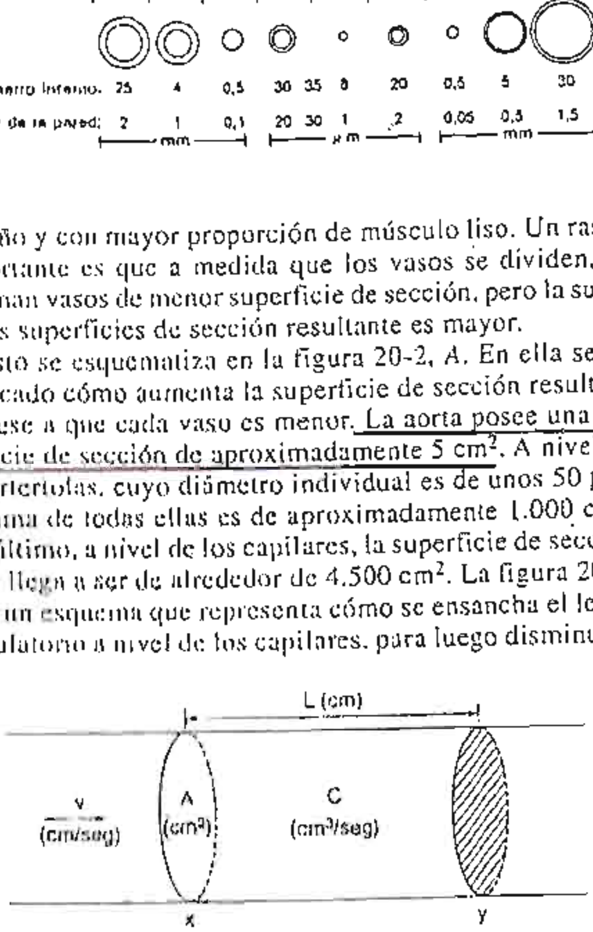


Fig. 20-3. Esquema de la relación entre el caudal y la velocidad en un vaso. El caudal (*C*) que fluye por un cilindro es igual a la superficie de la base (*A*) por la altura o distancia recorrida entre *x* e *y* en la unidad de tiempo (*t*). La velocidad de flujo (*v*) será igual a:

$$v = \frac{C}{A} = \frac{V/t}{A} = \frac{L}{t} \quad \left[\frac{ml/seg}{cm^2} = \frac{cm^3/seg}{cm^2} = \frac{cm}{seg} \right].$$

2) *Ley de continuidad.* El caudal (ml/min) que fluye por el árbol circulatorio debe ser igual en cualquier punto del circuito. Intuitivamente podemos ver, en el esquema de la figura 20-2, *B*, que es necesario que el caudal sea el mismo en los puntos *A*, *B*, *C* y *D*. De no ser así, parte del circuito se vaciaría o dilataría. Esto puede ocurrir por períodos breves. Obviamente, en poco tiempo parte del lecho quedaría vacío o vería superado su límite de capacidad.

3) *Ley de la velocidad.* En la figura 20-2, *B* se esquematiza el aumento de la superficie de sección del lecho vascular, la que alcanza su máximo a nivel de los capilares. Si el caudal en los puntos *A*, *B*, *C* y *D* es idéntico, la velocidad con la cual fluye la sangre disminuirá al ensancharse el lecho (de la misma manera que las aguas de un río aminoran su velocidad al ensancharse éste). La relación entre caudal, superficie de sección y velocidad se esquematiza en la figura 20-3:

$$\boxed{v = \frac{\text{Caudal}}{\text{Superficie de sección}}}$$

De ello se deduce que, si se conoce la superficie de sección y la velocidad, se puede determinar el caudal:

$$\text{Caudal} = v \times \text{Superficie de sección}$$

En la aorta la velocidad media (v) es de aproximadamente 20 cm/seg. El cálculo es sencillo: si el caudal es de 6.000 ml/

min, es decir, equivalente a 100 ml/seg, y si la superficie de sección de la aorta es de 5 cm², la velocidad será:

$$v = \frac{100\ \text{ml/seg}}{5\ \text{cm}^2} = 20\ \text{cm/seg}$$

Esta es la velocidad promedio, pero que, como ya veremos, varía durante el ciclo cardíaco. Adelantaremos que el caudal, en fisiología cardiovascular, se denomina volumen minuto cardíaco, y es la sangre que fluye a través de la superficie de sección total del árbol circulatorio. Estos 5 a 6 l/min representan el flujo que regresa al corazón derecho, principalmente por las dos venas cavas, el que sale del ventrículo izquierdo a través de la aorta, el que fluye a través del tronco de la arteria pulmonar o el que regresa a la aurícula izquierda por medio de las venas pulmonares.[1]

La relación inversa entre velocidad de la sangre y superficie de sección total no debe confundirse con el hecho de que cada vaso individual es de superficie menor. Es así que en los capilares (vasos individuales más pequeños, pero cuya suma corresponde a la mayor superficie de sección total) la velocidad que adquiere la sangre es la menor (0,5 mm/seg), lo cual asegura una permanencia más prolongada de la sangre en ellos y tiempo suficiente para el intercambio con las células a nivel de estos vasos.

Las consideraciones anteriores para el circuito sistémico o mayor son similares para el circuito pulmonar o menor. La diferencia fundamental entre estos dos circuitos estriba en la presión dentro de ellos. La circulación menor es un sistema de baja presión y con poca resistencia al flujo.

4) *Ley de la presión.* Si medimos la presión a lo largo del árbol circulatorio (figura 20-2, *A*) vemos que es de aproximadamente 100 mm Hg en la aorta, 60 a 70 mm Hg en arterias pequeñas, 40 mm Hg en las arteriolas, 30 mm Hg en los capilares arteriales, 20 mm Hg en el capilar venoso, 10 mm Hg en las vénulas, 5 mm Hg en las venas y sólo 1, 2 o 3 mm Hg en la aurícula derecha. En el ventrículo derecho la presión sistólica es de aproximadamente 20 mm Hg, lo mismo que en la arteria pulmonar. Como vemos, la brusca caída de la presión en el árbol sistémico se produce a nivel de las arteriolas, sitio donde reside la mayor resistencia al flujo.

Tabla 20-1. Contenido de sangre en los diferentes territorios

	ml	*%*
Circuito mayor		
Arterias	660	11
Capilares	480	8
Venas	3.900	65
Corazón		
Corazón derecho	240	4
Corazón izquierdo	240	4
Circuito menor		
Arterias	150	2.5
Capilares	150	2.5
Venas	180	3

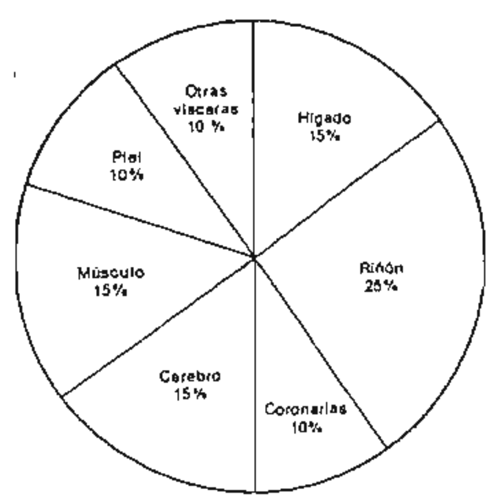


Fig. 20-4. Distribución del volumen minuto cardíaco en las diferentes áreas. Obsérvese que si se considera el peso de los diferentes órganos, el riñón ocupa el primer lugar.

En la figura 20-1, en que se esquematiza el árbol circulatorio, el contenido de los vasos arteriales no es igual al de los venosos. Se ha querido incluir, de esta manera, el concepto de volumen contenido en cada sector.

En la tabla 20-1 se esquematiza, para un hombre de 75 kg con una volemia (contenido de sangre total) de 6 litros, el contenido y porcentaje de sangre en cada uno de los sectores. Obsérvese que, en condiciones normales, cerca del 70% de la sangre se encuentra en el sector venoso.

Un hombre normal posee, entonces, alrededor de 6 l de sangre, y aproximadamente esa cantidad circula en un minuto por el árbol circulatorio, lo cual constituye el volumen minuto cardíaco. Este caudal o volumen minuto se distribuye de acuerdo con las necesidades, de modo que el porcentaje que fluye hacia cada territorio cambia en virtud de ajustes complejos.

La figura 20-4 muestra cómo se distribuye el volumen minuto en condiciones normales en reposo. Obsérvese que el 25% del volumen minuto fluye a los riñones, el 10% al corazón y el 15% a los músculos. Durante el ejercicio el volumen minuto puede aumentar hasta 30 o 40 l/min y el porcentaje que se dirige a los músculos en actividad también se incrementa (redistribución de flujos).

En el capítulo 23 veremos que la capa endotelial de los vasos sanguíneos no es algo inerte. Sus células son capaces de "sensar" la velocidad de la sangre y la presencia de otros factores, y elaboran gran cantidad de sustancias que son liberadas a la corriente sanguínea a fin de actuar sobre las células vecinas; una de sus principales funciones es la de regular la presión en el sistema modificando el grado de contracción o relajación del músculo liso vascular.

BIBLIOGRAFIA

Bruce, W.; Fye, H. and Newell, M.: The isolated heart preparation: the link between the frog and open surgery. Circulation 73:857-864, 1986.

Burton, A. C.: Physiology and Biophysics of the Circulation. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1965.

Highsmith, R. F.: Endothelin. Human Press, New Jersey, 1998.

Shepherd, J. T. and Vanhoutte, P. M.: The Human Cardiovascular System, Facts and Concepts. Raven Press, New York, 1980.

---

[1] Esto no es totalmente cierto. Parte de la sangre que fluye por las arterias bronquiales llega a la aurícula izquierda por las venas pulmonares (en lugar de llegar a la aurícula derecha) y parte de la sangre que drena del corazón regresa al ventrículo izquierdo por los vasos de Tebesio. Habitualmente esta fracción es despreciable.

21

Origen y propagación del impulso cardíaco. Actividad eléctrica del corazón

Amira Ponce Zumino, Elena Ruiz-Petrich y Ernesto A. Aiello

www.el12cirujano.blogspot.com

Reseña histórica. La función cardíaca ha fascinado al hombre desde el principio de la civilización. Documentos hipocráticos que datan del siglo v a.C. describen ya la estructura y la función mecánica del corazón. La actividad eléctrica cardíaca fue reconocida por primera vez en 1856, cuando se observó que los músculos inervados por el ciático de rana se contraían al colocar el nervio cortado sobre el corazón del animal. En 1877, Marchand describió el electrograma registrado con electrodos apoyados directamente sobre el corazón. Waller (1887) registró por primera vez el electrocardiograma en el hombre con el electrómetro capilar de Lippmann. La historia moderna de la electrocardiografía se inicia con Einthoven, quien aplicó el galvanómetro de cuerda al estudio de la actividad eléctrica del corazón y sentó las bases de la interpretación electrocardiográfica.

El estudio de los fenómenos fisiológicos subyacentes a la actividad cardíaca se desarrolló en forma paralela. En 1883, Ringer reconoció el papel esencial del Ca^{2+} para la contracción y en 1914 Eyster y Meek localizaron el sitio de origen del latido cardíaco. El avance científico posterior permitió trasladar el nivel de estudio de la actividad eléctrica del órgano a la célula. A principios de la década de 1950, el uso de microelectrodos intracelulares (véase cap. 3) demostró que el potencial de acción cardíaco es mucho más complejo que el de la fibra nerviosa o la fibra muscular esquelética. Además, se comprobó que el fenómeno eléctrico varía con el tipo celular y se correlacionó el automatismo (capacidad de generar impulsos eléctricos en ausencia de estimulación externa) con un proceso de despolarización diastólica espontánea. Posteriormente, mediciones de corrientes iónicas con la técnica de potencial controlado (cap. 3) en preparaciones multicelulares corroboraron la complejidad del potencial de acción cardíaco. A principios de la década de 1980, Neher y Sakmann (Premio Nobel de Medicina de 1991) desarrollaron la técnica del *patch clamp*, que permite registrar las corrientes iónicas generadas por una sola célula o, inclusive, por un canal iónico único en un "parche" de membrana (cap. 3). Este método condujo al descubrimiento de nuevas corrientes iónicas cuyo papel fisiológico o patológico aún queda, para algunas de ellas, por determinar. Nuestros conocimientos actuales sobre los fenómenos celulares determinantes de la actividad eléctrica global del corazón proveen las bases para la interpretación electrocardiográfica. Por eso, en este capítulo trataremos: 1) la anatomía del sistema de conducción cardíaco; 2) las bases celulares del origen y propagación del impulso; 3) el registro e interpretación del electrocardiograma normal, y 4) la génesis de la actividad eléctrica anormal del corazón, que incluye las arritmias y los bloqueos de conducción.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

AV	Auriculoventricular
aVF	Derivación unipolar de la pierna izquierda
aVL	Derivación unipolar del brazo izquierdo
aVR	Derivación unipolar del brazo derecho
D_I, D_{II}, D_{III}	Derivaciones estándar bipolares
ECG	Electrocardiograma
EHH	Electrograma del haz de His
ESV	Extrasístole supraventricular
EV	Extrasístole ventricular
PDM	Potencial diastólico máximo
PR	Potencial de reposo
SA	Sinoauricular
V_1 a V_6	Derivaciones precordiales

ANATOMIA FUNCIONAL DEL SISTEMA DE CONDUCCION CARDIACO

②

El corazón es un órgano complejo compuesto por tejido muscular (> 50% de la masa total), tejido conectivo y vasos sanguíneos. La mayor parte del tejido muscular consta de células altamente diferenciadas para la función contráctil que forman las paredes de las cámaras auriculares y ventriculares. El resto está organizado en estructuras específicas implicadas en la generación y propagación de impulsos eléctricos. La actividad eléctrica comienza a nivel de células que generan de manera espontánea potenciales de acción, llamadas *células marcapaso*. Esta propiedad se encuentra más o menos desarrollada en diversas zonas del tejido especializado. El grupo celular que posee la frecuencia intrínseca más elevada es el *nódulo sinoauricular* (nódulo SA, descrito por Keith y Flack en 1907), que constituye el marcapaso primario del corazón. Su frecuencia de descarga *in situ* es de alrededor de 75 impulsos por minuto. Situado a nivel de la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha (fig. 21-1), está formado por un grupo de miocitos ramificados (incluidos en una matriz de fibras colágenas) que se conectan con las células del miocardio auricular.

De importancia fisiológica es el hecho de que las células del nódulo sinusal están sometidas a una acción de estiramiento que puede modular su frecuencia de descarga (función de tipo mecanorreceptor). Este estiramiento sería inducido por la presencia de la arteria del nódulo sinusal (desproporcionadamente grande en relación con el tamaño del nódulo) y por la distensión de las paredes de la aurícula durante el arribo de sangre proveniente de las venas cavas.

El *nódulo auriculoventricular* (AV, descrito por Tawara en 1906), localizado en el piso de la aurícula derecha, entre el seno coronario y la válvula tricúspide, contiene células similares a las del nódulo SA, pero su frecuencia intrínseca de descarga es menor. La parte superior contiene células de transición, con propiedades eléctricas intermedias entre las auriculares y las de la parte central del nódulo. Estas últimas generan un potencial lento, de poca amplitud, que se conduce a muy baja velocidad. La irrigación del nódulo proviene en el 90% de los casos de la arteria coronaria derecha y en el 10% restante de la izquierda. Este hecho tiene importancia para explicar las anomalías de conducción AV que acompañan a veces a los trastornos isquémicos del miocardio. La lenta conducción del impulso a través del nódulo AV engendra un retardo entre la activación auricular y la ventricular, lo que permite una contracción secuencial de estas cámaras. Las fibras inferiores del nódulo AV convergen y forman el *haz de His* (descrito por His en 1893), estructura triangular que desciende por el tabique interventricular, donde se divide en dos ramas, derecha e izquierda. Esta última se divide, a su vez, cerca de su origen, en dos fascículos, anterior y posterior. Normalmente, el nódulo AV y el haz de His constituyen la única banda de tejido muscular (y, por ende, capaz de conducir el impulso eléctrico) que conecta las aurículas y los ventrículos a través del anillo fibroso auriculoventricular. Las ramas del haz de His terminan en las *fibras de Purkinje* (descritas en 1839), células de gran diámetro (35-40 μm) cuyas propiedades eléctricas les confieren la mayor velocidad de conducción. Estas células forman una red subendocárdica, a partir de la cual transmiten el influjo eléctrico al músculo ventricular. La disposición topográfica y la alta velocidad de conducción del sistema de Purkinje asegura la casi sincrónica activación de toda la masa ventricular desde el endocardio al epicardio y desde el ápex hacia la base.

Vías de conducción internodales e interauriculares. Estudios anatómicos han puesto en evidencia tres haces que conectan los nódulos SA y AV cuyas fibras presentan características similares a las de las fibras de Purkinje. Estos haces, llamados internodal anterior, medio y posterior, nacen en la periferia del nódulo SA y descienden por la pared auricular hasta alcanzar el nódulo AV. Un cuarto haz constituye una banda superficial que parte de la base de la vena cava superior y pasa de la aurícula derecha a la izquierda. Aun cuando estos haces podrían representar vías de conducción internodales e interauriculares preferenciales, los estudios del patrón de propagación del impulso no han corroborado esta hipótesis.

Existen a veces haces aberrantes auriculoventriculares entre las aurículas y los ventrículos. Estos haces, cuya conducción no es lenta, circundan la unión AV y excitan a los ventrículos antes de la llegada del impulso por vía fisiológica. Las alteraciones de la conducción resultantes de la existencia de estas vías anómalas producen diversas arritmias llamadas genéricamente síndromes de preexcitación, que se describirán más adelante.

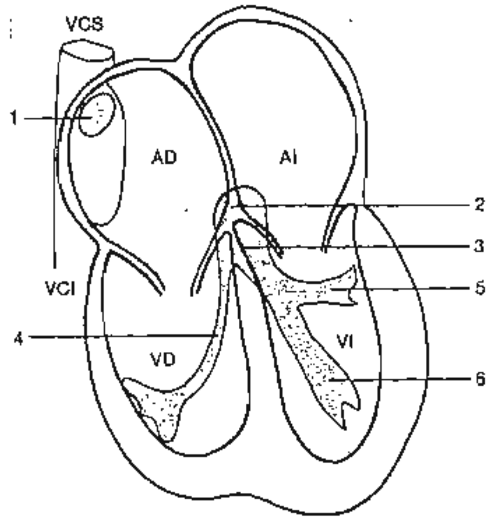


Fig. 21-1. Esquema del sistema de conducción del corazón. *1*, nódulo sinusal; *2*, nódulo auriculoventricular; *3*, haz de His; *4*, rama derecha del haz de His; *5*, división posterior de la rama izquierda del haz de His; *6*, división anterior de la rama izquierda del haz de His.

BASES CELULARES DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CARDIACA

El corazón cumple su función merced a la activación y contracción secuencial de las aurículas y los ventrículos, que resulta de la interacción de cuatro propiedades fundamentales: la excitabilidad, el automatismo, la conducción y la contractilidad. Estas propiedades dependen de mecanismos existentes en la membrana celular, que crean y mantienen amplios gradientes iónicos entre los medios intracelular y extracelular. Además, canales específicos producen cambios transitorios en los flujos iónicos que conducen a la generación del fenómeno eléctrico y al desencadenamiento de la actividad contráctil. Esta última depende de las variaciones del Ca^{2+} intracelular, resultantes del pasaje de este ion a través de las membranas de superficie y del retículo sarcoplasmático. Los sistemas implicados en la homeostasis iónica y en la generación del potencial de acción son: a) canales iónicos, b) bombas y c) mecanismos de intercambio. Los canales iónicos son proteínas especializadas que pueden formar un poro permeable a una especie iónica determinada (véase cap. 3). La apertura y el cierre de los canales que generan el potencial de acción son inducidos por el potencial de membrana. Las bombas iónicas (de Na^+-K^+ y de Ca^{2+}) crean y mantienen los gradientes de estos iones por transporte activo dependiente de la hidrólisis del ATP. Estos gradientes proveen la energía necesaria para la función de los sistemas de intercambio. El intercambiador Na^+/Ca^{2+} contribuye a modular la fuerza de contracción. El movimiento neto de Ca^{2+} producido por este mecanismo puede contribuir a la entrada de Ca^{2+} durante la sístole y a su salida durante la diástole. Los intercambiadores Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^- y el cotransportador Na^+/HCO_3^- contribuyen a mantener constante el pH del citoplasma. La regulación nerviosa y hormonal de la actividad cardíaca se ejerce por medio de la estimulación de receptores situados en la cara externa de la membrana, que producen las respuestas intracelulares con la participación de otras moléculas y enzimas ubicadas en la cara interna de la membrana. Dado que la contracción cardíaca es desencadenada y

Tabla 21-1 Distribución iónica y potenciales de equilibrio correspondientes

Ion	*Concentración extracelular (mmol/l)*	*Concentración intracelular (mmol/l)*	*E (mV)*
Na^+	105,0	10	+62
K^+	3,4	100	−90
Ca^{2+}	1,3	10^{-4}-10^{-3}	+125-+95

controlada por el fenómeno eléctrico, la descripción de este último es necesaria para la comprensión de la actividad global del corazón. Los principios generales que rigen la excitabilidad cardíaca son los mismos que se verifican en células nerviosas y musculares esqueléticas. Es importante entonces que el estudiante se familiarice con las nociones correspondientes enunciadas en los capítulos 3 y 4.

Al igual que en otras células excitables, los gradientes iónicos y la selectividad de la membrana determinan el potencial de membrana (E_m). Selectividad es la propiedad de poder controlar la permeabilidad iónica. Esta, a su vez, refleja el tipo de canal que en ese momento se encuentra en configuración abierta para permitir un flujo iónico. En todo momento, *el potencial de membrana se sitúa próximo al potencial de equilibrio correspondiente al ion más permeable*. El potencial de equilibrio, que se calcula por medio de la ecuación de Nernst, traduce la fuerza que el gradiente de concentración ejerce sobre el ion. La tabla 21-1 muestra valores típicos de distribución iónica en el miocardio de mamífero y los potenciales de equilibrio respectivos (E).

En el estado de reposo, la permeabilidad potásica predomina y E_m (−80 mV) se sitúa cerca de E_K (−91 mV). La propagación de la onda de excitación produce una despolarización inicial que provoca la apertura secuencial de canales iónicos: primero origina una entrada de Na^+, seguida por el ingreso de Ca^{2+} y luego la salida de K^+. Esto genera el potencial de acción durante el cual E_m se dirige hacia E_{Na} y E_{Ca} (tabla 21-1) y llega a valores positivos, para luego retornar al nivel inicial debido al cierre de los canales de Na^+ y Ca^{2+} y a la apertura de los de K^+ (fig. 21-2). En las secciones siguientes trataremos estos fenómenos con mayor detalle.

EL POTENCIAL DE ACCION CARDIACO

⑫

Al igual que en las células nerviosas y musculares esqueléticas, el potencial de acción cardíaco (PA) resulta de cambios secuenciales de la permeabilidad a diferentes especies iónicas. Estos cambios derivan de la apertura y cierre subsecuente de los canales iónicos según una cinética particular para cada uno. El fenómeno de excitación dura alrededor de 0,5 mseg en la fibra nerviosa, 5-10 mseg en la fibra muscular esquelética y 250 mseg en la fibra cardíaca ventricular. La considerable duración del potencial de acción cardíaco se debe principalmente a la corriente de calcio que mantiene un flujo entrante de cargas positivas una vez que la corriente rápida de sodio ha sido inactivada. Otra diferencia importante entre el miocardio y otras estructuras excitables estriba en que la morfología y las corrientes que participan en la producción del potencial de acción varían con el tipo celular. En este punto conviene destacar que la bomba de Na^+-K^+ no desempeña ningún papel directo en la generación del potencial de acción, ya que su función se limita al mantenimiento de los gradientes de Na^+ y K^+, mientras que el gradiente de Ca^{2+} es mantenido por las bombas de Ca^{2+} situadas en la membrana celular y en la del retículo sarcoplasmático.

La figura 21-2, *A* representa esquemáticamente un potencial de acción ventricular, el cual se divide en cinco fases. La número 4 corresponde al potencial de membrana en ausencia de actividad eléctrica (PR, potencial de reposo). La fase 0 (despolarización rápida) desplaza E_m a valores positivos entre 15 y 25 mV, y es seguida por una breve repolarización rápida temprana (fase 1) que retorna el potencial de membrana a valores cercanos a cero. Ésta se continúa con la fase 2 o meseta, que es responsable aproximadamente del 70% de la duración total y es característica del potencial de acción cardíaco. La fase 3 de repolarización rápida tardía retorna el potencial de membrana al valor de reposo. Ciertas características de estas fases determinan las propiedades del miocardio. La velocidad de despolarización de la fase 0 desempeña un papel preponderante en la conducción. La duración de la meseta controla la entrada de calcio, factor clave en el acoplamiento excitación-contracción, y es responsable de la imposibilidad del miocardio de contraerse tetánicamente porque durante este período la célula es refractaria. La figura 21-2, *B* esquematiza los movimientos iónicos correspondientes.

La figura 21-3 representa un resumen de las corrientes presentes en el músculo cardíaco y su participación en la configuración del potencial de acción. Las corrientes se muestran con superficies sombreadas por encima o por debajo de una línea de base que representa el nivel de corriente cero. El sombreado por encima de la línea de base representa corrientes catiónicas hacia el exterior de la célula (o aniónicas hacia adentro), es decir, corrientes repolarizantes o hiperpolarizantes. Por otra parte, el sombreado por debajo de la línea de base representa corrientes catiónicas hacia el interior de la célula (o aniónicas hacia afuera), es decir, despolarizantes.

Fase 4 (PR): corriente de potasio con rectificación hacia adentro (I_{K1}). El PR de las células cardíacas es determinado fundamentalmente por la distribución asimétrica del ion K^+ y por la permeabilidad al potasio. El potencial de reposo de las células ventriculares y auriculares es determinado casi exclusivamente por la corriente de K^+ a través de los canales conocidos como *rectificadores hacia adentro* (I_{K1}), también denominados rectificadores anómalos (véase cap. 3). La característica más notable de I_{K1} es que exhibe rectificación hacia adentro. Es decir, deja pasar más corriente hacia adentro de la célula que hacia afuera. Sin embargo, la corriente de K^+ hacia afuera es la que atraviesa este canal en forma fisiológica, ya que el potencial de membrana raramente se hiperpolariza por debajo del potencial de equilibrio para el K^+ (E_K). A medida que la célula se despolariza desde cerca de su PR hacia potenciales progresivamente más despolarizados, la corriente hacia afuera primero se incrementa para luego disminuir con la sucesiva despolarización. Por lo tanto, como se observa en la figura 21-3, la contribución de I_{K1} a la repolarización tiende a ser menor a potenciales cercanos a la meseta (fase 2) y mayor a medida que el potencial de membrana se acerca al PR.

El PR en el miocardio varía según el tipo celular: es de −60 mV en las células nodales (SA y AV), de −80 mV en las auriculares y ventriculares y de −90 mV en los otros tejidos de conducción (His y Purkinje). En las células nodales la densidad de canales de K⁺ generadores de I_{K1} (número de canales por μm^2 de membrana) es menor que en el miocardio ordinario. En consecuencia, la conductancia al K⁺ es más baja y la permeabilidad a los otros iones (Na⁺ y Cl⁻) "pesa" relativamente más en la determinación del potencial de reposo que se aleja de E_K.

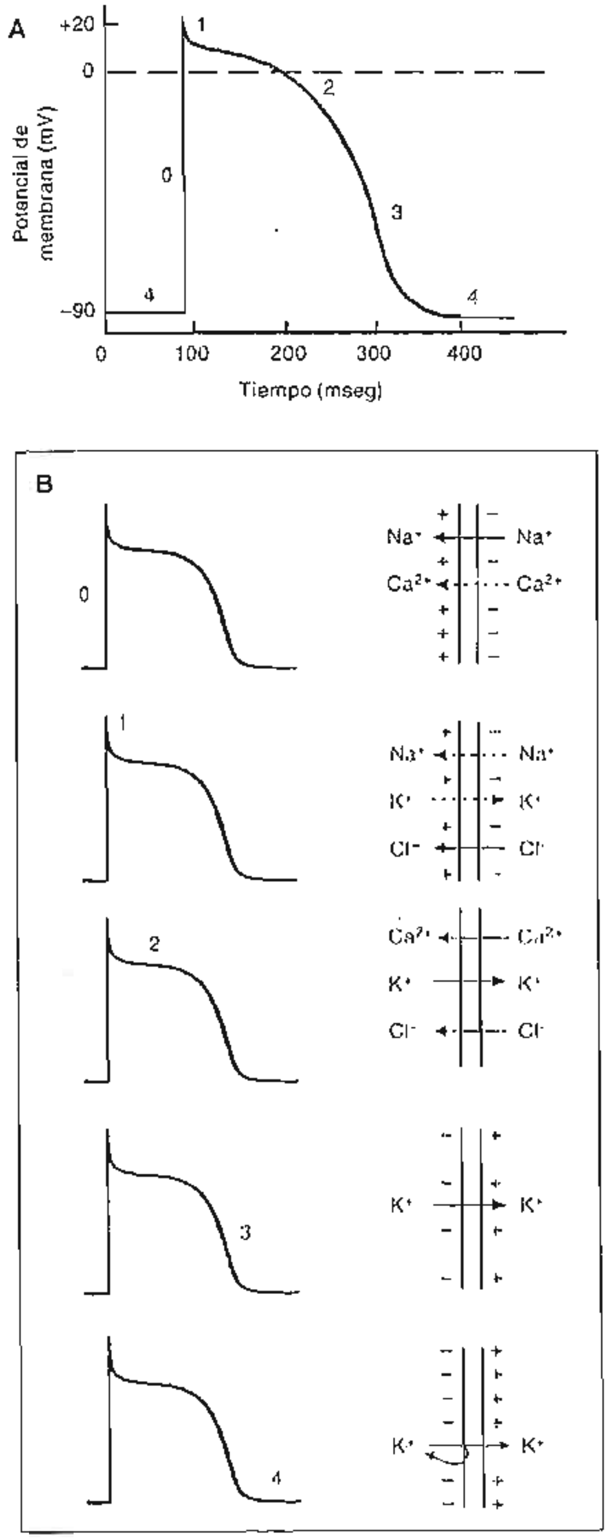


Fig. 21-2. Potencial de acción ventricular (*A*) y flujos iónicos principales que determinan sus distintas fases (*B*). (Modificada de Chaterjee. K.Y. et al. (eds.): Cardiology, an Illustrated Text Reference. Lippincott Gower, 1991, vol. I, cap. 40.)

Fase 0: corriente de sodio (I_{Na}). La fase 0 constituye la despolarización rápida del PA. En las células ventriculares, así como en las células auriculares y de la red de His-Purkinje, esta rápida despolarización depende de la apertura de *canales rápidos de Na⁺* similares a los presentes en el músculo esquelético y el nervio (cap. 3). Esta corriente de Na⁺ (I_{Na}) es designada como rápida porque exhibe cinética de activación e inactivación muy rápida en comparación con otras corrientes. Debido a que los canales rápidos de Na⁺ son operados por voltaje, luego de una despolarización la compuerta de *activación* se abre y I_{Na} llega a su pico en aproximadamente 1 mseg. Luego de la activación pico de I_{Na} la corriente comienza a disminuir debido al cierre de los canales mediante el proceso de *inactivación*, que en este caso se debe a la interacción del extremo aminoterminal de la proteína que forma el canal con el poro de éste (inactivación de tipo N). Por lo tanto, I_{Na} es prácticamente cero en unos pocos mseg (fig. 21-3). Una vez que el canal se encuentra en estado inactivo no puede volver a abrirse a menos que se *reactive*. La reactivación o remoción de la inactivación sólo es posible a potenciales negativos y luego de un lapso determinado. Es decir, lo mismo que la activación y la inactivación, el proceso de reactivación depende del voltaje y del tiempo. Luego de que la mayoría de los canales de Na⁺ se han inactivado durante la fase 0, el potencial de membrana debe repolarizarse para que los canales se reactiven y se encuentren disponibles para volver a abrirse y disparar un nuevo potencial de acción.

Para que ocurra la rápida despolarización de la fase 0, la célula debe ser despolarizada hasta el valor de voltaje necesario para abrir los canales rápidos de Na⁺ (aproximada-

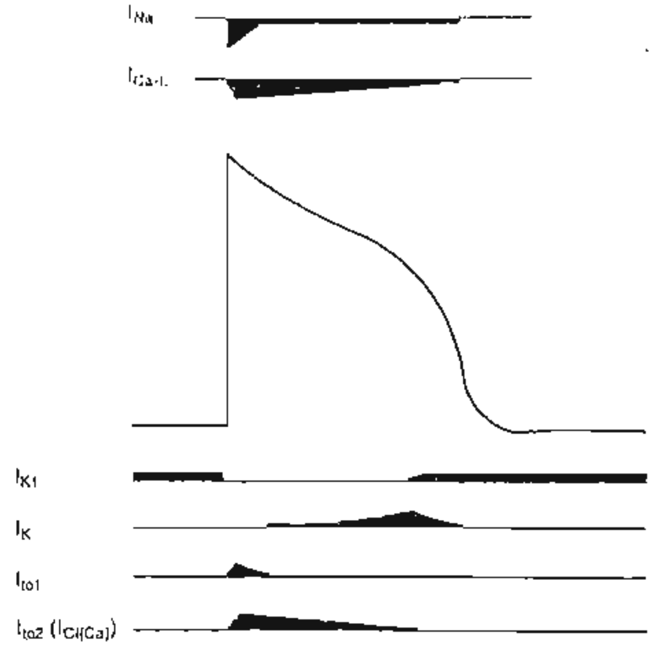


Fig. 21-3. Corrientes generadoras del PA cardíaco. Se observa un PA representativo de las células ventriculares. Por encima y por debajo del PA se muestran las corrientes responsables de generar los acontecimientos eléctricos que llevan a la configuración de los PA. En el texto se identifica cada uno de los símbolos con la corriente respectiva. Las superficies sombreadas no representan magnitudes relativas entre las diferentes corrientes. (Modificada de The Sicilian gambit. Circulation 84:1831-1851, 1991.)

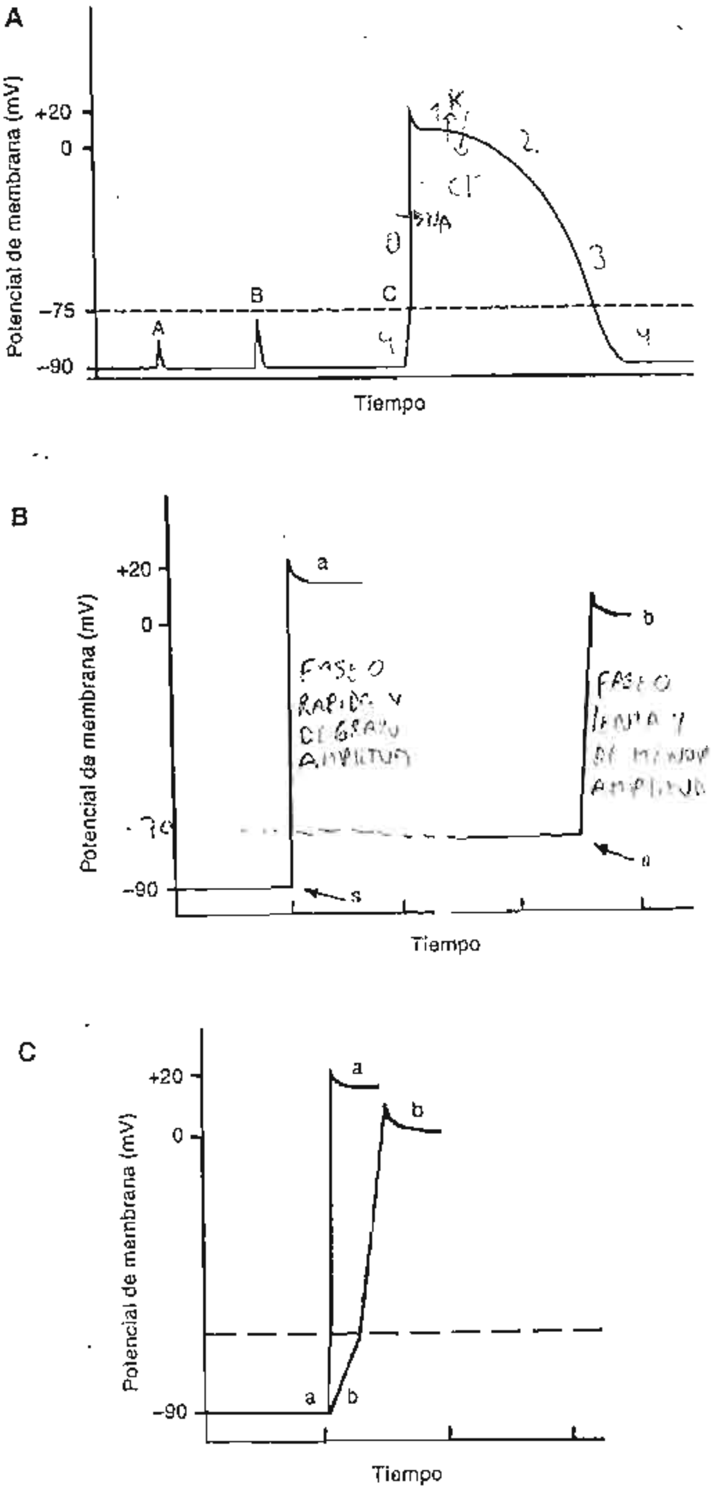


Fig. 21-4. *A*. Umbral para la iniciación de un potencial de acción (PA). Los estímulos despolarizantes pequeños (*A* y *B*) que no llegan a alcanzar el umbral son incapaces de disparar un PA, mientras que el estímulo que alcanza el umbral (*C*) produce un PA regenerativo. *B*. La velocidad y amplitud de la despolarización dependen del potencial de membrana en reposo (PMR) previo al estímulo. Cuando el PMR es muy polarizado, el estímulo (*s*) produce un PA con fase 0 rápida y de gran amplitud (*a*), mientras que PMR poco polarizados generan luego de un estímulo una fase 0 lenta y de poca amplitud. *C*. La velocidad y amplitud de la despolarización dependen de la velocidad con la cual se llega al umbral. Se genera un PA con fase 0 rápida y de gran amplitud cuando el umbral se alcanza rápidamente (*a*), mientras que estímulos que llegan al umbral más lentamente producen un PA con fase 0 lenta y de menor amplitud (*b*). (Modificada de Katz, A. M.: Physiology of the Heart, 2nd ed. Raven Press, New York, 1992.)

mente −70 mV). Cuando los canales de Na^+ comienzan a abrirse, el Na^+ empieza a fluir a favor de su gradiente electroquímico hacia el interior de la célula. Esto hace que la célula se despolarice más, lo que abre canales de Na^+ adicionales. Una vez que se abren suficientes canales de Na^+ el proceso se hace regenerativo: origina la rápida despolarización de la fase 0 y el potencial de membrana se acerca velozmente al potencial de equilibrio para el Na^+ (E_{Na} = +60 mV). El voltaje al cual se abre un número de canales de Na^+ suficiente para iniciar el PA representa el *umbral* necesario para disparar potenciales de acción. Cualquier cambio de voltaje que no alcance el umbral (estímulos subumbrales) no generará un PA (fig. 21-4, *A*). Una vez que se supera el umbral, I_{Na} aumenta porque se activan más canales de Na^+, hasta que comienza a declinar a medida que el potencial de membrana se acerca a E_{Na}. El potencial de membrana nunca llega a E_{Na} por diversas razones: 1) a medida que el potencial de membrana se acerca a E_{Na}, la fuerza impulsora que promueve el ingreso de Na^+ disminuye; 2) los canales de Na^+ se inactivan inmediatamente luego de su apertura; 3) las corrientes repolarizadoras se empiezan a activar durante la etapa final de la fase 0. Por lo tanto, durante la fase 0, el potencial de membrana más positivo que se alcanza es de aproximadamente +35 mV, lo que determina un cambio de potencial de 110 a 120 mV en sólo unos 2 mseg.

Debido a que la despolarización no sólo abre las compuertas de activación sino que también cierra las compuertas de inactivación, las corrientes despolarizantes subumbrales inhiben la subsecuente disponibilidad de canales de Na^+ funcionales para disparar un potencial de acción. Asimismo, es importante el valor del PR previo al estímulo despolarizante que induce la apertura de canales de Na^+ para determinar la amplitud y velocidad de despolarización de la fase 0. A PR muy polarizados (−90 mV), un estímulo supraumbral generará una fase 0 rápida y de gran amplitud (fig. 21-4, *B*), mientras que, a PR parcialmente despolarizados (−70 mV), un estímulo similar producirá una fase 0 lenta y de menor amplitud (fig. 21-4, *B*). Esto se debe a que la despolarización subumbral del PR previo al estímulo ha inactivado algunos de los canales de Na^+ al cerrar sus compuertas de inactivación. Este fenómeno es evidente luego de la despolarización del PR producida por la acumulación de K^+ en el medio extracelular que ocurre durante la isquemia miocárdica. La dependencia del voltaje de la inactivación de los canales de Na^+ es también evidente cuando se llega al umbral a baja velocidad. Si el umbral se alcanza rápidamente, la fase 0 es rápida y de gran amplitud (fig. 21-4, *C*). En cambio, si el umbral se alcanza lentamente, hay más tiempo para que la dependencia del voltaje de la inactivación se haga más importante, y la fase 0 es más lenta y de menor amplitud (fig. 21-4, *C*).

Fase 1: corriente transitoria hacia afuera (I_{to}). La fase 1 del potencial de acción cardíaco consiste en una rápida repolarización transitoria del potencial de membrana que sigue inmediatamente a la fase 0. La fase 1 varía de una especie a otra y además en diferentes regiones del corazón de una misma especie. Por ejemplo, las células subendocárdicas poseen una fase 1 de menor magnitud que las células subepicárdicas (véase más adelante), mientras que esta fase es prominente en las células auriculares y en las de Purkinje y está ausente en las células nodales. Esta repolarización temprana se debe primariamente al egreso de K^+. También se ha descrito un ingreso de Cl^- durante la fase 1. La corriente responsable de la fase 1 se denomina *transitoria hacia afuera* (*transient outward*) y se la expresa comúnmente como I_{to}. I_{to} se produce por la apertura de canales dependientes de voltaje y del tiempo. Además, estos canales también presentan inactivación luego de pasar por el estado abierto. Estas características hacen que I_{to} sea transitoria (fig. 21-3). El umbral para su activación es de aproximadamente –30 mV. La rápida activación de I_{to} que genera la fase 1 es seguida por inactivación durante la meseta (fase 2) del PA cardíaco. La reactivación de I_{to} auricular es más rápida que la ventricular y por eso el PA ventricular a menudo carece de fase 1 a frecuencias normales.

I_{to} está compuesta por dos corrientes separadas: I_{to1} e I_{to2}. I_{to1} es una corriente de K^+ que es independiente de la concentración interna de Ca^{2+} para su activación y es sensible al bloqueador 4-aminopiridina. La quinidina, droga antiarrítmica usada en el tratamiento de las taquicardias auriculares, bloquea, entre otras corrientes de K^+, a I_{to1}. El segundo componente de I_{to}, I_{to2}, depende del Ca^{2+} intracelular para su activación y el ion permeante es Cl^- ($I_{Cl(Ca)}$). $I_{Cl(Ca)}$ es más importante durante la primera porción de la meseta del PA (fase 2), una vez que el Ca^{2+} citosólico ha aumentado. En condiciones fisiológicas, el primer componente de I_{to}, I_{to1}, es holgadamente el más importante de los dos para generar la fase 1.

Fase 2: corriente de calcio (I_{Ca}). La fase 2 corresponde a la meseta del potencial de acción cardíaco. Sigue a la repolarización temprana de la fase 1 y es un período durante el cual el valor del potencial de membrana se mantiene relativamente constante durante varios milisegundos. La presencia de esta prominente meseta es responsable de la larga duración del PA en las células cardíacas, la cual es la mayor diferencia entre los PA de las células cardíacas y las esqueléticas o nerviosas. Como se puede observar en la figura 21-3, la meseta es causada por un balance entre corrientes catiónicas hacia el interior de la célula (despolarizantes) y corrientes catiónicas hacia el exterior de ésta (repolarizantes). La principal corriente despolarizante de la fase 2 es una *corriente de* Ca^{2+} (I_{Ca}). Las corrientes repolarizantes de la fase 2 están representadas por la corriente de Cl^-, $I_{Cl(Ca)}$, y por corrientes de K^+ a través de dos canales diferentes: la ya mencionada I_{to1}, que aparece en la fase inicial de la meseta, y la de potasio tardía, que es importante sólo en la fase final de la meseta y, como veremos más adelante, es la corriente responsable de repolarizar el potencial de membrana durante la fase 3. La corriente de Ca^{2+} de la fase 2 se produce a través de canales operados por voltaje y que presentan inactivación. La cinética de inactivación de estos canales es más lenta que la de los canales rápidos de Na^+ y, por lo tanto, el tiempo durante el cual permanecen abiertos es más prolongado. Gracias a esta característica se los llama canales de Ca^{2+} de *tipo L* (por *long lasting*) o de larga duración (corriente $I_{Ca\text{-}L}$). Estos canales son bloqueados por los antagonistas cálcicos (dihidropiridinas, verapamilo, etc.) que se utilizan comúnmente en clínica médica. Existen también en las células cardíacas canales de Ca^{2+} con cinéticas de activación e inactivación más rápidas que los canales L. Son los llamados canales de Ca^{2+} de *tipo T* (por *transient*) o de apertura transitoria (corriente $I_{Ca\text{-}T}$). En clínica comienzan a usarse bloqueadores de los canales T para disminuir la frecuencia cardíaca con ventaja sobre los antagonistas de los canales L porque no poseen efecto inotrópico negativo. $I_{Ca\text{-}L}$ es fundamental en la función cardíaca. Por ejemplo, es el nexo primario en el acoplamiento excitocontráctil cardíaco. El ingreso de iones Ca^{2+} a través de los canales L durante la meseta del PA es lo que liga los acontecimientos eléctricos del PA con los mecánicos, ya que, como se describió en detalle en el capítulo 4, estimula la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}), la reposición de los depósitos intracelulares y, en menor medida, la activación directa de las proteínas contráctiles.

Fase 3: corriente tardía de potasio (I_K). La fase 3 corresponde a la repolarización final del PA y se debe a la corriente generada por la lenta apertura de los canales de K^+ *tardíos* (I_K). La fase 3 es causada primariamente por el disbalance de las corrientes que estaban relativamente equilibradas durante la fase 2. Debido a la inactivación de los canales de Ca^{2+}, $I_{Ca\text{-}L}$ disminuye mientras que I_K aumenta. I_K es generada por canales de K^+ operados por voltaje, pero que carecen de inactivación. Son canales de activación muy lenta que se activan gradualmente durante la despolarización sostenida de la fase 2 y que se encuentran plenamente abiertos durante la fase 3. En la figura 21-3 se observa claramente cómo I_K se activa lentamente durante la fase 2 para hacerse predominante durante la fase 3 y contribuir a la repolarización del PA. A medida que el K^+ sale de la célula a través de I_K, el potencial de membrana se repolariza y alcanza valores en los cuales se suprime la inhibición de I_{K1}. Por lo tanto, durante la fase final de la fase 3, I_{K1} contribuye a repolarizar el potencial de membrana y a regresar al PR. Se han descrito dos componentes de I_K. Uno que se activa relativamente rápido (I_{Kr}) y otro que se activa muy lentamente (I_{Ks}). Los dos componentes poseen características biofísicas y farmacológicas diferentes, lo cual sugiere que son causados por activación de dos tipos distintos de canales. Por ejemplo, el componente I_{Kr} es inhibido por los antiarrítmicos de clase III, mientras que I_{Ks} no es afectada por estas drogas.

Corrientes adicionales que contribuyen al potencial de acción cardíaco

Corriente de K^+ activada por acetilcolina ($I_{K(ACh)}$). $I_{K(ACh)}$ se genera por activación de canales operados por el receptor colinérgico muscarínico M_2 y la subsecuente unión de GTP a una proteína G regulatoria que los abre. Estos canales contribuyen a la modulación del PR y del PA. Son particularmente importantes en los nódulos SA y AV y en las aurículas, donde pueden producir hiperpolarización y aceleración de la repolarización. El efecto cronotrópico negativo de la acetilcolina sobre el corazón es mediado fundamentalmente por la apertura de estos canales.

Corriente de Cl^- estimulada por AMP cíclico ($I_{Cl(cAMP)}$). Cuando los niveles intracelulares de AMP cíclico aumentan (como por ejemplo luego de un incremento de la estimulación simpática), se hace más evidente una corriente de Cl^- significativa ($I_{Cl(cAMP)}$). La estimulación β-adrenérgica activa a esta corriente de Cl^- que genera acortamiento del PA. Es necesario aclarar que existe siempre cierto nivel basal de actividad simpática y por tanto de $I_{Cl(cAMP)}$.

Corriente de la bomba Na^+,K^+-ATPasa (I_{pump}). Aunque I_{K1} es la corriente mayoritariamente responsable del mantenimiento del PR de las células cardíacas, no representa el único transporte iónico electrogénico que ocurre durante la fase 4. La ouabaína, un bloqueador de la bomba Na^+,K^+-ATPasa, es capaz de despolarizar las células ven-

Tabla 21-2. Corrientes iónicas asociadas al potencial de acción cardíaco*

Corriente	*Características*
Rápida de sodio (I_{Na})	Determina la fase 0. Casi ausente en células nodales. Inhibida por la tetrodotoxina y drogas antiarrítmicas
Transitoria de calcio ($I_{Ca\text{-}T}$)	Determina el tercio final de la despolarización diastólica. Espontánea en células sinusales
Lenta de calcio ($I_{Ca\text{-}L}$)	Determina la meseta. Presente en todas las células. Estimulada por receptores β. Inhibida por el verapamilo
Transitoria hacia afuera de potasio (I_{to1})	Fase 1. Importante en células auriculares, donde contribuye a la duración del período refractario
Tardía de potasio (I_K)	Produce la fase 3. Inhibida por drogas antiarrítmicas. Aumenta el período refractario. Participa en el potencial del marcapaso
Rectificadora hacia adentro de potasio (I_{K1})	Determina el potencial de reposo, excepto en células nodales
De potasio inducida por acetilcolina ($I_{K(ACh)}$)	Contribuye a determinar el potencial diastólico máximo (PDM) en células nodales. Disminuye la velocidad de despolarización diastólica
De potasio dependiente de ATP ($I_{K(ATP)}$)	Activada por la disminución del ATP en el medio intracelular. Aumenta en la isquemia. Acorta el PA y el período refractario
Corrientes de cloruro (I_{Cl}) activadas por estimulación β ($I_{Cl(cAMP)}$), Ca^{2+} intracelular ($I_{Cl(Ca)}$), estiramiento	Varios tipos, funciones no identificadas completamente: control de la duración del PA y modulación de la frecuencia de descarga en células nodales

* La presencia y por lo tanto la contribución de estas corrientes al potencial de acción varía con la especie estudiada, pero la mayoría de ellas han sido encontradas en el hombre.

triculares en unos 3 a 5 mV. Esto significa que la corriente hiperpolarizante generada por esta bomba contribuye, aunque mínimamente, al mantenimiento del PR. Sin mayor importancia en condiciones fisiológicas, este mecanismo puede contribuir a mantener el PR en condiciones patológicas acompañadas de disminución de los canales de potasio de reposo. Esto se ha comprobado en el músculo auricular humano expuesto a una sobrecarga crónica secundaria a defectos valvulares.

Corriente del intercambiador Na^+/Ca^{2+} ($I_{Na/Ca}$). Otra corriente que puede contribuir al potencial de membrana, tanto en reposo como durante el potencial de acción, es la corriente generada por el intercambiador Na^+/Ca^{2+} ($I_{Na/Ca}$). Al trabajar en su modo "normal", el intercambiador Na^+/Ca^{2+} intercambia Ca^{2+} intracelular por Na^+ extracelular y contribuye de esta forma a la remoción del Ca^{2+} citosólico. El intercambiador también puede trabajar en su modo "inverso", intercambiando Na^+ intracelular por Ca^{2+} extracelular. De este modo, el intercambiador Na^+/Ca^{2+} puede contribuir también al acoplamiento excitocontráctil induciendo el ingreso de Ca^{2+}. El intercambiador Na^+/Ca^{2+} transporta 3 iones Na^+ por cada ion Ca^{2+} y genera un transporte transmembrana de carga positiva. El potencial de equilibrio para el intercambiador Na^+/Ca^{2+} es negativo, generalmente algo mayor de –30 mV; por lo tanto, cerca del PR trabaja en su modo "normal" y genera una corriente despolarizante. Por otro lado, $I_{Na/Ca}$ es una corriente repolarizante cuando el intercambiador trabaja en el modo "inverso" promoviendo el ingreso de Ca^{2+} en la célula durante la fase 1 y la primera parte de la fase 2. $I_{Na/Ca}$ vuelve a tornarse en corriente despolarizante (modo "normal") durante el resto de la fase 2 y la fase 3.

Corriente de K^+ sensible al ATP ($I_{K(ATP)}$). Cuando la oxigenación del músculo cardíaco declina, como ocurre por ejemplo durante la isquemia miocárdica, el PA se acorta significativamente. Este acortamiento del PA durante la isquemia es causado por una corriente de K^+ que se activa cuando los niveles intracelulares fisiológicos de ATP disminuyen ($I_{K(ATP)}$). La activación de esta corriente de K^+ es independiente del voltaje y del tiempo. En condiciones basales, es decir, cuando el corazón se encuentra normalmente oxigenado y los niveles de ATP son fisiológicos, esta corriente no contribuye a la configuración del PA.

La tabla 21-2 presenta una sinopsis de las corrientes más importantes en la generación o en la regulación del PA cardíaco. Es necesario hacer hincapié en que, entre las corrientes descritas en la última sección, $I_{K(ACh)}$ y $I_{Cl(cAMP)}$ están presentes en condiciones fisiológicas; I_{pump} e $I_{Na/Ca}$ poseen poca influencia sobre el PA debido a sus pequeñas amplitudes, e $I_{K(ATP)}$ es importante sólo en condiciones patológicas.

Períodos refractarios y supernormales

La reactivación demorada de los canales rápidos de Na^+ dependientes de voltaje ya descrita determina la refractariedad del corazón. El tiempo durante el cual el potencial de membrana permanece a niveles más positivos que –60 mV, prácticamente entre la fase 0 y el tercio inferior de la fase 3 (fig. 21-5), corresponde al período refractario absoluto. Durante este período, ningún estímulo es capaz de provocar un potencial de acción porque los canales de sodio no pueden ser reactivados antes que la inactivación sea suprimida, lo que sucede al repolarizar la membrana. A valores de E_m entre –60 y –80 mV encontramos el período refractario relativo, durante el cual un estímulo superior al umbral producirá una respuesta, cuya amplitud y velocidad de despolarización (dV/dt) aumentan a medida que el potencial al que se estimula se acerca al de reposo (fig. 21-6). Luego del período refractario relativo se encuentra una corta fase de supernormalidad en la que se puede provocar una respuesta con un estímulo menor que el normal, porque E_m se halla más cerca del umbral y los canales de sodio están casi totalmente recuperados. Para frecuencias cardíacas normales, el período refractario absoluto dura unos 200-250 mseg y los períodos refractario relativo y de supernormalidad entre 30-50 mseg cada uno. En el músculo auricular estas cifras se reducen a la mitad.

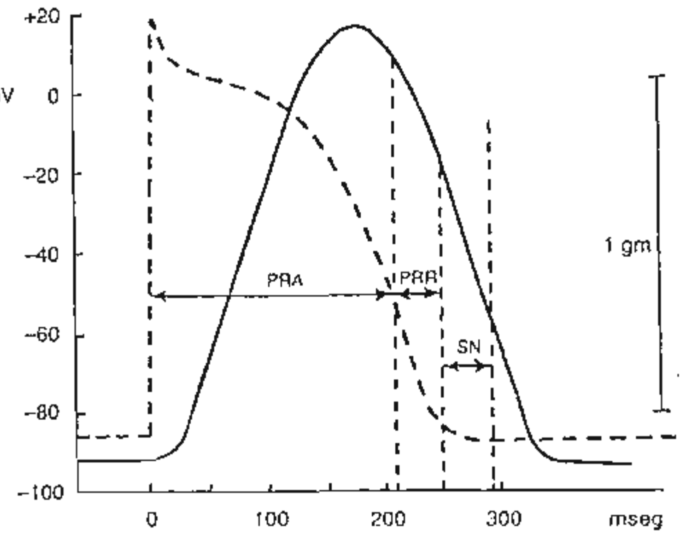


Fig. 21-5. Relación temporal entre el potencial de acción y la curva de contracción. Los intervalos indicados corresponden al período refractario absoluto (*PRA*), período refractario relativo (*PRR*) y fase de supernormalidad (*SN*). (Modificada de Mountcastle, V. (ed.): Medical Physiology, 14th ed. Mosby, 1980, vol. 2, cap. 36.)

Diferencias regionales en los potenciales de acción cardíacos

Los PA cardíacos difieren de una región a otra de acuerdo con las características de las corrientes que los generan. Las figuras 21-7 y 21-8 muestran PA registrados en diferentes regiones del corazón. A continuación se describe cómo se caracterizan los PA en cada región y se indica cómo se diferencian del típico PA ventricular.

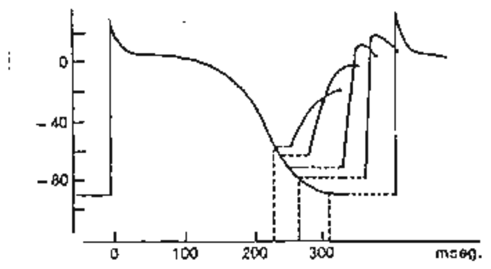


Fig. 21-6. Representación esquemática de las respuestas que se obtienen con estímulos de intensidad mayor que el umbral durante el período refractario relativo. La amplitud y dV/dt de las respuestas aumentan a medida que la repolarización progresa.

Nódulo sinoauricular. El nódulo SA contiene células especializadas que generan PA. A diferencia del resto de las células cardíacas, las células del nódulo SA no presentan un potencial de membrana estable entre los PA, sino una lenta despolarización (véase Automatismo [fig. 21-9]). La fase 4 muestra una lenta despolarización espontánea que se denomina *potencial de marcapaso*. Dado que estas células no presentan un verdadero PR, se denomina *potencial diastólico máximo* (PDM) al potencial más negativo que alcanza la célula entre los PA. Este potencial es menos negativo que los PR del resto de las células cardíacas debido a una permeabilidad disminuida al K^+ a potenciales negativos causada por la carencia de I_{K1} en las células del nódulo SA. El potencial diastólico máximo de estas últimas varía entre −55 mV en las verdaderas células del nódulo SA y −70 mV en las células de transición que se ubican en el límite entre el nódulo SA y las aurículas. El potencial de marcapaso lleva el PDM al umbral para generar un PA. Por lo tanto, estas células son espontáneamente activas, y la pendiente de la fase 4 o potencial de marcapaso es la deter-

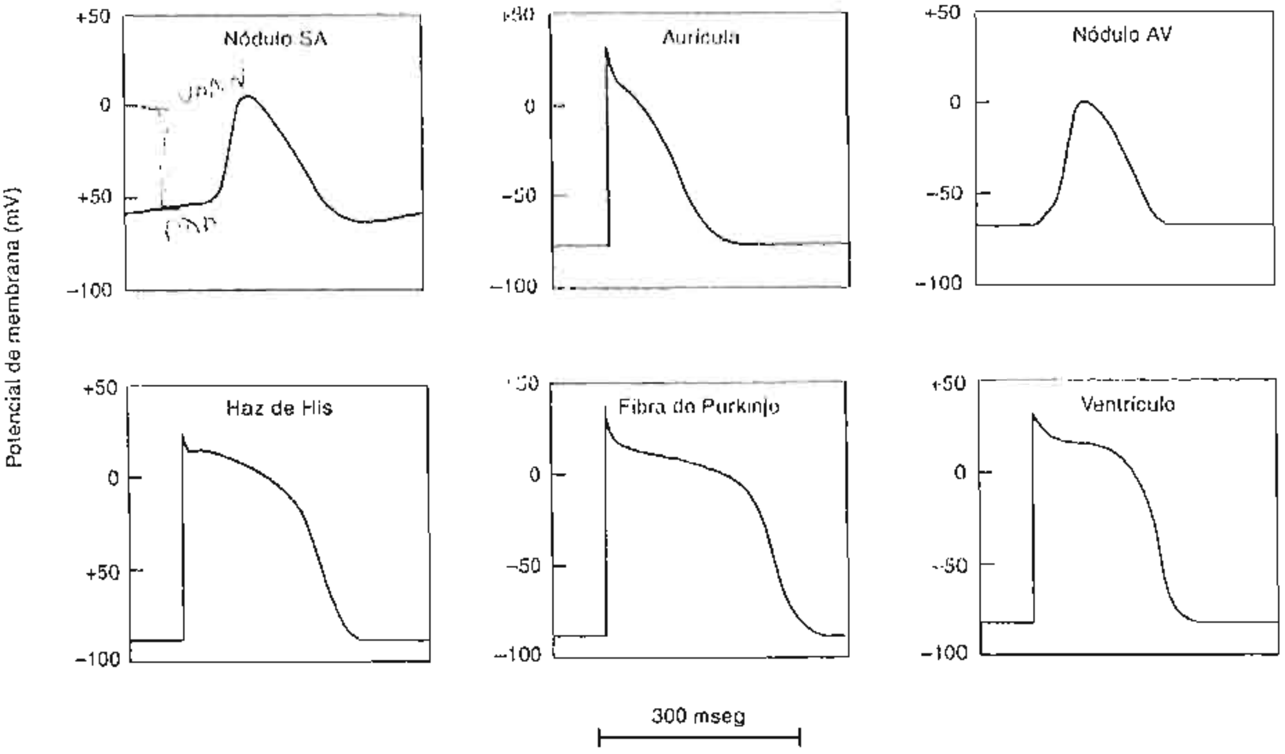


Fig. 21-7. Diferencias en la configuración de los potenciales de acción de distintas células cardíacas.

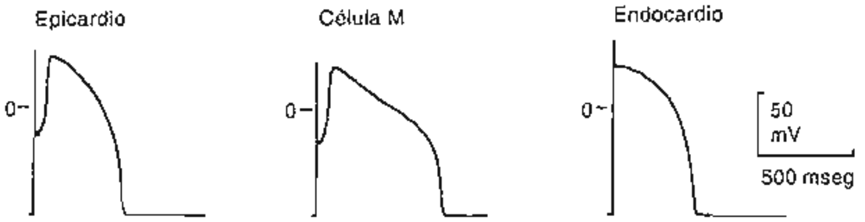


Fig. 21-8. Potenciales de acción ventriculares registrados bajo el modo *current-clamp* de célula entera (técnica de *patch-clamp*, véase cap. 3). (Modificada de Liu, D. W. y Antzelevitch, C. Circ. Res. 76:351-365, 1995.)

minante más importante de la velocidad de generación de PA cardíacos y, por ende, de la frecuencia cardíaca. Una vez que se alcanza el umbral se produce la despolarización de fase 0 que tiene lugar por la apertura de canales de Ca^{2+} de tipo L y no por canales rápidos de Na^+ sensibles a la tetrodotoxina, que se encuentran inactivados al PDM y durante el potencial de marcapaso (fig. 21-9). Como los canales de Ca^{2+} de tipo L tienen una cinética más lenta que los canales de Na^+, la fase 0 de las células del nódulo SA es más lenta que la de las células ventriculares (véase tabla 21-3). No hay fase 1 en las células del nódulo SA y la fase 2 es breve. Al igual que en las células ventriculares, la fase 3 de las células del nódulo SA es determinada por la apertura de los canales de K^+ tardíos que retornan el potencial de membrana al PDM para así iniciar un nuevo ciclo.

Aurícula. Los PA auriculares son similares a los PA ventriculares descritos anteriormente. El PR es de alrededor de –85 mV y la fase 0 es rápida, generada por I_{Na}. La mayor diferencia radica en la forma triangular de los PA de la aurícula, ya que generalmente carecen de meseta. Esta forma triangular deriva de la prominente fase 1 de los PA auriculares. Esto se debe a una predominante I_{to} presente en estas células.

Nódulo auriculoventricular. Las células del nódulo auriculoventricular (nódulo AV) disparan PA similares a los del nódulo SA. Es decir, presentan despolarización espontánea durante la fase 4 y la despolarización de fase 0 es producida por la apertura de canales de Ca^{2+} de tipo L. Sin embargo, la despolarización espontánea de la fase 4 del PA de las células del nódulo AV es más lenta que la de las células del nódulo SA. Por tanto, el nódulo SA dispara PA antes que el nódulo AV, lo cual lo convierte en el marcapaso primario del corazón.

Fibras de Purkinje. Las fibras de Purkinje generan PA muy similares al típico PA descrito anteriormente para las células ventriculares. Las células del haz de His poseen PA muy similares a los de las células de Purkinje. Los PA de estos dos últimos tipos celulares poseen una fase 1 prominente y una larga meseta. Es importante aclarar que las células de Purkinje presentan automatismo (véase más adelante).

Ventrículo. La figura 21-8 muestra registros de PA realizados con la técnica de *patch-clamp* bajo la configuración de "célula entera" (cap. 3) en células aisladas de distintas zonas de la pared ventricular derecha. Se reconocen tres tipos de configuraciones de PA bien diferenciados. Las células del epicardio poseen una prominente fase 1 en relación con las células del endocardio. Esto se debe a la mayor densidad de canales generadores de I_{to1} en el epicardio. En 1991, Antzelevitch y colaboradores describieron por primera vez las características particulares de las células contenidas en la pared ubicada entre el epicardio y el endocardio, a las que denominaron *células M*. Como se aprecia en la figura 21-8, las células M poseen una fase 1 prominente (al igual que las células del epicardio y debido a las mismas razones). La característica más relevante de las células M es la prolongada duración del PA, en especial cuando son estimuladas a baja frecuencia. Esto hace que sean las últimas células miocárdicas en repolarizarse en forma total y muy posiblemente generen de esta manera la onda U del ECG (véase más adelante). La prolongada duración del PA de las células M se debe a una disminuida densidad de canales de K^+ generadores de I_{Ks}. Además, la mayor proporción de I_{Kr} en relación con I_{Ks} existente en estas células las convertiría en el principal blanco de las drogas antiarrítmicas de clase III.

Automatismo ①

Como vimos anteriormente, el potencial de reposo de las células de los nódulos cardíacos y del sistema de His-Purkinje es capaz de variar de manera espontánea y tiende a hacerse menos negativo. Este fenómeno de despolarización espontánea determina que el potencial de reposo finalmente alcance el umbral de excitación de la célula y le otorga así a ésta la capacidad de despolarizarse espontáneamente, lo cual se conoce como *automatismo* cardíaco. La frecuencia de descarga derivada de la despolarización espontánea depende de tres factores: el potencial de reposo, la velocidad de despolarización de la fase 4 y el potencial umbral. Mientras menor sea la diferencia entre el umbral y el PDM y mayor la velocidad de despolarización, mayor será la frecuencia de descarga de una célula. Si, como dijimos anteriormente, se considera que las células del nódulo SA tienen el potencial de reposo menos negativo del corazón y la velocidad de despolarización espontánea más rápida, es fácil entender que estas células sean las primeras en despolarizarse y, en condiciones normales, asuman la función de marcapaso primario del corazón. Una vez que el nódulo SA dispara un PA, la onda de despolarización se propaga a otras regiones del corazón. Las células automáticas de estas otras zonas del corazón no tienen en condiciones normales la oportunidad de disparar espontáneamente PA antes que la onda de despolarización proveniente del nódulo SA las alcance y las lleve hasta el umbral de excitación.

Automatismo en las fibras de Purkinje. En condiciones fisiológicas las fibras de Purkinje pueden tener un potencial de marcapaso extremadamente lento en la fase 4. Las fibras de Purkinje poseen todas las corrientes presentes en las células ventriculares más una corriente adicional que está ausente en estas últimas. Se trata de la corriente denominada I_f (por *funny*, graciosa, rara, singular). I_f es la corriente responsable de la mayor parte de la corriente despolarizante que genera el potencial de marcapaso de las células de Purkinje. Se trata de una corriente catiónica a través de canales no selectivos que dejan pasar tanto Na^+ (ingreso) como K^+ (egreso). Cuando este canal se abre a potenciales negativos, como los cercanos al potencial de membrana de las células de Purkinje (–90 mV), predomina el ingreso de Na^+ por sobre el egreso de K^+ y la célula se despolariza lenta y espontáneamente hasta alcanzar el potencial umbral de despolarización que abre los canales de Na^+ dependientes de voltaje (sensibles a la tetrodotoxina) que disparan el potencial de acción.

Automatismo en las células del nódulo SA. Diversos factores contribuyen al potencial de marcapaso de las células del nódulo SA. La mayor corriente despolarizante del potencial de marcapaso de las células de Purkinje, I_f, también está presente en las células del nódulo SA y contribuye al potencial de marcapaso en ellas (fig. 21-9). Además de I_f, también se ha descrito otra corriente despolarizante en las células del nódulo SA. Se trata de una corriente de Na^+ denominada $I_{Na\text{-}B}$ (por *background*, de fondo). Para que la corriente constante $I_{Na\text{-}B}$ genere despolarización debe predominar sobre la corriente repolarizadora de K^+, I_K, que es la responsable de la fase 3. Como dijimos anteriormente, I_K no presenta inactivación, pero su conductancia se reduce a medida que el potencial de membrana se repolariza. I_K decae lentamente a medida que el potencial de membrana se aproxima al potencial diastólico máximo, lo que hace que $I_{Na\text{-}B}$ comience a predominar sobre I_K y se inicie el potencial de marcapaso que despolariza espontáneamente a la célula (fig. 21-9). Por último, la corriente de Ca^{2+} a través de los canales T ($I_{Ca\text{-}T}$) contribuye a despolarizar la membrana durante la fase final del potencial de marcapaso (fig. 21-9). En resumen, el potencial de marcapaso de las células del nódulo SA es determinado por el aumento del ingreso de Na^+ a través de los canales que generan I_f e $I_{Na\text{-}B}$, el aumento del ingreso de Ca^{2+} a través de los canales de tipo T y la disminución del egreso de K^+ a través de los canales responsables de I_K.

Propagación del impulso

Existen variaciones regionales en la velocidad de conducción del impulso cardíaco, las que se resumen en la tabla 21-3.

El retardo de conducción no es proporcional a la distancia recorrida, lo cual indica que la velocidad de propagación no es uniforme. En contraste con el miocardio ordinario y la vía de conducción rápida, los PA de las células nodales presentan menor amplitud y una fase 0 más lenta (dV/dt) porque la corriente de Ca^{2+} constituye el elemento predominante de la excitación. El mayor retardo de conducción se observa entre el nódulo AV y el haz de His, a pesar de que sólo unos pocos milímetros separan a estas dos estructuras. Esto se debe al hecho de que un potencial lento genera corrientes locales débiles y, por lo tanto, es menos apto para la conducción. Además, las uniones intercelulares comunicantes o en hendidura (véase más adelante) son menos numerosas en el nódulo AV. Aunque cada célula cardíaca está rodeada de una membrana aislante, el miocardio se comporta desde el punto de vista eléctrico como una célula única gigante (sincicio funcional) debido a la presencia de los discos intercalares. Estos discos son estructuras que separan células vecinas e incluyen regiones especializadas en las que las membranas adyacentes se adosan y que contienen "canales" de gran diámetro. Estos permiten el paso de iones y moléculas de bajo peso molecular (ATP, glucosa, etc.) y constituyen vías de baja resistencia eléctrica (uniones comunicantes). Estos canales (no selectivos) conducen la corriente del circuito local, de manera que el flujo eléctrico que parte del nódulo sinusal se propaga a toda la masa del tejido. Por esta razón el miocardio se comporta como si hubiera una continuidad citoplasmática entre sus células. La permeabilidad de estos canales es controlada por el pH y el Ca^{2+} intracelular. La acidosis y la sobrecarga cálcica existentes en la isquemia prolongada provocan la ruptura de estas conexiones, lo que aísla al tejido normal del tejido infartado en vías de necrosis.

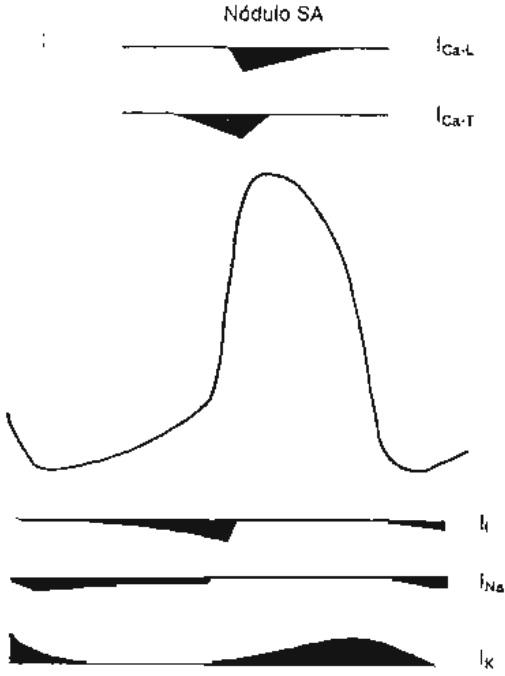


Fig. 21-9. Corrientes generadoras del PA en las células del nódulo SA. Por encima y por debajo del PA se muestran las corrientes responsables de generar los fenómenos eléctricos que llevan a la configuración de los PA. En el texto se identifica cada uno de los símbolos con las corrientes respectivas. Las superficies sombreadas no representan magnitudes relativas entre las diferentes corrientes. (Modificada de The Sicilian gambit. Circulation 84:1831-1851, 1991.)

Efectos electrofisiológicos de la isquemia cardíaca

La isquemia entraña desproporción entre las demandas metabólicas y el aporte energético brindado por la circulación. La isquemia implica también la ausencia de lavado de los desechos metabólicos, lo cual, agregado a la deficiencia energética, altera profundamente la homeostasis iónica y la actividad eléctrica. Por mecanismos todavía no total-

Tabla 21-3. Variaciones regionales de la velocidad de conducción

Tipo celular	*Respuesta*	*PR (mV)*	*dV/dt (V/seg)*	*Conducción (m/seg)*
Nódulo SA	Lenta	–55	1-2	< 0,05
Aurícula	Rápida	–80	100-200	≃ 1,0
Nódulo AV	Lenta	–60	5-10	< 0,05
His-Purkinje	Rápida	–90	500-1.000	3
Ventrículo	Rápida	–80	100-500	1

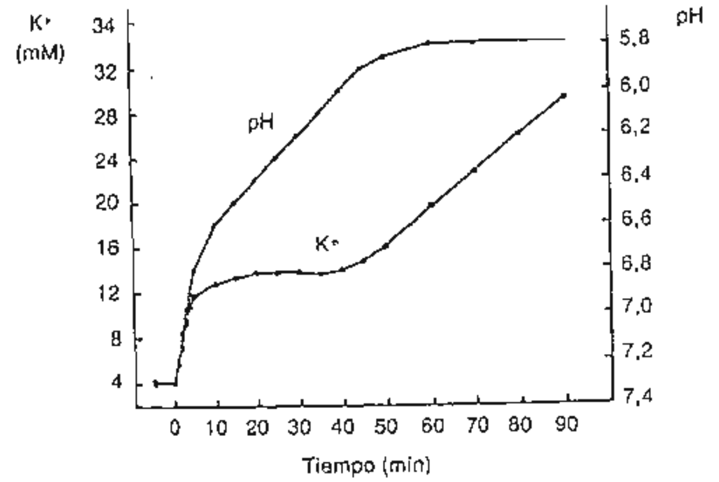


Fig. 21-10. Cambios del pH y del K⁺ extracelular en el centro de una región isquémica en función del tiempo de oclusión coronaria. (Modificada de Gettes, L., en Fozzard, H. et al. (eds.): The Heart and Cardiovascular System. Raven Press, 1991, vol. 2, cap. 57.)

mente aclarados, la isquemia estimula la salida de K⁺ de la célula al intersticio, donde la concentración aumenta con rapidez (fig. 21-10), para luego estabilizarse a niveles entre 7 y 12 mmol/l, según el grado de isquemia. Concomitantemente se observa una acidosis progresiva debida a la glucólisis anaeróbica y a la degradación del ATP celular. La acumulación intersticial de K⁺ reduce el potencial de membrana, lo que inactiva los canales de Na⁺, deprime el potencial de acción y produce marcados trastornos de la conducción. Estas alteraciones electrofisiológicas crean condiciones favorables para la producción de arritmias severas que pueden provocar la muerte súbita.

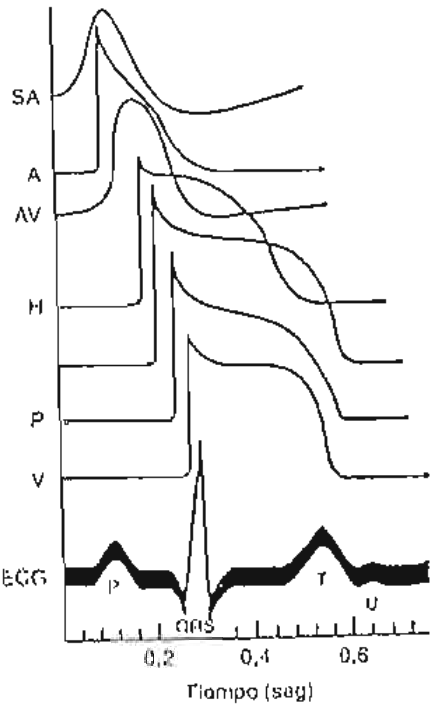


Fig. 21-11. Potenciales de acción representativos de las estructuras siguientes: nódulo sinusal (*SA*), músculo auricular (*A*), nódulo auriculoventricular (*AV*), haz de His (*H*), ramas del haz de His, fibras de Purkinje (*P*) y músculo ventricular (*V*). Los trazados guardan correspondencia temporal entre sí y con el electrocardiograma (*ECG*).

Relación entre el ECG y el PA ventricular

Si bien la técnica de electrocardiografía se explica con detalle en la sección siguiente, es importante aclarar primero la relación que existe entre el electrocardiograma (ECG) y los PA cardíacos. La figura 21-11 muestra que la onda P del ECG corresponde a la actividad auricular y que el complejo QRS, el segmento ST y la onda T corresponden a la activación ventricular.

Como una primera aproximación, el complejo QRS corresponde a la fase 0 del PA, el segmento ST a la meseta (fase 2) y la onda T a la repolarización tardía (fase 3). Sin embargo, la relación entre los acontecimientos eléctricos en las células ventriculares y las diferencias de potencial registradas sobre la superficie corporal es más complicada que lo recientemente expuesto. Esto se debe a que el complejo QRS y la onda T representan el promedio de todos los PA de los millones de células ventriculares que son despolarizadas durante el lapso en que los PA se propagan a través de los ventrículos. A pesar de estas limitaciones, el intervalo QT brinda un índice aproximado de la duración del PA y permite la evaluación clínica de los efectos de drogas y enfermedades sobre las propiedades de los canales iónicos responsables de la despolarización y repolarización ventricular. Por ejemplo, un intervalo QT prolongado, que deriva del registro de PA ventriculares de larga duración, podría ser causado por el síndrome del QT largo (QTL). Este síndrome puede ser adquirido o congénito. Los QTL congénitos son causados por defectos genéticos en los canales iónicos del miocardio. Existen cuatro tipos distintos de QTL congénitos (fig. 21-12), tres de los cuales se sabe que son causados por alteraciones de los genes que expresan los canales de K⁺ responsables de I_{Ks} (QTL1) e I_{Kr} (QTL2) y de aquellos que expresan los canales rápidos de Na⁺ (QTL3). No se conoce aún el defecto genético culpable del QTL4. Por otra parte, antihistamínicos como la terfenadina y antiarrítmicos como la quinidina y el d-sotalol, que bloquean la I_{Kr}, han sido implicados en casos de QTL adquiridos. Los QTL, ya sean congénitos o adquiridos, causan generalmente taquiarritmias ventriculares del tipo *torsade de pointes*, que derivan principalmente de la repolarización diferencial de las células miocárdicas. Es decir, el alargamiento del PA de algunas células es más pronunciado que en otras y esto hace que la repolarización se disperse y se generen arritmias reentrantes (véase más adelante) que pueden provocar síncope y muerte súbita.

EL ELECTROCARDIOGRAMA

La electrocardiografía se ha convertido en una importante técnica de diagnóstico en medicina clínica y es especialmente útil para la identificación de las alteraciones del ritmo y de la conducción, así como de la enfermedad coronaria arteriosclerótica que determina la isquemia o el infarto. Asimismo, es el método auxiliar de elección para precisar la existencia de hipertrofia de las cámaras cardíacas, en especial de las izquierdas, frecuentemente producida por hipertensión arterial o lesiones valvulares.

Desde los primeros trazados electrocardiográficos realizados con el galvanómetro de cuerda, como se mencionó al principio de este capítulo, el grado de precisión de los registros ha ido en aumento merced a que en los equipos modernos las corrientes procedentes del corazón son amplificadas electrónicamente. Además, los electrocardiógra-

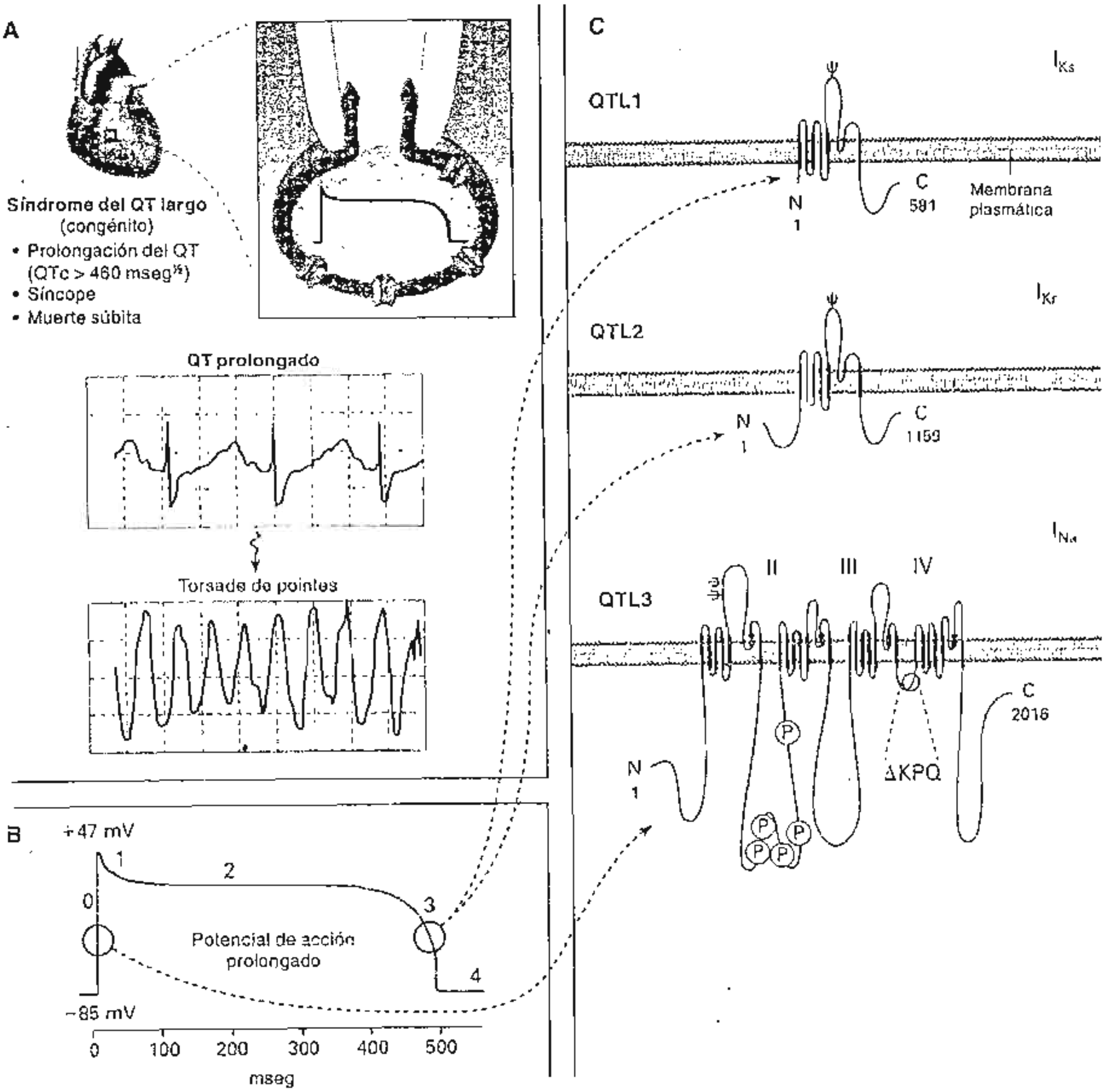

A
Síndrome del QT largo
(congénito)
• Prolongación del QT
(QTc > 460 mseg½)
• Síncope
• Muerte súbita
QT prolongado
Torsade de pointes
B
+47 mV
1
2
0
3
Potencial de acción
prolongado
4
−85 mV
0
100
200
300
400
500
mseg
C
QTL1
I_{Ks}
N
1
C
581
Membrana
plasmática
QTL2
I_{Kr}
N
1
C
1159
QTL3
I_{Na}
I
II
III
IV
P
ΔKPQ
N
1
C
2016

Fig. 21-12. Síndrome del QT largo. *A*. Esquema de una célula aislada en contacto con un electrodo de *patch-clamp* bajo el modo célula entera, y dos registros representativos de ECG con QT prolongado y con arritmia de tipo *torsade de pointes*. *B*. Se ilustra un potencial de acción ventricular prolongado generador del síndrome del QT largo. *C*. Esquemas de canales de K^+ y Na^+ con defectos genéticos generadores de los distintos tipos de síndrome de QT largo. En el caso del QTL3, se muestra la secuencia de tres aminoácidos (ΔKPQ) faltantes en la proteína que forma el canal de Na^+ cardíaco en los individuos con este síndrome. Estos tres aminoácidos le dan al canal la característica de inactivación, la cual está ausente en el QTL3; de esta forma se prolonga el tiempo de apertura de estos canales y, por consiguiente, el potencial de acción. (Modificada de Ackerman, M. J. y Clapham, D. E. N. Engl. J. Med. 336:1575-1586, 1997.)

fos actuales tienen una alta resolución, son de fácil manejo y de pequeño tamaño; pueden inscribir a chorro de tinta o con una aguja caliente sobre papel termosensible. La velocidad de registro estándar es de 25 mm/seg, lo que permite calcular fácilmente la duración de una onda o la frecuencia cardíaca sabiendo que 1 mm = 0,04 seg. Asimismo, los equipos permiten calibrar el desplazamiento del registro en sentido vertical, de tal modo que 10 mm sean equivalentes a 1 mV; así se facilita la medición de la amplitud de una onda, pues 1 mm = 0,1 mV.

El electrocardiograma (ECG) es el registro de las variaciones de potencial creadas en el cuerpo por la actividad eléctrica del corazón. La onda de despolarización debida a la activación secuencial de las cámaras cardíacas genera una diferencia de potencial entre las zonas activadas y en reposo, lo que induce variaciones en el campo eléctrico que aparecen como ondas en el ECG. La morfología y polaridad de estas ondas dependen de la secuencia del proceso de activación y de la localización de los electrodos que las registran.

Derivaciones bipolares. Los puntos seleccionados para el registro del ECG reciben el nombre de derivaciones. Einthoven describió tres derivaciones, que suelen llamarse derivaciones estándar y se designan con números romanos (D_I, D_{II} y D_{III}). Para explicar la relación entre ellas, Einthoven consideró el cuerpo como un conductor volumétrico homogéneo, en el cual la raíz de los miembros forma un triángulo equilátero, con el corazón en el centro, como se

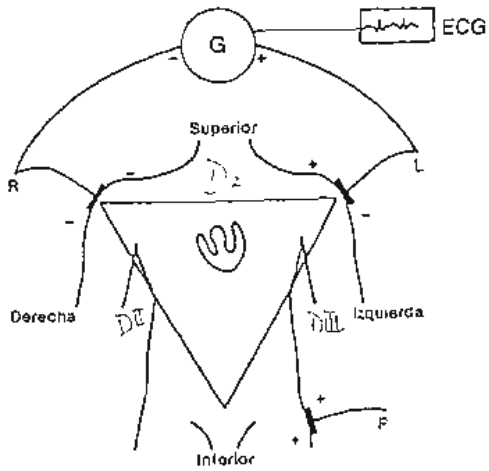


Fig. 21-13. Esquema del triángulo ideado por Einthoven, con el corazón en su centro. *R*; brazo derecho; *L*, brazo izquierdo; *F*, pierna izquierda; *G*, galvanómetro; *ECG*, electrocardiograma.

esquematiza en la figura 21-13. Si se registran simultáneamente los potenciales del campo eléctrico generado por el corazón desde los vértices del triángulo, la suma dará 0. Por otra parte, se considera que el frente de onda de la excitación, o sea, la línea de demarcación entre las regiones activadas y las que se mantienen aún en reposo, puede representarse por un dipolo cuya parte positiva (+) corresponde a esta última y la negativa (–) a la ya excitada, caracterizada por una inversión de la polaridad normal.

En las derivaciones bipolares se registra la diferencia de potencial entre los dos electrodos conectados al electrocardiógrafo, de modo que se produzca una deflexión hacia arriba cuando el dipolo se dirige al electrodo positivo. Por razones de comodidad los electrodos se conectan a los extremos de los miembros, que actúan como simples conductores adheridos al torso. Convencionalmente, D_I conecta L, brazo izquierdo (+), con R, brazo derecho (–); D_{II}, F, pierna izquierda (+), con R, brazo derecho (–), y D_{III}, F, pierna izquierda (+), con L, brazo izquierdo (–) (véase fig. 21-15). Un cuarto electrodo, no mostrado en la figura, conecta la pierna derecha a tierra para minimizar la interferencia eléctrica.

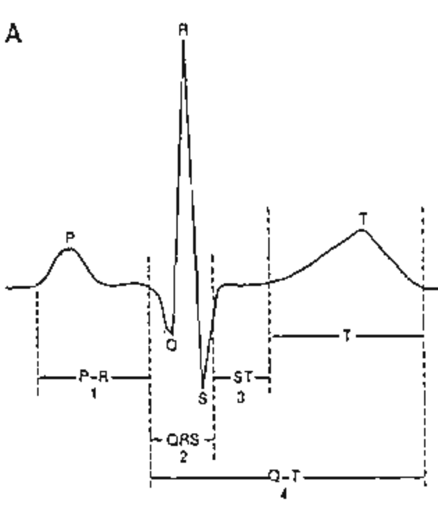
Secuencia y origen de las deflexiones. Ya se enunció, al describir la figura 21-11 referida a los diferentes potenciales de acción cardíacos, el nombre de las principales ondas del ECG. Como se aprecia en la figura 21-14, *A*, el registro electrocardiográfico del ciclo cardíaco se inicia con una onda de baja amplitud, producida por la excitación de las aurículas, llamada onda P, seguida por un corto segmento isoeléctrico (segmento PR), al que le suceden las deflexiones correspondientes a la activación ventricular que configuran el complejo QRS (fig. 21-14, *A*, *2*). Este se continúa por otro segmento isoeléctrico (segmento ST) que finaliza con la aparición de la onda T, debida a la repolarización de los ventrículos. No siempre, luego de ésta aparece una pequeña onda positiva, llamada U, que no se muestra en la figura.

La activación alcanza el nódulo AV antes que termine la onda P, y se propaga a través del haz de His y el sistema de Purkinje durante el intervalo entre el comienzo de la onda P y la iniciación del complejo QRS, pero la actividad eléctrica de estos tejidos especializados no tiene expresión electrocardiográfica debido a la pequeñez de su masa, a la escasa amplitud de sus potenciales y al cancelamiento de éstos cuando se conducen en direcciones opuestas. La repolarización de las aurículas origina una onda de sentido inverso a la onda P, llamada T auricular (Ta), que es de pequeña magnitud y coincide con el QRS; debido a ello rara vez es detectada en los ECG convencionales.

La denominación de complejo QRS se usa genéricamente para designar cualquier deflexión producida por la excitación de los ventrículos. La deflexión positiva se denomina R y cualquier otra negativa subsecuente se llama S. Si el complejo ventricular comienza con una deflexión negativa (que puede no estar presente), ésta se denomina onda Q. Estas letras son puramente descriptivas y no indican hitos fisiológicos. También fue Einthoven quien las designó de ese modo, partiendo de la presístole, activación auricular, a la que le puso la letra P por esta razón, y asignando las letras consecutivas del alfabeto a las ondas siguientes sin presumir su origen.

Una vez despolarizados completamente los ventrículos, en el ECG se registra el segmento ST, que es isoeléctrico y corresponde a la meseta de los potenciales de acción ventriculares (fig. 21-11).

La repolarización ventricular comienza por el epicardio. La onda T tiene la misma polaridad que el complejo QRS, porque la secuencia de la repolarización sigue el sentido opuesto al de la despolarización; se inicia en las últimas fibras que fueron activadas y prosigue hacia las primeras que se despolarizaron. El final de la onda T coincide con el



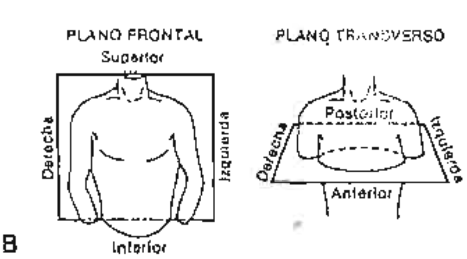


Fig. 21-14. *A*. Registro de un electrocardiograma tipo: *1*, intervalo PR; *2*, complejo QRS; *3*, segmento ST; *4*, intervalo QT; *P*, onda P; *T*, onda T. *B*. Dos de los planos en que se pueden registrar las fuerzas de activación y repolarización cardíacas. En el frontal se inscriben las derivaciones de los miembros y en el transversal lo hacen, a nivel del tórax, las derivaciones precordiales.

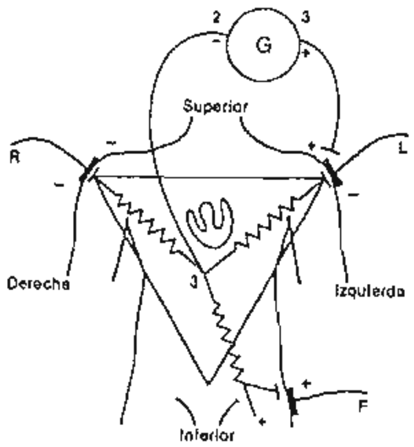


Fig. 21-15. Representación esquemática de la central terminal de Wilson (*3*), conectada a los tres miembros. El electrodo indiferente 2, que de ella sale, se comporta como negativo, mientras que el electrodo explorador *3*, en este caso conectado al brazo izquierdo, es positivo y registraría la derivación unipolar VL.

retorno del potencial a los niveles de reposo. Cabe mencionar que si la duración de los potenciales de acción fuese exactamente igual en todas las fibras ventriculares, la repolarización se haría en el mismo sentido en que se produjo la excitación y la polaridad de la onda T sería opuesta a la del complejo QRS. En cuanto a la onda U, habitualmente positiva, que se registra por excepción, suele atribuirse a la lenta repolarización de la red subendocárdica de Purkinje, aunque recientemente (1995) también se ha descrito la contribución de las células M en la configuración de esta onda (véase anteriormente).

La duración promedio de la onda P en un adulto normal es de aproximadamente 0,10 seg. El intervalo PR se mide desde el comienzo de la onda P hasta el comienzo de la activación ventricular (onda R u onda Q si está presente, caso en el cual se habla de intervalo PQ); incluye el tiempo necesario para activar las aurículas, el nódulo AV y el sistema de His-Purkinje, y dura de 0,12 a 0,20 seg. La duración del complejo QRS es de alrededor de 0,08 seg y representa el tiempo necesario para la despolarización de toda la masa ventricular. El intervalo entre el comienzo del QRS y el final de la onda T se llama QT y tiene una duración promedio de 0,35 seg; incluye los períodos de excitación y recuperación de los ventrículos.

Derivaciones precordiales y unipolares de los miembros. Además de las derivaciones estándar de los miembros (bipolares), existen otras que miden la diferencia de potencial entre un electrodo de referencia y un electrodo explorador, que puede ser ubicado en cualquier parte de la superficie corporal. El electrodo de referencia más comúnmente usado es la central terminal (CT) de Wilson, que consiste en la conexión a través de resistencias en paralelo de ambos brazos y una pierna, como se observa en la figura 21-15 (*3*). Este terminal sería análogo a un electrodo muy distante del corazón con potencial cero durante todo el ciclo. De esa manera, los voltajes registrados con este sistema corresponden a los cambios de potencial en el sitio donde se encuentra ubicado el electrodo explorador, *3*, respecto del electrodo indiferente, 2, de la figura 21-15. El electrodo explorador se define como "positivo" y producirá una deflexión hacia arriba toda vez que capte positividad en relación con el electrodo indiferente. Estas derivaciones se llaman *unipolares.*

Hay seis derivaciones unipolares que se registran desde puntos específicos de la pared anterior del tórax (fig. 21-16, *B*); se denominan *derivaciones precordiales* y se designan V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 y V_6. Estas derivaciones complementan las de los miembros, que registran diferencias de potencial en el plano frontal, mientras que las precordiales lo hacen en el plano transversal (fig. 21-14, *B*).

La central terminal de Wilson también es empleada para registrar las *derivaciones unipolares de los miembros*, a las que se denomina VR (brazo derecho), VL (brazo izquierdo) y VF (pierna izquierda). Contienen información en el plano frontal al igual que las clásicas derivaciones D_I, D_{II} y D_{III} estándar.

Goldberger demostró que si se desconectaba de la CT la derivación que se quería obtener, el registro tenía más amplitud (fig. 21-16, *A*); por esa razón se llaman *derivaciones unipolares ampliadas*, designadas aVR, aVL y aVF, y son las de uso habitual. Los electrocardiógrafos modernos tienen una llave selectora de derivaciones que automáticamente hace las conexiones correspondientes.

Los vectores eléctricos. En cada derivación del ECG, la morfología y la polaridad de sus ondas están relacionadas con los cambios en la orientación de los frentes de ex- 14

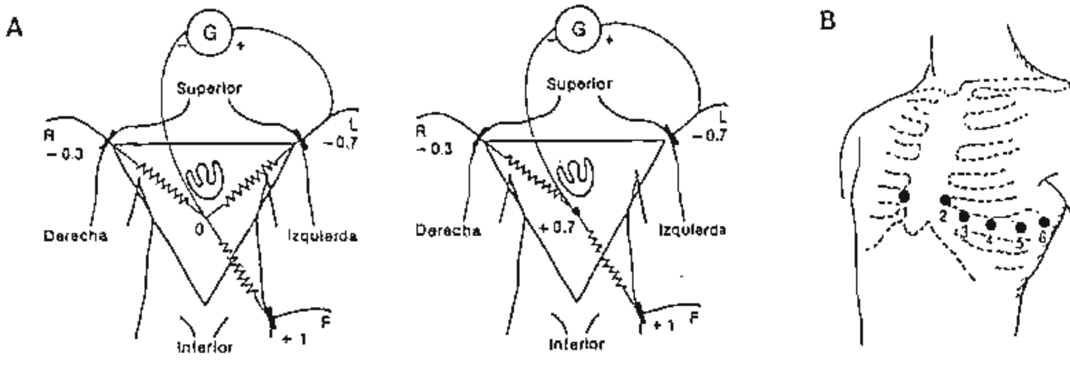
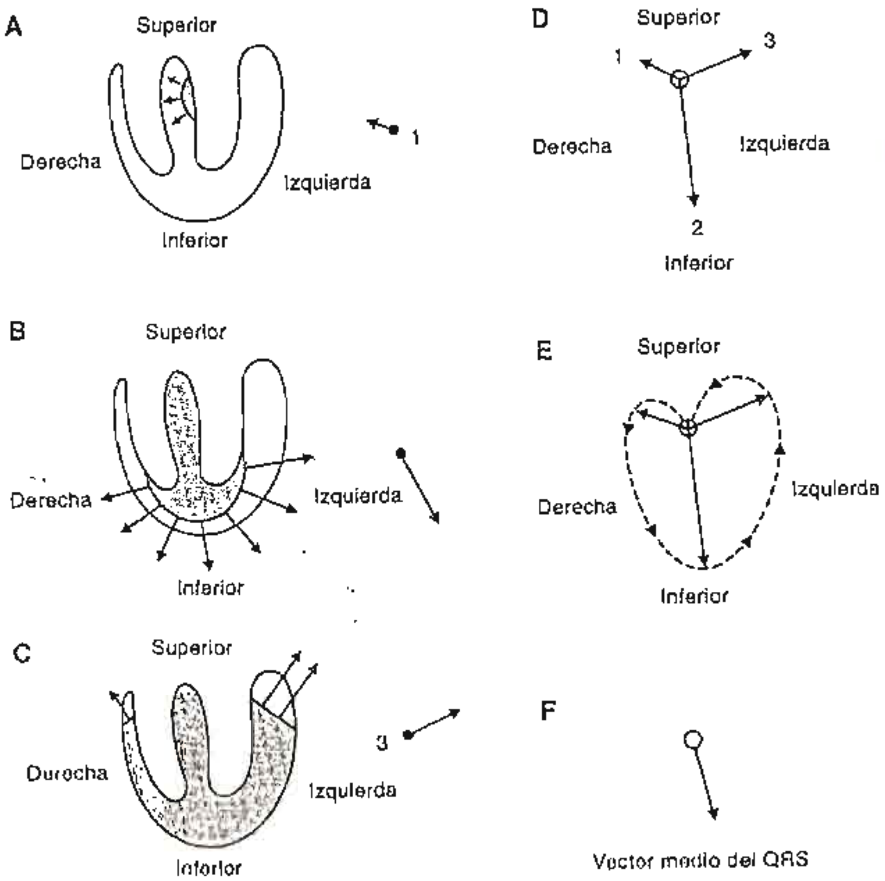


Fig. 21-16. *A*. Efecto del cambio propuesto por Goldberger: al desconectarse el brazo izquierdo de la central terminal de Wilson (CT), el voltaje registrado por dicha derivación aumenta al doble. Nótese que en la figura de la izquierda la CT tiene potencial cero, lo mismo que la sumatoria de los voltajes de todas las derivaciones unipolares. *B*. Posición del electrodo explorador en las derivaciones precordiales. V_1, cuarto espacio intercostal a la derecha del esternón; V_2, cuarto espacio intercostal a la izquierda del esternón; V_3, en el medio de una línea que une V_2 y V_4; V_4, quinto espacio intercostal, línea hemiclavicular izquierda; V_5, quinto espacio intercostal, línea axilar anterior izquierda; V_6, quinto espacio intercostal, línea axilar media izquierda.



19

Fig. 21-17. Génesis de los vectores del QRS. *A.* Vector septal, porción inicial del complejo, producido por la despolarización del tabique interventricular. Comienza del lado izquierdo y produce un vector inicial *1*, que en el plano frontal se dirige hacia la derecha y arriba. *B.* Activación del ápex. Comienza en la superficie endocárdica y, como las fuerzas del ventrículo izquierdo son dominantes, genera un vector medio 2, dirigido a la izquierda y hacia abajo. *C.* La activación de las porciones terminales de la base del corazón genera un vector final *3*, dirigido hacia la izquierda y arriba debido, una vez más, a que el proceso se realiza desde el endocardio y a que las fuerzas del ventrículo izquierdo prevalecen. *D.* Como las colas de los tres vectores representan potencial cero, pueden superponerse en un mismo punto. *E.* Cuando se conectan las cabezas de los vectores se forma un "bucle" (*línea de puntos*) que representa un vectocardiograma. *F.* La suma de todos los vectores instantáneos de los ventrículos durante su despolarización da el vector medio (promedio) del QRS.

citación en el corazón. Para analizarlas e imaginar la progresión de todo el proceso de despolarización, los infinitos dipolos que se crean a lo largo de las ondas de activación en un instante pueden considerarse equivalentes a un dipolo único, representado por un vector que tiene magnitud y dirección, y que se grafica como una flecha con su punta positiva.

Intentemos visualizar lo que sucede durante la activación de las aurículas (véase anteriormente). La excitación se origina en el nódulo SA, ubicado en la parte superior derecha de la aurícula homónima, y desde allí se propaga hacia abajo y hacia la aurícula izquierda. Por lo tanto, el frente de onda que activa las aurículas está representado por un vector con el polo (+) orientado hacia el lado izquierdo del tórax y algo hacia abajo. El campo generado por este dipolo hará (+) el brazo izquierdo con respecto al derecho y así producirá una onda P positiva en D_I, lo mismo que en D_{II}; pero en D_{III}, que es casi perpendicular al eje del dipolo equivalente, la onda P será pequeña, difásica, o puede estar ausente. Una regla importante que se debe tener en cuenta es que la diferencia de potencial registrada será máxima en la derivación paralela al eje del dipolo y será equivalente a cero cuando sea perpendicular a dicho eje.

La propagación de la onda de excitación dentro de los ventrículos es más compleja porque el sistema de conducción, especializado en la propagación rápida, permite el comienzo casi simultáneo de la activación de ambos ventrículos. Las primeras fibras ventriculares que son activadas eléctricamente se encuentran en el lado izquierdo de la porción media del tabique interventricular, dada la distribución asimétrica de las ramas del haz de His. A causa de ello, el primer frente de la onda de activación ventricular se dirige a través del músculo septal de izquierda a derecha (fig. 21-17, *A*, vector 1). Luego sobreviene una ordenada pero compleja progresión desde las regiones subendocárdicas hacia las subepicárdicas (fig. 21-17, *B*, vector 2) y desde el ápex hacia la base (fig. 21-17, *C*, vector 3). Por lo tanto, se podría representar la activación ventricular con tres vectores: 1, inicial o septal; 2, medio o ventricular, y 3, final o basal. El vector de mayor magnitud es el 2 y representa la dirección general del proceso de activación que estaría orientada hacia la izquierda y abajo, aproximadamente paralela a D_{II}; por ese motivo el complejo QRS es predominantemente positivo en D_{II}, también positivo pero de menor magnitud en D_I, y pequeño, positivo o negativo en D_{III}.

Los tres vectores instantáneos del QRS que acabamos de describir pueden superponerse a partir de un origen común, valor cero, como se representa en la figura 21-17, *D*. Y si uno imagina todos los vectores instantáneos generados durante el registro del complejo QRS y los une por sus puntas, se puede inscribir un "bucle" que se desplaza en el sentido antihorario; esto constituye un *vectocardiograma* (fig. 21-17, *E*). Existen equipos especiales que realizan este tipo de registro, muy útiles para detectar los cambios en el proceso de activación, pero de uso poco frecuente.

Además, se puede hallar la resultante de los tres vectores instantáneos y obtener el vector medio del QRS (fig. 21-17, *F*), es decir, el que resultaría de la suma de todos los vectores generados en todos los instantes y en todas las células ventriculares durante la inscripción del QRS. Dicho vector indica la dirección y la magnitud promedio del proceso de despolarización ventricular. Se dirige, en general, de arriba hacia abajo, de derecha a izquierda y de atrás hacia adelante.

El mismo procedimiento podría realizarse para analizar vectorialmente el proceso de la repolarización (onda T).

El eje eléctrico. En presencia de un registro electrocardiográfico, además de calcular la frecuencia cardíaca, controlar la secuencia, morfología y duración de sus ondas y observar la presencia o no de alteraciones del ritmo, se debe determinar el *eje eléctrico*. A manera de definición, diremos que el eje eléctrico medio del corazón, en el plano frontal, es el valor del ángulo que forma el vector medio del QRS (recién descrito en el punto anterior) con la línea horizontal (D_I).

La utilidad práctica de determinarlo radica en que, en individuos normales, sus valores reflejan la posición anatómica del corazón, en concordancia con los hábitos constitucionales del individuo: tipo horizontal en los brevilíneos y vertical en los longilíneos, con varias posiciones intermedias. Por otra parte, el eje eléctrico sufre desviaciones en condiciones patológicas, como en el caso de las hipertrofias ventriculares (secundarias a hipertensión o valvulopatías) o en los bloqueos de la conducción intraventricular, como se analiza más adelante.

Para la determinación del eje eléctrico se pueden utilizar distintos métodos, todos ellos basados en la construcción de un sistema gráfico de referencia, donde se transportan los valores de los voltajes registrados en las distintas derivaciones.

Uno de los procedimientos para hallar el eje eléctrico medio del corazón, en el plano frontal, consiste en la representación, dentro de una circunferencia, del triángulo de Einthoven que contiene las derivaciones bipolares D_I, D_{II} y D_{III}, como puede verse en la figura 21-18. Se determina el vector para D_I (suma algebraica de las ondas del QRS en esa derivación) y se traslada este valor al lado apropiado del triángulo, respetando la polaridad convencional. Se repite este procedimiento con cualquiera de las otras dos derivaciones. Se proyectan líneas perpendiculares desde las cabezas y colas de estos componentes hacia el interior del triángulo. Su intersección determinará la posición de la cabeza y la cola del vector medio del QRS (fig. 21-18). El ángulo formado entre este vector y la horizontal es el valor del eje eléctrico medio del corazón, que normalmente en el adulto se halla entre 0 y +90° (en el caso de la figura, +70°). Cuando el vector encontrado se dirige hacia valores negativos, entre −10° y −60°, el eje eléctrico está desviado hacia la izquierda, y a la inversa, valores entre +110° y +160° indican desviación hacia la derecha. Convencionalmente, el diámetro horizontal de la representación gráfica tiene un valor de 0° a la derecha y de −180° a la izquierda, y el vertical, de +90° hacia abajo y −90° hacia arriba.

Una regla práctica que permite hacerse una rápida idea de la dirección del eje eléctrico medio del QRS es la de buscar la derivación donde el complejo es isodifásico (ondas negativas y positivas de igual valor), caso en el cual el eje, en el plano frontal, ha de ser perpendicular a esa derivación.

Electrogramas intracardíacos. Los electrogramas intracardíacos, como su nombre lo indica, son registros obtenidos en las cavidades del corazón por medio de catéteres con múltiples electrodos exploradores que se introducen por vía intravenosa. La figura 21-19 muestra registros normales tomados desde la aurícula derecha alta (ADA) y la región del haz de His (EHH), simultáneos con un ECG.

El catéter de registro se sitúa en la zona de unión de la aurícula derecha y el ventrículo derecho, de manera tal que uno o más electrodos queden en la aurícula derecha, otro en la porción superior del haz de His, cercana a la válvula tricúspide, y el electrodo de la punta en el ventrículo derecho. De esa manera se registrará tanto el electrograma auricular (A) como la activación de la parte ventricular (V). Entre ambos registros aparece una pequeña señal eléctrica correspondiente al haz de His (H), que representa la despolarización de esta estructura anatómica. Si se cuenta con un ECG registrado simultáneamente, se puede medir con exactitud el tiempo desde el inicio de la despolarización auricular (onda P) hasta que aparece la onda A en el EHH. Este lapso se denomina intervalo PA, dura en promedio 27 mseg y evidencia la velocidad de conducción intraauricular. Al período entre la deflexión A y la deflexión H en el EHH se lo identifica como intervalo AH (fig. 21-19, *A*) y representa el tiempo de propagación del estímulo en el nódulo AV. Dado que la conducción a través de éste es influida significativamente por el sistema nervioso autónomo, este intervalo es muy variable: su rango normal va de 50 a 120 mseg y cambia con la frecuencia cardíaca.

Entre el comienzo de la espiga del haz de His y la más temprana activación ventricular, que puede ser medida en el ECG simultáneo o en el propio hisiograma, existe el intervalo HV (fig. 21-19, *A*). Este intervalo representa el tiempo requerido por el impulso para propagarse desde el haz de His proximal hasta la primera porción activada de cualquier parte ventricular. Normalmente, dicho lapso es mucho menor que el requerido para el intervalo AH, ya que el rango de duración es de 30 a 55 mseg y, a diferencia de éste, no es afectado por el sistema nervioso autónomo.

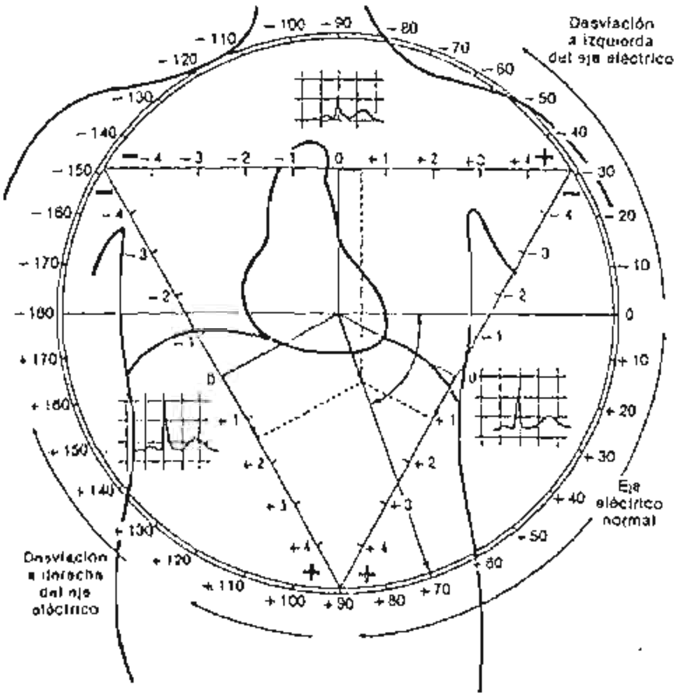


Fig. 21-18. Método para la determinación del eje eléctrico del corazón. Se mide la amplitud de las ondas del complejo en D_I, que en este caso es de 5 mm (0,5 mV), valor que se transporta sobre esta derivación a partir del centro (cero) hacia la derecha de la figura, ya que el brazo izquierdo, por convención, es positivo (+). Se procede de igual manera con D_{II} y D_{III} (puede ser solamente una de ellas). Estos tres vectores se proyectan al centro del triángulo de Einthoven y su intersección determina el vector medio del QRS, cuyo ángulo con respecto a la horizontal constituye el eje eléctrico del corazón, que en el caso que aquí se ilustra es de + 70°.

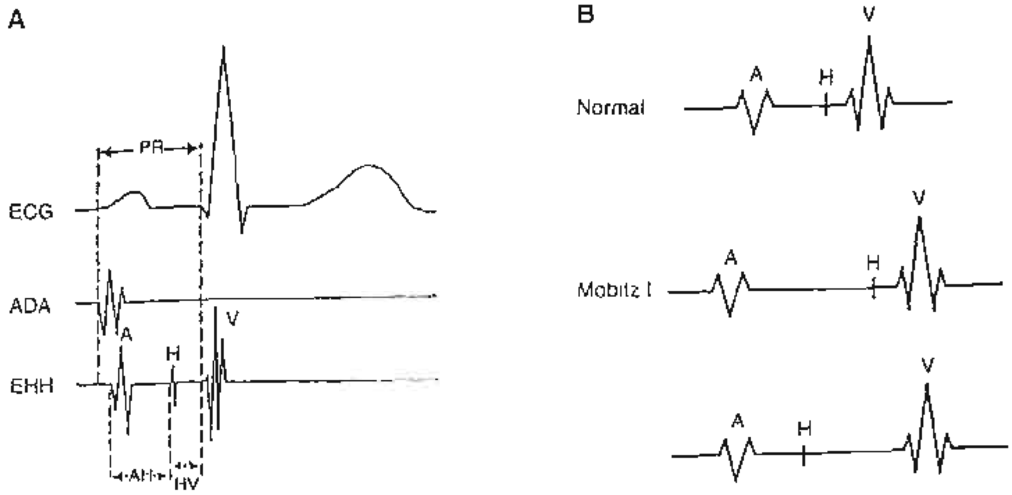


Fig. 21-19. *A*. Registros simultáneos de un ECG, un electrograma auricular alto (*ADA*) y un electrograma del haz de His (*EHH*). Nótese que la iniciación del electrograma auricular precede a la onda P del ECG y a la onda *A* del EHH. La onda H corresponde a los potenciales originados en el haz de His, y la onda V, a la activación ventricular. El intervalo *AH* representa la conducción a través del nódulo AV y el intervalo *HV* la correspondiente al haz de His, sus *ramas* y la red de Purkinje. *B*. Electrogramas del haz de His. En la parte superior se observa un registro normal. En el medio, uno correspondiente a un bloqueo AV de segundo grado que muestra un intervalo HV normal y un intervalo AH prolongado, indicativo de que el trastorno de la conducción se localiza en el nódulo AV. Abajo, bloqueo AV también de segundo grado, pero en este caso el intervalo AH es normal, mientras que se encuentra prolongado el HV, lo cual indica que el sitio del bloqueo es distal al nódulo.

ARRITMIAS

El advenimiento de la electrocardiografía constituyó el avance técnico necesario para un mejor análisis y un diagnóstico más preciso de los trastornos del ritmo cardíaco. Baste recordar que, a comienzos del siglo xx, el diagnóstico de las arritmias se hacía por auscultación o palpación del pulso y, en algunos casos, para mayor precisión, por el registro de los pulsos arterial y/o venoso. Aun cuando las arritmias cardíacas no representan un fenómeno fisiológico, un análisis breve y elemental de algunos trastornos del ritmo y de las alteraciones electrocardiográficas que ellos producen brinda la oportunidad de relacionar los conocimientos sobre el origen y propagación de la excitación cardíaca con la morfología del ECG y facilita la comprensión de la génesis de este último.

Definición. Cuando la frecuencia de descargas del nódulo sinusal, normalmente entre 60 y 100 lat/min, se halla por encima o por debajo de esas cifras, o cuando el lugar donde se origina el latido cardíaco no es el marcapaso fisiológico, o cuando la secuencia normal en la activación del corazón se altera, se habla de trastornos del ritmo cardíaco o, más comúnmente, de *arritmias*. En realidad, sería más correcto llamarlas disritmias, ya que arritmia, etimológicamente, significa ausencia de ritmo, pero el uso ha impuesto este último término.

Clasificación. Aún no existe una clasificación completa y racional de las arritmias cardíacas, pues todas las conocidas son incompletas o demasiado extensas. En general se clasifican de acuerdo con el lugar anatómico donde se origina el trastorno y, desde este punto de vista, pueden ser: a) *supraventriculares*, cuando se localizan en estructuras que se encuentran por encima del haz de His, y b) *ventriculares*, cuando se originan en el sistema de His-Purkinje o en la masa ventricular.

Por otro lado, se acostumbra a clasificarlas de acuerdo con el mecanismo que las origina en tres grandes categorías: a) por alteraciones en la *formación del impulso*; b) por trastornos en la *conducción del impulso*, y c) *mixtas*, cuando existen ambos trastornos combinados.

Mecanismos. a) *Alteraciones en la formación del impulso*. Las arritmias por esta causa pueden obedecer a un trastorno en el automatismo normal del nódulo SA, lo que da origen a bradicardias (frecuencias menores de 55 lat/min) o taquicardias (frecuencias mayores de 100 lat/min) sinusales. Pero también pueden deberse a la aparición de focos ectópicos —automatismo anormal— como resultado de la depresión funcional del nódulo sinusal o por exaltación del automatismo de un foco en otro lugar del tejido cardíaco, todo lo cual se mencionó brevemente al hablar de la actividad automática y se describirá enseguida.

Un mecanismo automático anormal encontrado con relativa frecuencia es la *actividad gatillada*, que consiste en la presencia de despolarizaciones subsecuentes a la fase 0 del PA cardíaco. Se trata de oscilaciones del potencial de membrana capaces de generar nuevos impulsos. Estas posdespolarizaciones pueden producirse tempranamente, durante la fase 2 o la fase 3 del potencial (posdespolarizaciones precoces), o pueden ocurrir después de haberse completado la repolarización (posdespolarizaciones tardías).

b) *Alteraciones del ritmo por trastornos de la conducción*. En estos casos la conducción puede estar enlentecida o abolida por completo, lo que recibe el nombre de *bloqueo*.

Con frecuencia se desencadenan arritmias por un mecanismo de *reentrada* o reingreso del estímulo en una vía de propagación, lo que origina un circuito en el que la activación persiste en forma transitoria o permanente. Para que una arritmia sea catalogada de reentrante debe reunir condiciones específicas, como la existencia de un área de bloqueo unidireccional (en un solo sentido) (área *z* de la figura 21-20, *B*), en tanto que la onda de excitación progresa por el otro lado del circuito para reingresar en él al llegar a su punto de partida cuando ya esta zona se ha repolarizado (fig. 21-20, *B*, *n*). Esto da lugar a estimulaciones repetitivas (taquicardias). Este modelo fue inicialmente descrito

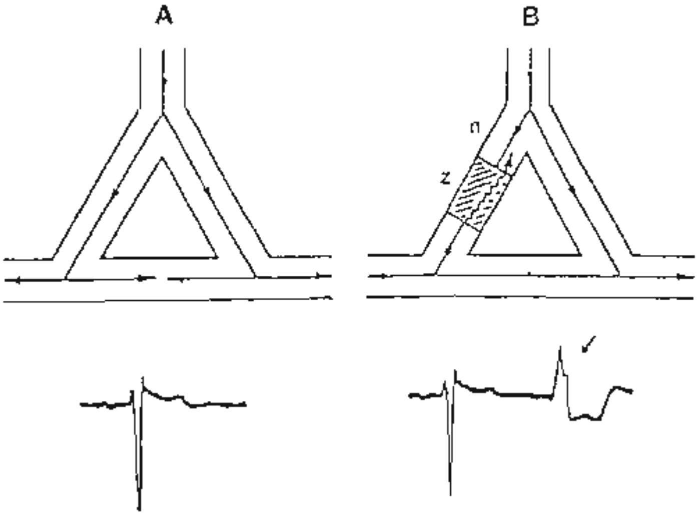


Fig. 21-20. *A*. Esquema de la activación en el circuito normal y su registro. *B*. Posible mecanismo de la reentrada: el estímulo se bloquea en sentido anterógrado en una zona de conducción deprimida (*z*), pero avanza en sentido retrógrado, lo cual origina una nueva activación en la región (*n*) ya recuperada. La flecha en el registro inferior indica el latido ectópico.

por Schmitt y Erlanger y, una vez desencadenado, puede originar desde extrasístoles aisladas, como la registrada en la figura 21-20, *B*, hasta taquicardias sostenidas.

Para comprender este mecanismo es necesario imaginar un circuito con las siguientes condiciones geométricas: la inserción de un delgado haz de fibras en una masa mayor, como por ejemplo el lugar de unión de las fibras de Purkinje con el miocardio ventricular, o un sitio donde los fascículos se ramifican, semejante al esquematizado en la figura 21-20, *A*. Lo fundamental es que en este circuito debe existir una zona con la conducción deprimida en forma asimétrica (*z* en la figura 21-20, *B*), es decir, que no permita la propagación en el sentido en que avanza el estímulo, pero sí en forma inversa. Esto podría deberse a variaciones regionales de la excitabilidad por diferente grado de lesión.

De hecho, el modo de poner fin al circuito de reentrada es provocando una mayor depresión en la zona de bloqueo, de tal manera que el circuito se haga bidireccional, o bien mejorando la conducción de esa región para conseguir que vuelva a la normalidad. En ambos casos se anula la posibilidad de reingreso.

c) *Trastornos combinados*. Se aprecian cuando coexisten bloqueos y zonas dotadas de automatismo, como por ejemplo en la parasistolia ventricular, en que un foco automático anormal está protegido por un bloqueo de entrada.

Ejemplos de las arritmias más frecuentes

Escapa a la finalidad de este capítulo describir en detalle todas las arritmias cardíacas; sólo nos limitaremos a dar ejemplos de las más conocidas, causadas por los mecanismos que acabamos de mencionar.

Extrasístoles

La alteración más frecuente del ritmo cardíaco consiste en la aparición de un latido anticipado que, por definición, se denomina extrasístole o latido ectópico. De acuerdo con el lugar donde se originan, las extrasístoles pueden ser supraventriculares (ESV) o ventriculares (EV). Los mecanismos que las producen son los ya mencionados: exaltación del automatismo o reentrada. Lo importante es que, si bien no representan peligro cuando son aisladas, pueden ocurrir en forma sucesiva y, en el caso de las EV, desencadenar arritmias ventriculares graves de alta frecuencia. Las extrasístoles son fácilmente reconocibles en un trazado electrocardiográfico. Las supraventriculares se originan en estructuras por encima del haz de His, y la activación ventricular que producen se realiza por el sistema específico de conducción intraventricular; por lo tanto, el QRS es de morfología y duración normales. Si la ESV es muy prematura, el QRS puede alterarse a consecuencia de la recuperación incompleta de la vía de conducción (aberrancia). El estímulo extrasistólico puede conducirse de manera retrógrada hasta el NSA y descargarlo, y dar reinicio así a un nuevo ciclo. En este caso, si se suma el intervalo preextrasistólico con el intervalo posextrasistólico, su longitud es menor que el doble de un ciclo sinusal normal, y se habla de ESV sin pausa compensadora (fig. 21-21, *A*).

Las extrasístoles ventriculares se originan distalmente al haz de His y la activación ventricular no se realiza por la vía de conducción normal, de modo que generan un QRS ancho y aberrante. Habitualmente, las EV no tienen onda P. Debido a que el estímulo extrasistólico no pasa hacia las aurículas y la activación auricular subsiguiente a la EV se bloquea en la vía de conducción auriculoventricular, el intervalo posextrasistólico es más largo que uno normal (pausa compensadora) y la suma de los intervalos preextrasistólico y posextrasistólico es igual a la duración de dos ciclos normales (fig. 21-21, *B*).

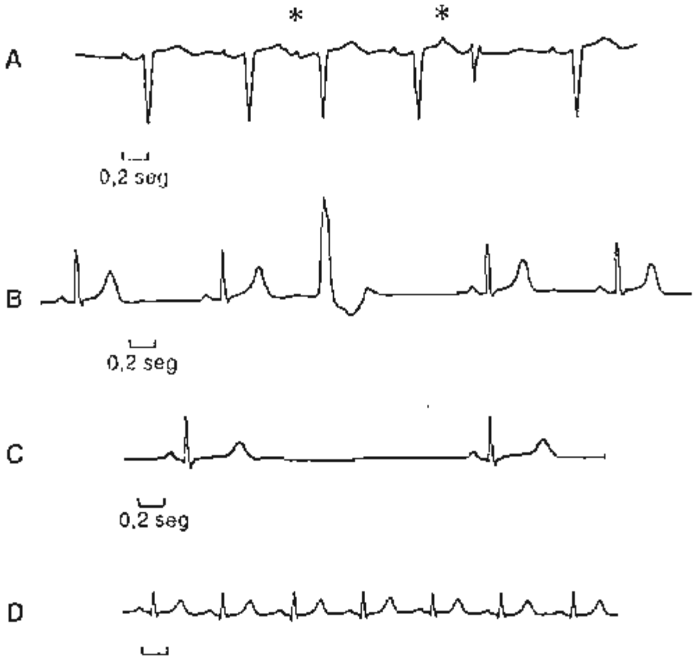


Fig. 21-21. Algunas de las arritmias más frecuentes son las extrasístoles. *A*. Ejemplo de extrasístoles supraventriculares (ESV) (los asteriscos indican las P extrasistólicas). La primera corresponde a una ESV con QRS normal, mientras que la segunda presenta aberrancia. *B*. Extrasístole ventricular clásica, con pausa compensadora. Nótese que la suma de los intervalos preextrasistólico y posextrasistólico es el doble de un ciclo normal (véase el texto). Otras arritmias frecuentes son las taquicardias y bradicardias sinusales. *C*. Marcada bradicardia sinusal, con una frecuencia de alrededor de 25 lat/min. *D*. Taquicardia sinusal con frecuencia algo mayor de 100 lat/min.

Trastornos de la frecuencia

Taquicardias. Son trastornos del ritmo caracterizados por un aumento de la frecuencia cardíaca. Las taquicardias pueden clasificarse en: a) sinusales, b) supraventriculares y c) ventriculares.

a) *Taquicardia sinusal.* Como se mencionó anteriormente, se debe a un aumento del número de descargas del nódulo sinusal (fig. 21-21, *D*). No suele revestir significación patológica, porque obedece a influencias del sistema simpático autónomo o a mecanismos de ajuste metabólico como los que tienen lugar durante el ejercicio, la fiebre o el embarazo.

b) *Taquicardias supraventriculares.* Se producen por dos mecanismos fundamentales: automaticidad exagerada de estructuras auriculares o reentrada (la mayoría) desencadenada por trastornos de conducción en el músculo auricular o en la vía de conducción AV. Con frecuencia estas taquiarritmias se presentan como episodios que comienzan y cesan bruscamente, de allí que se las llame *taquicardias paroxísticas supraventriculares*. Un caso particular de arritmias reentrantes es el producido por la presencia de haces aberrantes en la conducción AV. El ingreso del estímulo al ventrículo puede hacerse a través de estos haces cuya velocidad de conducción es mayor que la del nódulo AV, de modo que el PR resultante es corto (síndrome de preexcitación). La activación ventricular temprana se manifiesta por una onda que precede al QRS (onda delta). Estas características corresponden al síndrome de Wolff-Parkinson-White, en el que la vía de reentrada es el haz de Kent (fig. 21-22, *A*). Si la conducción anormal se realiza a través del haz de James (haz que comunica la aurícula con el haz de His), no aparece la onda delta, pero sí un PR corto, y en estas circunstancias también pueden producirse reingresos que dan lugar a arritmia, conocida como síndrome de Lown-Ganong-Levine.

Aleteo o flutter auricular. Esta arritmia supraventricular se produce por un mecanismo de macrorreentrada (circuito largo) en la aurícula derecha, que involucra ambas cavas y el tabique interauricular. Se traduce electrocardiográficamente por una gran cantidad de ondas auriculares anchas, regulares y con cierta organización que alcanzan frecuencias de hasta 300 por minuto, como puede apreciarse en la figura 21-22, *B*.

Fibrilación auricular. Se caracteriza por una activación caótica de las fibras auriculares, es decir, sin una secuencia ordenada, debido a que el frente de la onda de activación auricular se fragmenta en múltiples microrreentradas que tienden a perpetuar la alteración. Las ondas auriculares se denominan F, tienen altísima frecuencia y, como el nódulo AV sólo permite la transmisión de algunos impulsos hacia los ventrículos, la frecuencia ventricular es irregular y variable según el grado de bloqueo AV (fig. 21-22, *C*). La contracción auricular es ineficaz y, por lo tanto, su contribución al llenado ventricular desaparece. Sin embargo, esta arritmia es compatible con la vida.

c) *Taquicardias ventriculares.* En este caso el ritmo de alta frecuencia se origina en los ventrículos y su electrogénesis puede deberse tanto a reentrada como a actividad gatillada, las que a menudo se hallan superpuestas. Presenta complejos anchos y aberrantes (fig. 21-22, *D*). Sin duda, la taquicardia ventricular es la que tiene peor significación pronóstica. Implica un serio compromiso de la función ventricular que, si persiste, lleva inexorablemente al colapso hemodinámico, por dificultad en el llenado y alteración de la contractilidad, o a la fibrilación ventricular. En el mundo occidental, la causa más frecuente de esta arritmia es la enfermedad coronaria aterosclerótica con infarto previo, a la que se agrega, en nuestro medio, la enfermedad de Chagas.

Fibrilación ventricular. Es la arritmia más grave. Se caracteriza por una activación asincrónica de las fibras ventriculares, lo cual convierte a la actividad eléctrica en caótica y desorganizada, de tal manera que desaparece la contracción efectiva de los ventrículos, de modo equivalente a un paro cardíaco (fig. 21-22, *E*). Si esta situación no es rápidamente revertida con una cardioversión eléctrica, lleva indefectiblemente a la muerte.

Bradicardias. Son arritmias caracterizadas por disminución de la frecuencia cardíaca. La bradicardia más común es la de origen sinusal, como se ilustra en la figura 21-21, *C*. Generalmente es causada por aumento del tono vagal, es frecuente en los atletas y carece de significación patológica. Los otros tipos de enlentecimiento de la frecuencia cardíaca están relacionados con perturbaciones de la conducción, como los bloqueos auriculoventriculares que analizaremos a continuación.

Trastornos de la conducción

Por definición, el bloqueo es un impedimento para la propagación del estímulo. Los bloqueos más comunes se producen a nivel de la conducción auriculoventricular, ya que el nódulo AV y las porciones iniciales del sistema de His-Purkinje constituyen normalmente la única vía de transmisión de la excitación entre las aurículas y los ventrículos. Cuando la conducción se enlentece o se interrumpe en forma esporádica, se habla de bloqueo AV incompleto, mientras que la falla total de la conducción constituye el bloqueo completo.

Bloqueos auriculoventriculares. El bloqueo auriculoventricular puede ser de primero, de segundo o de tercer grado.

Bloqueo auriculoventricular de primer grado. Todos los impulsos provenientes de las aurículas llegan a los ventrículos, pero el intervalo PR está anormalmente prolongado (duración superior a los 0,20 seg; véase la figura 21-23, *A*, donde PR = 0,32 seg).

Bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En este caso no todos los impulsos auriculares se conducen a los ventrículos. El bloqueo de segundo grado se subdivide en tipo I (nodal AV) y tipo II (His-Purkinje). El tipo I se caracteriza por una secuencia repetida de activaciones en las cuales el intervalo PR se alarga progresivamente (fenómeno de Wenckebach) hasta que una onda P no es seguida de QRS (fig. 21-23, *B*). El tipo II se reconoce en el ECG por la súbita ausencia de un complejo QRS sin alargamiento del intervalo PR en los ciclos precedentes (fig. 21-23, *C*). La falta de alargamiento previo del PR sugiere que la alteración reside por debajo del nódulo AV. Casi siempre este bloqueo se observa en pacientes que presentan concomitantemente trastornos de conducción en una de las ramas del haz de His, lo que se refleja en alteraciones de la morfología del QRS. En este subtipo (fig. 21-23, *D*) se puede observar una relación fija entre el número de ondas P y de QRS, es decir, una activación ventricular cada 2, 3 o 4 activaciones auriculares (2:1, 3:1, 4:1). Estos dos tipos de bloqueo AV de segundo grado se denominan también *Mobitz I y II*.

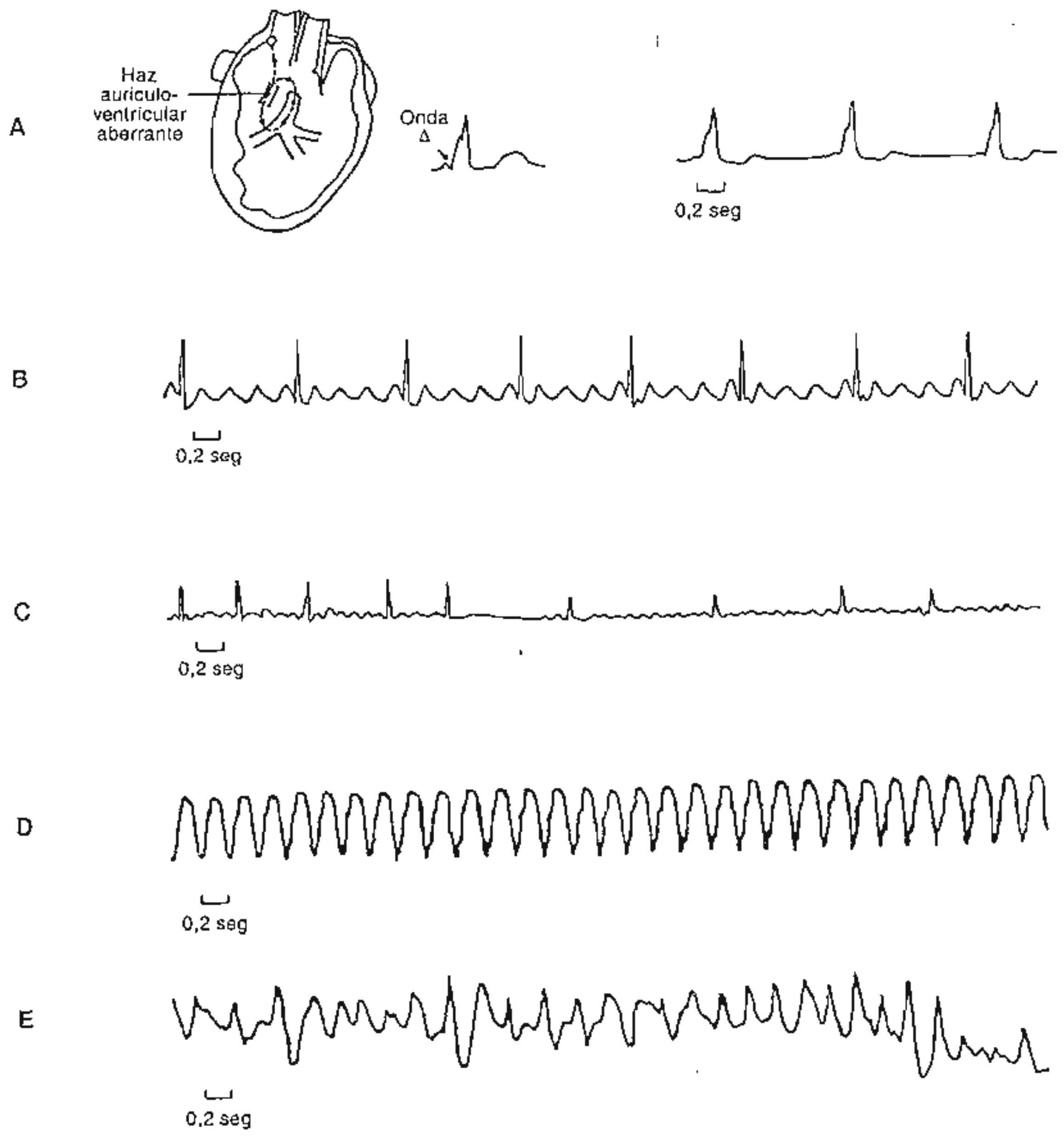


Fig. 21-22. Diferentes tipos de taquicardias. *A*. Síndrome de Wolff-Parkinson-White. A la izquierda, representación del haz aberrante de Kent que sirve como vía de entrada para la activación ventricular porque conduce más rápidamente que el nódulo AV, mientras que las células nodales sirven como rama de reingreso. El esquema muestra cómo la despolarización prematura del tejido ventricular da origen a un PR corto y a la onda delta en el QRS. A la derecha, trazado correspondiente a este síndrome en un paciente en el que se indujo una bradicardia por masaje del seno carotídeo. *B*. Aleteo auricular, ondas anchas, frecuencia de aproximadamente 300/min. *C*. Fibrilación auricular. Ondas auriculares muy frecuentes; como no todas estimulan los ventrículos, los complejos QRS ocurren en forma irregular (repárese en las distintas duraciones de los intervalos RR). La frecuencia ventricular puede ser relativamente alta (*izquierda*) o baja (*derecha*). *D*. Taquicardia ventricular. Complejos anchos, aberrantes, frecuencia de alrededor de 300 lat/min. *E*. Fibrilación ventricular. Actividad completamente desordenada en la que no se puede reconocer ninguna onda característica del ECG.

El diagnóstico preciso de la zona alterada en los bloqueos AV puede ser realizado por medio del electrograma del haz de His. Por ejemplo, en el caso del fenómeno de Wenckebach aparece un intervalo HV normal, pero un intervalo AH prolongado, como puede apreciarse en la parte media de la figura 21-19, *B*. En el bloqueo tipo II, el intervalo AH es normal y el intervalo HV se encuentra prolongado, lo cual es indicativo de que la alteración de la conducción se localiza distalmente al nódulo AV (fig. 21-19, *B*, parte inferior). En ambos casos, el intervalo AV está alargado.

Bloqueo auriculoventricular de tercer grado. También llamado bloqueo completo, sobreviene cuando ninguna de las activaciones auriculares logra alcanzar los ventrículos. En otras palabras, las aurículas y los ventrículos laten independientemente. El ECG muestra ondas P y complejos QRS sin relación temporal. Las ondas P usualmente permanecen bajo el control del nódulo sinusal y, por lo tanto, son regulares (fig. 21-23, *E*). El ritmo ventricular se origina por debajo del nódulo AV, generalmente en el haz de His o en la red de Purkinje, y es más lento que el auricular. El sitio del marcapaso ventricular puede identificarse por la configuración del QRS, que siempre es más ancho que el normal (fig. 21-23, *E*).

A veces, los ritmos de escape ventricular tienen una frecuencia tan baja que provocan hipoperfusión cerebral con pérdida del conocimiento. Esto se conoce como síndrome de Stokes-Adams.

Bloqueos intraventriculares. En el tejido de conducción ventricular también pueden presentarse zonas donde la propagación de la excitación se ve alterada, lo que da lugar a bloqueos de las ramas del haz de His (*bloqueos de rama*). Las anormalidades en la conducción de la rama derecha son más comunes porque, como ya se mencionó, ésta es de menor diámetro y mayor longitud. Cuando se interrumpe la conducción en la rama derecha, se altera la secuencia normal de la activación ventricular, ya que el ventrículo derecho se despolariza con retardo y ello prolonga la duración del complejo QRS a más de 0,12 seg. Por otra parte, los vectores del ECG se dirigen hacia la derecha y generan nuevas ondas, como R′ en V_1 y una S ancha e irregular en las precordiales izquierdas y en D_I, todo lo cual caracteriza a esta alteración, como se ilustra en la figura 21-24, *A*. En los casos de bloqueos de la rama izquierda, la despolarización del tabique y de la pared libre del ventrículo izquierdo es anormal. También hay prolongación del QRS porque el estímulo sigue vías aberrantes, lo que se traduce en predominio de los vectores hacia la izquierda, fenómeno que se puede apreciar sobre todo en V_5 y V_6, por su acentuada positividad, y en la gran negatividad de V_1 y V_2. Todo ello se observa en la figura 21-24, *B*.

Además de los bloqueos de rama que acabamos de describir, pueden producirse alteraciones en una de las subdivisiones de la rama izquierda, el fascículo anterior o el posterior, lo que se denomina *hemibloqueo*. Este trastorno fue descrito por Rosenbaum y colaboradores y se caracteriza por una prolongación muy leve del QRS, pero acompañada de una marcada rotación del eje eléctrico en el plano frontal. En el caso de hemibloqueo de la división anterior, el eje rota hacia la izquierda, mientras que cuando se trata del fascículo posterior lo hace hacia la derecha.

Los bloqueos pueden afectar a más de una rama simultáneamente y dar origen a bloqueos bifasciculares y trifasciculares con diferentes combinaciones. Cuando el bloqueo es trifascicular, es decir, cuando todas las vías de conducción intraventriculares se hallan alteradas, se está en presencia de un bloqueo de tercer grado (bloqueo AV completo). Se produce una verdadera disociación entre la actividad auricular y la ventricular. Afortunadamente, este tipo de trastorno es poco común.

A pesar del desarrollo relativamente reciente de técnicas de avanzada que permiten la localización precisa de los sitios de generación de ritmos ectópicos o de vías aberrantes de conducción, por su simplicidad y por ser un estudio no invasivo, el ECG sigue siendo el procedimiento de elección para el diagnóstico y la investigación de los trastornos del ritmo cardíaco. Además, es necesario recalcar que su utilidad se extiende a la detección de otros tipos de altera-

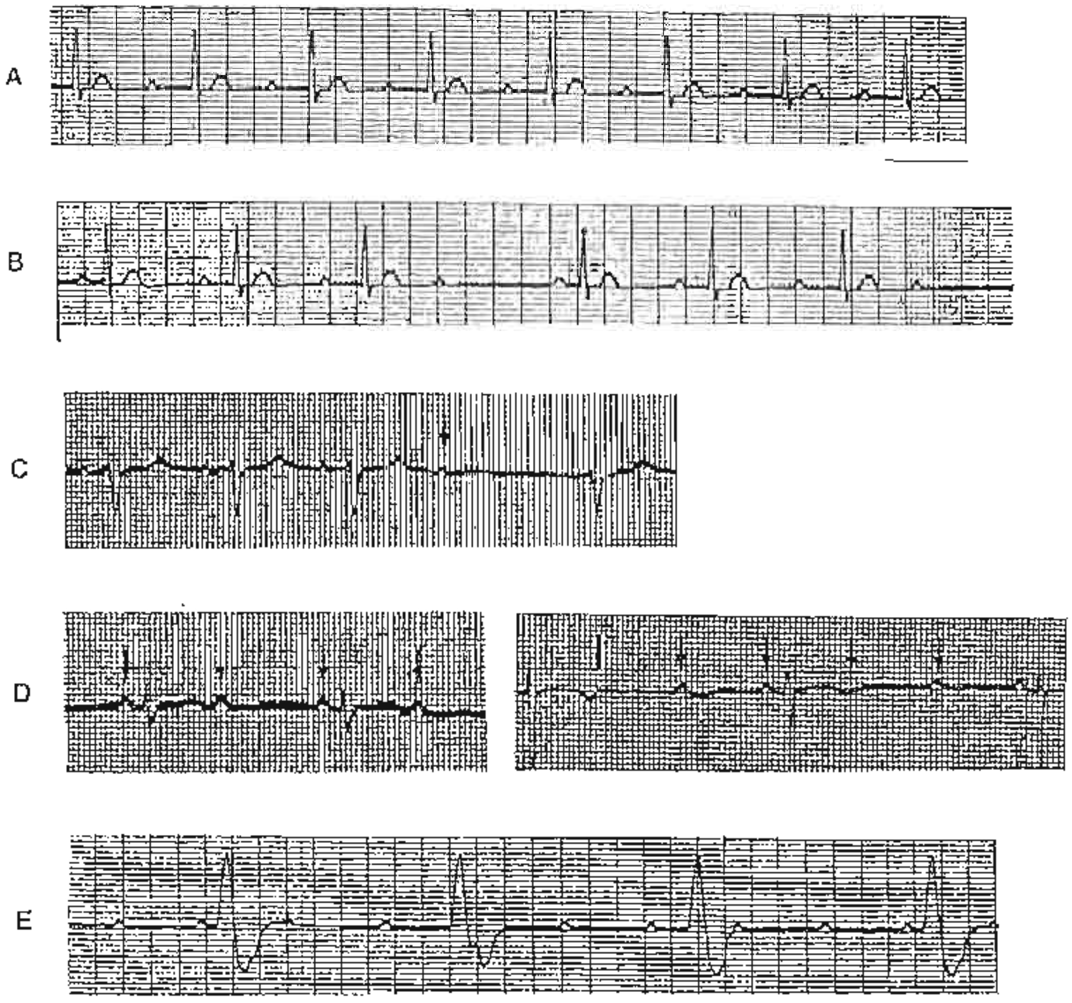


Fig. 21-23. Ejemplos de diferentes tipos de bloqueos AV. *A*. Bloqueo de primer grado, prolongación del intervalo PR a 0,32 seg. *B*. Bloqueo tipo Mobitz I. Nótese el alargamiento progresivo del PR hasta que una onda P no se conduce. *C*. Típico bloqueo Mobitz II: onda P no seguida de QRS, sin prolongación previa del intervalo PR. *D*. Bloqueos de segundo grado con relación 2:1 (*izquierda*) y 3:1 (*derecha*). *E*. Bloqueo total. Préstese atención al hecho de que las ondas P obedecen a la activación sinusal, mientras que los complejos no tienen relación con ellas, son anchos y de frecuencia muy baja.

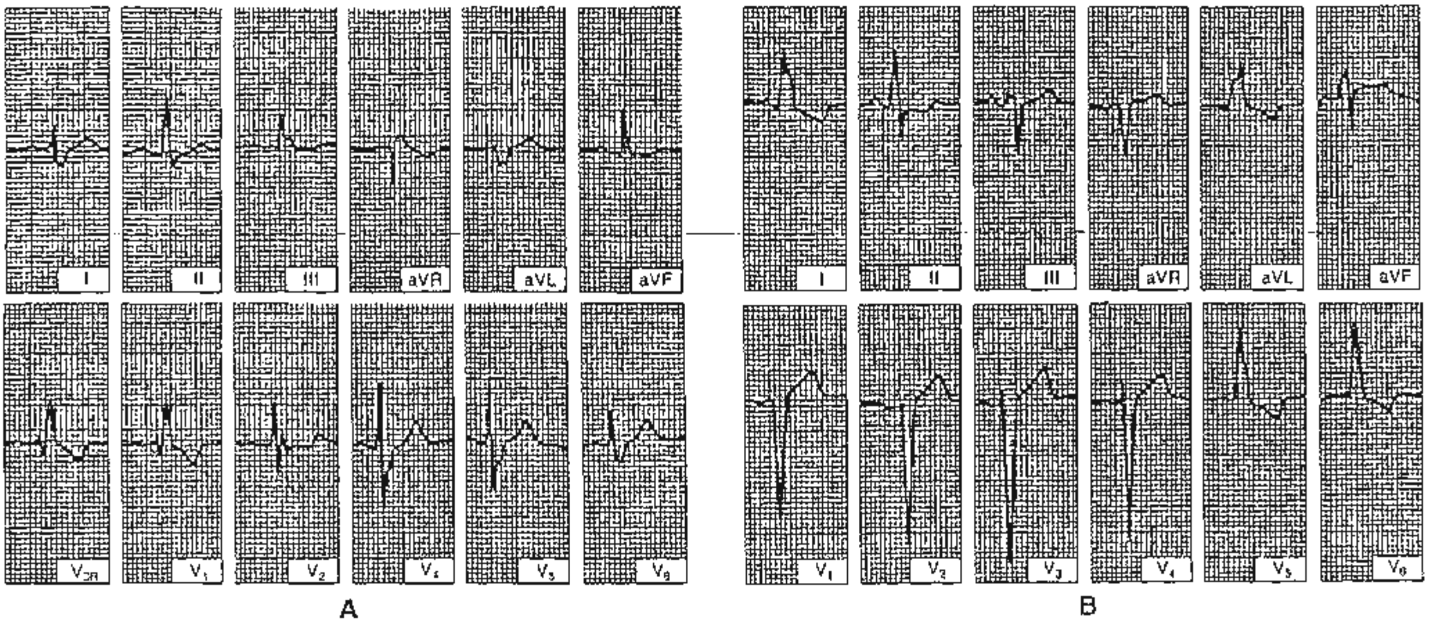


Fig. 21-24. Bloqueos intraventriculares. *A.* Bloqueo de rama derecha. Nótense los complejos anchos y la presencia de una onda S ancha en V_4, V_5, V_6 y aVL. *B.* Bloqueo de rama izquierda. Nótense los complejos anchos y la positividad en las derivaciones V_5 y V_6, mientras que V_1 y V_2 muestran gran negatividad.

ciones morfológicas (hipertrofia) y/o funcionales (isquemia) que pueden modificar la actividad eléctrica global o regional del corazón, y que aporta no sólo elementos diagnósticos sino que también permite seguir la evolución del proceso.

No queremos finalizar sin agradecer la invalorable colaboración del Dr. A. J. Gambarte, quien nos cedió gentilmente algunos de los trazados electrocardiográficos que ilustran este capítulo.

BIBLIOGRAFIA

Ackerman, M. J. and Clapham, D. E.: Ion channels. Basic science and clinical disease. N. Engl. J. Med. 336:1575-1586. 1997.

Berne, R. M. y Levy, M. N.: Fisiología. Times Mirror de España. Madrid, 1992.

Chaterjee, K. et al. (eds): Cardiology, an Illustrated Text/Reference. Lippincott Gower, 1991.

Fozzard, H. et al. (eds): The Heart and Cardiovascular System. Scientific Foundations, 2nd ed. Raven Press, 1991.

Grace, A. A. and Camm A. J.: Quinidine. N. Engl. J. Med. 338:35-45. 1998.

Katz, A. M.: Physiology of the Heart, 2nd ed. Raven Press, New York, 1992.

Liu, D. W. and Antzelevitch, C.: Characteristics of the delayed rectifier current (I_{Kr} and I_{Ks}) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. Circ. Res. 76:351-365, 1995.

Mountcastle, V. (ed.): Medical Physiology, 14th ed. Mosby, 1980.

Opie, L. H.: The Heart, Physiology and Metabolism. Raven Press, 1991.

Opie, L. H.: The Heart Physiology, from Cell to Circulation, 3rd ed. Lippincott/Raven, Philadelphia/New York, 1998.

Podrid, P. J. and Kowey, P. R.: Cardiac Arrhythmias, Mechanisms, Diagnosis and Managements. Williams and Wilkins, Baltimore/London, 1995.

Roden, D. M. and George, A. L.: Structure and function of cardiac sodium and potassium channels. Am. J. Physiol. 273:H511-H525, 1997.

Rosen, M. R.; Janse, M. J, and Wit, A. L.: Cardiac Electrophysiology: A Textbook. Futura Publishing Co., Mount Kisco, NY, 1990.

Rosenbaum, M.; Elizari, M. V. y Lazzari, J. O.: Los Hemibloqueos, Paidós, Buenos Aires, 1967.

Ruch, T. C. and Patton, H. D.: Physiology and Biophysics. Vol. II. Saunders, Philadelphia/London/Toronto, 1974.

Sanguinetti, M. C. and Jurkiewicz, N. K.: Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. J. Gen. Physiol. 96:195-215, 1990.

Schanne, O. F., Dumaine, R. and Ruiz Petrich, E.: Pacemaker activity in explanted cardiac cells. In Huizinga, J. D. (ed.): Pacemaker Activity and Intercellular Communication. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995.

Sperelakis, N.: Cell Physiology (Source Book). Academic Press. 1998.

Spooner, P. M.; Joyner, R. W. and Jalife, J.: Discontinuous Conduction in the Heart. Futura Publishing Co., Armonk. NY, 1997.

West, J. B. (ed.): Best y Taylor: Bases Fisiológicas de la Práctica Médica, 12ª ed. Panamericana, Buenos Aires, 1993.

Zipes, D. P. and Jalife, J.: Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside, 2nd ed. Saunders, 1995.

22

El corazón endocrino y los péptidos natriuréticos

Adolfo J. de Bold

www.el12cirujano.blogspot.com

Los péptidos denominados *factor natriurético auricular o atrial*[1] o *péptido natriurético auricular o atrial* (ANF o ANP, del inglés *atrial natriuretic factor* o *atrial natriuretic peptide*, respectivamente), *péptido natriurético cerebral* (BNP, del inglés *brain natriuretic peptide*) y *péptido natriurético C* (CNP, del inglés *C-type natriuretic peptide*) forman una familia de hormonas polipeptídicas que están involucradas en el control del aparato cardiovascular. Estos péptidos participan en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular mediante acciones de modulación sobre parámetros y sistemas que intervienen en la regulación de la presión y el volumen sanguíneos, tales como el tono vascular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático, y sobre funciones como la excreción renal de sal y el mecanismo de la sed, entre muchas otras (fig. 22-1). Los péptidos natriuréticos también pueden regular el crecimiento celular (fig. 22-1).

El CNP se produce principalmente en el sistema nervioso central y en el endotelio vascular; se lo incluye dentro de la familia de péptidos natriuréticos por la similitud de su estructura química, pero, aunque comparte con ellos algunas propiedades, tales como la de inhibir la proliferación de ciertos tipos celulares, carece de efectos natriuréticos.

En los mamíferos adultos, la mayor parte del ANF y del BNP se produce y almacena en las células musculares estriadas cardíacas (cardiocitos) de las aurículas. En los fetos de mamíferos y en los vertebrados no mamíferos embrionarios y adultos, los cardiocitos ventriculares también expresan esta función secretoria. En casos de hipertrofia patológica, los cardiocitos ventriculares de los mamíferos vuelven a expresar su fenotipo secretorio embrionario.

Los genes de los péptidos natriuréticos se expresan en muchos tejidos extracardíacos, como el endotelio vascular, las células de las gónadas y algunas neuronas del sistema nervioso central, pero en estos casos la expresión se halla a niveles significativamente más bajos que los que se encuentran en la aurícula. La amplia distribución de estas hormonas sugiere que tienen una función autocrina o paracrina en una gran variedad de procesos fisiológicos.

EL CORAZON COMO ORGANO ENDOCRINO

El descubrimiento del ANF introdujo el concepto de que el corazón puede adaptarse a los requerimientos hemodinámicos utilizando no solamente mecanismos musculares intrínsecos como el de Frank-Starling, sino también por medio de la regulación de la precarga y la poscarga por un mecanismo endocrino propio del órgano.

Una comparación de los cardiocitos auriculares y ventriculares de los mamíferos demuestra que estas células tienen en común los elementos morfológicos esperados de la célula muscular cardíaca estriada. Sin embargo, la mayoría de los cardiocitos de la aurícula, a diferencia de los del ventrículo, poseen, además del fenotipo muscular, uno secretorio. Esto incluye un aparato de Golgi altamente desarrollado, abundancia de retículo sarcoplasmático de tipo rugoso y la presencia de gránulos de almacenamiento que se conocen como gránulos auriculares específicos. Esta observación, publicada en la década de 1950, llevó a que se realizaran intensas investigaciones morfológicas y funcionales que culminaron en 1981 con el descubrimiento de que los extractos de músculo auricular de rata, inyectados homoespecíficamente, promueven una potente natriuresis. De ahí el nombre de factor natriurético auricular. Además, este trabajo demostró que los extractos también poseen efectos hipotensores y hemoconcentradores. El descubrimiento de la actividad natriurética de los extractos auriculares fue seguido rápidamente por el aislamiento y el secuenciamiento de un péptido de 28 aminoácidos, ANF99-126, que es la forma circulante del ANF. La localización inmunohistoquímica del ANF demuestra que se encuentra dentro de los gránulos específicos. Sobre la base del descubrimiento del ANF, se identificaron más tarde el BNP y el CNP. El BNP, descrito inicialmente en tejido del sistema nervioso central, se halla en forma más abundante coalmacenado con el ANF en los gránulos auriculares específicos, aunque en cantidad relativamente mucho menor.

Para poder comprender mejor las relaciones entre la morfología y la función de los cardiocitos, es útil clasificarlos en: a) aquellos que están diferenciados principalmente para la función de contracción (los cardiocitos de

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ANF	Factor natriurético auricular (atrial)
ANP	Péptido natriurético auricular (atrial)
BNP	Péptido natriurético cerebral
CNP	Péptido natriurético C
ET-1	Endotelina
cGMP	Guanosina-monofosfato cíclico

---

[1] Dado su uso prevaleciente en español, en este libro se utiliza el adjetivo "auricular" para referirse a la aurícula o atrio del corazón y no sólo a la orejuela de ésta (*auricle* en inglés).

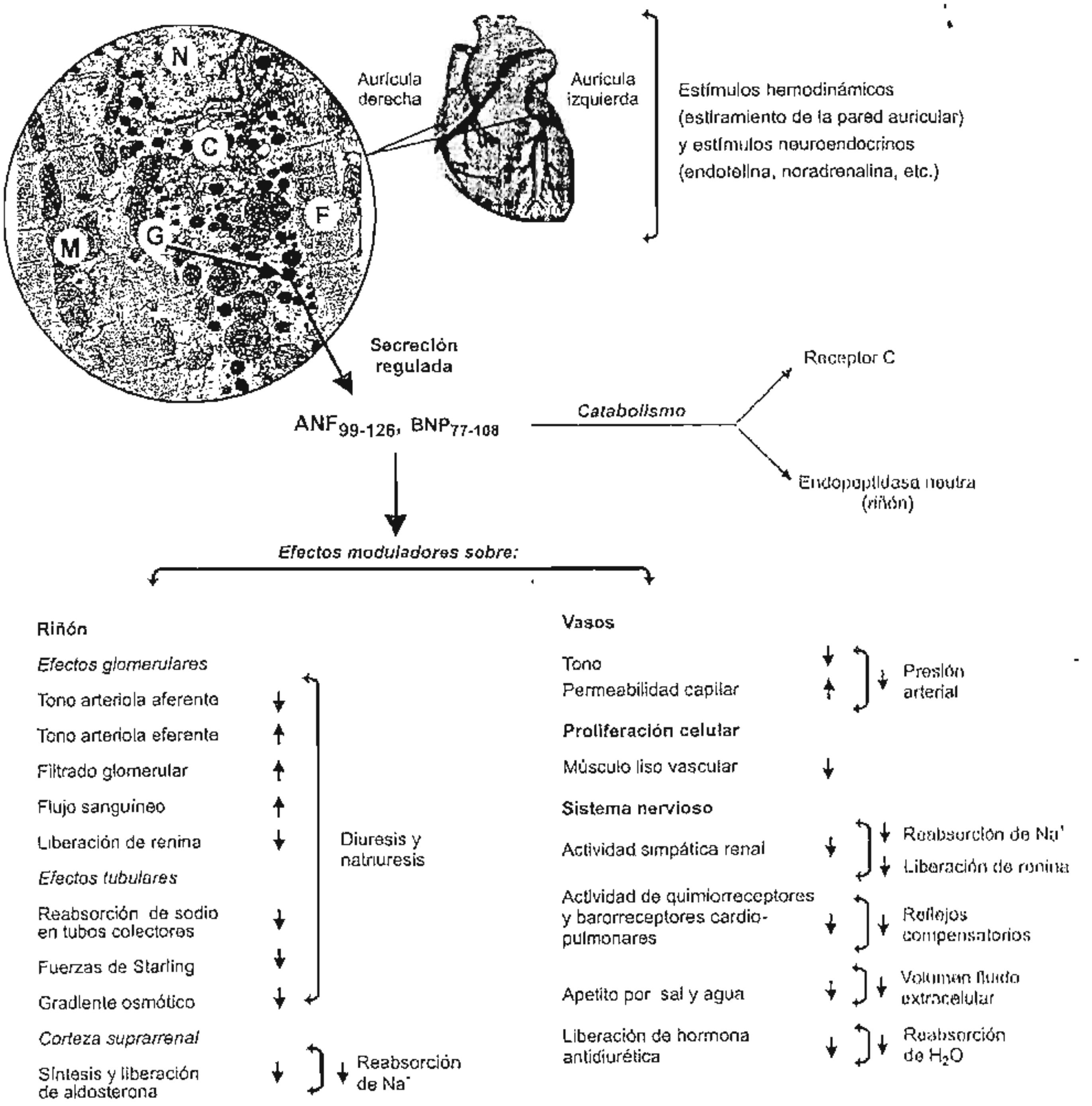

N
C
F
G
M
Aurícula derecha
Aurícula izquierda
Estímulos hemodinámicos
(estiramiento de la pared auricular)
y estímulos neuroendocrinos
(endotelina, noradrenalina, etc.)
Secreción regulada
ANF_{99-126}, BNP_{77-108}
Catabolismo
Receptor C
Endopeptidasa neutra (riñón)
Efectos moduladores sobre:
Riñón
Efectos glomerulares
Tono arteriola aferente ↓
Tono arteriola eferente ↑
Filtrado glomerular ↑
Flujo sanguíneo ↑
Liberación de renina ↓
Efectos tubulares
Reabsorción de sodio en tubos colectores ↓
Fuerzas de Starling ↓
Gradiente osmótico ↓
Diuresis y natriuresis
Corteza suprarrenal
Síntesis y liberación de aldosterona ↓
↓ Reabsorción de Na⁺
Vasos
Tono ↓
Permeabilidad capilar ↑
↓ Presión arterial
Proliferación celular
Músculo liso vascular ↓
Sistema nervioso
Actividad simpática renal ↓
↓ Reabsorción de Na⁺
↓ Liberación de renina
Actividad de quimiorreceptores y barorreceptores cardio-pulmonares ↓
↓ Reflejos compensatorios
Apetito por sal y agua ↓
↓ Volumen flúido extracelular
Liberación de hormona antidiurética ↓
↓ Reabsorción de H_2O

Fig. 22-1. Representación de los factores que afectan la función del corazón endocrino y de los principales efectos del ANF y BNP. El aumento de la liberación basal de estas hormonas es regulado por estímulos hemodinámicos y neuroendocrinos. La liberación se lleva a cabo principalmente desde los gránulos de almacenamiento, que pueden observarse en la fotografía de microscopia electrónica (*N*, núcleo; *M*, mitocondria; *C*, complejo de Golgi; *F*, miofibrillas; *G*, gránulos específicos auriculares). Esos gránulos almacenan ANF y, en menor cantidad, BNP. Estos péptidos pueden actuar a los diferentes niveles indicados, aunque no necesariamente al mismo tiempo, según el estado fisiológico o patológico estudiado. No todos los efectos se manifiestan en forma generalizada. Por ejemplo, diferentes vasos tienen distintas sensibilidades respecto al efecto relajante de los péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos pueden ser catabolizados por internalización mediada por el receptor C o por medio de la endopeptidasa neutra, la cual se encuentra en forma abundante en el borde en cepillo del túbulo contorneado proximal renal.

trabajo mecánico, que constituyen la mayoría de los cardiocitos ventriculares); b) aquellos que pueden participar en la contracción y la secreción (la mayoría de los cardiocitos auriculares); c) aquellos que se especializan en la conducción (los cardiocitos especializados del sistema de conducción de las aurículas y los ventrículos), y d) aquellos que están involucrados en la generación de la excitación del músculo cardíaco (los cardiocitos del nódulo sinoauricular).

La separación de las líneas de cardiocitos auriculares y ventriculares es uno de los acontecimientos más tempranos en la diferenciación del mesodermo, y la expresión del gen del ANF es un marcador temprano de la diferenciación de los mioblastos cardíacos. La expresión del gen del ANF se ve en todo el corazón durante la vida fetal y durante el desarrollo posparto temprano. En los mamíferos adultos, los cardiocitos ventriculares ya no muestran fenotipo secretorio. Una excepción a esta regla la constituyen los cardiocitos del sistema de conducción de los ventrículos de los mamíferos, que muestran gránulos de almacenamiento que contienen ANF. En los vertebrados no mamíferos el fenotipo secretorio se mantiene en la vida adulta.

BIOQUIMICA DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS

Cada péptido natriurético es codificado por un gen específico. Todos los péptidos tienen en común un puente disulfuro que abarca una secuencia de 17 aminoácidos, cuya conservación es esencial para el efecto biológico.

Como otras hormonas polipeptídicas, el ANF y el BNP son sintetizados como preprohormonas. Estas son procesadas durante el tránsito desde el retículo endoplasmático rugoso a través del Golgi y en los gránulos secretorios para dar lugar a prohormonas y luego a hormonas, las cuales son liberadas en la circulación. El proANF humano tiene 126 aminoácidos (ANF1-126) y es procesado a ANF1-98 y ANF99-126 (fig. 22-2). Esta última es la porción biológicamente activa. El BNP humano tiene 108 aminoácidos y la forma bioactiva es el péptido de 32 aminoácidos BNP77-108 (fig. 22-2).

El gen que codifica al ANF ha sido el más estudiado y, tal como se espera de sus propiedades biológicas, las intervenciones que afectan el volumen de sangre o la presión arterial modulan el nivel de su expresión. Por ejemplo, las dietas libres de sodio o la privación de agua inducen disminución de los niveles del mRNA para el ANF, mientras que el tratamiento con mineralocorticoides, sal o endotelina 1 (ET-1) aumenta esos niveles. El mecanismo por el cual estos estímulos inducen cambios en los niveles de expresión genética es un área de investigación activa que involucra el estudio de secuencias de DNA cis-regulatorias y

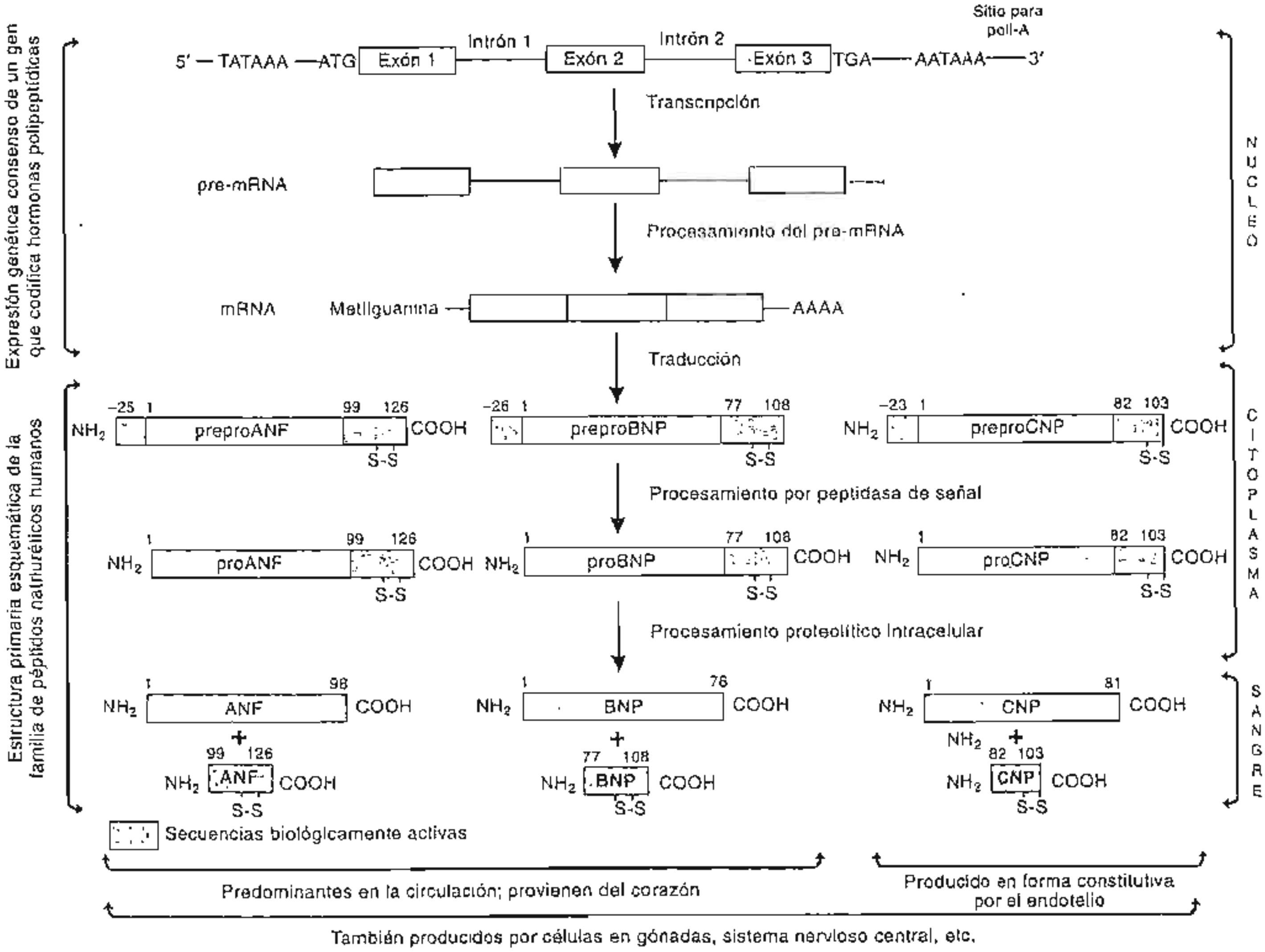

Expresión genética consenso de un gen que codifica hormonas polipeptídicas
Sitio para poli-A
Intrón 1
Intrón 2
5' — TATAAA —ATG
Exón 1
Exón 2
Exón 3
TGA—AATAAA—3'
Transcripción
pre-mRNA
Procesamiento del pre-mRNA
mRNA
Metilguanina
AAAA
Traducción
N U C L E O
Estructura primaria esquemática de la familia de péptidos natriuréticos humanos
−25 1 99 126
NH2 preproANF COOH
S-S
−26 1 77 108
preproBNP
S-S
−23 1 82 103
NH2 preproCNP COOH
S-S
Procesamiento por peptidasa de señal
1 99 126
NH2 proANF COOH
S-S
1 77 108
NH2 proBNP COOH
S-S
1 82 103
NH2 proCNP COOH
S-S
Procesamiento proteolítico intracelular
C I T O P L A S M A
1 98
NH2 ANF COOH
+
99 126
NH2 ANF COOH
S-S
1 76
NH2 BNP COOH
+
77 108
NH2 BNP COOH
S-S
1 81
NH2 CNP COOH
NH2 +
82 103
NH2 CNP COOH
S-S
S A N G R E
Secuencias biológicamente activas
Predominantes en la circulación; provienen del corazón
Producido en forma constitutiva por el endotelio
También producidos por células en gónadas, sistema nervioso central, etc.

Fig. 22-2. Representación esquemática de la estructura del gen que codifica a los péptidos natriuréticos, las prohormonas y los productos de procesamiento. La estructura de los genes que codifican a los péptidos natriuréticos corresponde a la estructura de consenso de los genes que codifican a las hormonas polipeptídicas. La región 5' contiene el promotor y las secuencias de consenso para la interacción con factores transactivadores. La secuencia TATAAA especifica el sitio de comienzo de la transcripción en un sitio referido como *cap site* (no mostrado) que está cerca del codón ATG (que codifica a la metionina), donde comienza la traducción del mRNA. Los genes que codifican a los péptidos natriuréticos contienen tres exones y dos intrones que son leídos hasta un codón de terminación, como puede ser el TGA (que se muestra), TAA o TAG. En la dirección 3' se encuentra la secuencia de consenso AATAAA que codifica la adición de una secuencia de poliadenilación durante la formación del mRNA. El exón 3 del gen que codifica al CNP no se ha caracterizado, por lo que se presume que este gen contiene un largo segundo intrón. Los cardiocitos auriculares almacenan el ANF como proANF y el BNP en parte como BNP77-108 y en parte como proBNP. El procesamiento concomitante con la secreción da lugar a las formas circulantes en sangre indicadas.

también de interacciones con factores transactivadores. Estos estudios se llevan a cabo no solamente para dilucidar el control de los genes que codifican el ANF y el BNP como hormonas cardíacas, sino también como modelos para el estudio de la expresión de proteínas cardíacas específicas en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, ya que la reexpresión del ANF y del BNP en los cardiocitos ventriculares es un marcador temprano de hipertrofia patológica.

PROPIEDADES BIOLOGICAS DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS

Los péptidos natriuréticos poseen un amplio espectro de propiedades relacionadas con la regulación de la presión y el volumen sanguíneos, aunque no restringido a ellas. Las hormonas ANF y BNP comparten sus actividades biológicas. Por medio de varios mecanismos, muchas veces superpuestos, el ANF y el BNP son hipotensores y natriuréticos. Entre estos mecanismos están los efectos directos sobre sistemas efectores, como el control del tono vascular y la función renal, o la inhibición de otros sistemas que pueden tener efectos opuestos al ANF y el BNP, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático.

Las hormonas ANF y BNP tienen propiedades biológicas similares, pero, como se describirá más adelante, la forma y la velocidad de activación de sus genes es diferente en condiciones fisiopatológicas.

A nivel renal el ANF puede inducir incremento del filtrado glomerular y de la fracción de filtrado, al mismo tiempo que inhibe la reabsorción de Na^+ a nivel de los túbulos colectores. El ANF incrementa el filtrado glomerular probablemente como resultado de la dilatación de las arteriolas aferentes y la constricción de las arteriolas eferentes, contrarrestando así el efecto de la angiotensina II a nivel del mesangio e incrementando el área de filtración.

El ANF actúa a lo largo de todo el eje renina-angiotensina-aldosterona; en el riñón inhibe la liberación de renina y también actúa directamente sobre la corteza suprarrenal inhibiendo la síntesis y la liberación de aldosterona.

El ANF y el BNP son potentes relajantes del músculo liso vascular y pueden contrarrestar los efectos presores de la mayoría de los vasoconstrictores conocidos.

El ANF y el BNP tienen efectos importantes sobre la síntesis y liberación del potente vasoconstrictor ET-1. El ANF puede disminuir la síntesis y liberación de ET-1 por las células endoteliales y del mesangio. La síntesis y secreción del CNP es estimulada por el ANF en las células endoteliales, lo que sugiere que el CNP puede actuar como mediador de las propiedades relajantes del ANF sobre las células de músculo liso.

La función hipofisaria es afectada significativamente por los péptidos natriuréticos, tal como lo sugieren las numerosas acciones que se han descrito para la oxitocina, las gonadotrofinas, la ACTH y la prolactina. Por ejemplo, el ANF inhibe la secreción de ADH que se observa en respuesta a la hemorragia o a la deshidratación crónica. La infusión intracerebroventricular de ANF lleva a importantes efectos supresores de la sed y del apetito por la sal. Por último, se han descrito efectos destacados sobre el metabolismo de las catecolaminas a nivel de sistema nervioso central en áreas relacionadas con el control cardiovascular.

Efectos de los péptidos natriuréticos a nivel celular. Los efectos biológicos de estos péptidos son mediados por receptores específicos (fig. 22-3). Se han descrito dos receptores biológicamente activos: A y B. Un tercer tipo de receptor de los péptidos natriuréticos, denominado C (por clearance o depuración), es considerado biológicamente silencioso; su función principal es la de regular los niveles de ANF, BNP y CNP. Sin embargo, algunos investigadores sostienen que los receptores C estarían asociados a un sistema de señales mediado por proteínas G.

Los receptores de péptidos natriuréticos se pueden describir en términos de la potencia del ligando de la siguiente manera: tipo A = ANF/BNP >> CNP; tipo B = CNP >> ANF/BNP; tipo C = ANF > CNP/BNP.

Las porciones intracelulares de los receptores son guanilato-ciclasas particuladas autoinhibidas. La interacción de los péptidos con estos receptores desinhibe la porción enzimática intracelular, lo que produce la generación de guanosina-monofosfato cíclico (cGMP).

A nivel intracelular, el cGMP que resulta de la interacción de los péptidos natriuréticos con sus receptores puede interactuar con proteína-cinasas cGMP-dependientes, con canales iónicos cGMP-dependientes y con fosfodiesterasas reguladas por el cGMP.

La activación de la guanilato-ciclasa que tiene lugar después de la inyección de ANF es seguida por elevación de los niveles de cGMP en sangre y en orina.

El ANF también puede actuar directamente sobre canales iónicos. Se cree que ése es el mecanismo responsable de la modulación de la producción de aldosterona por las células de la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal.

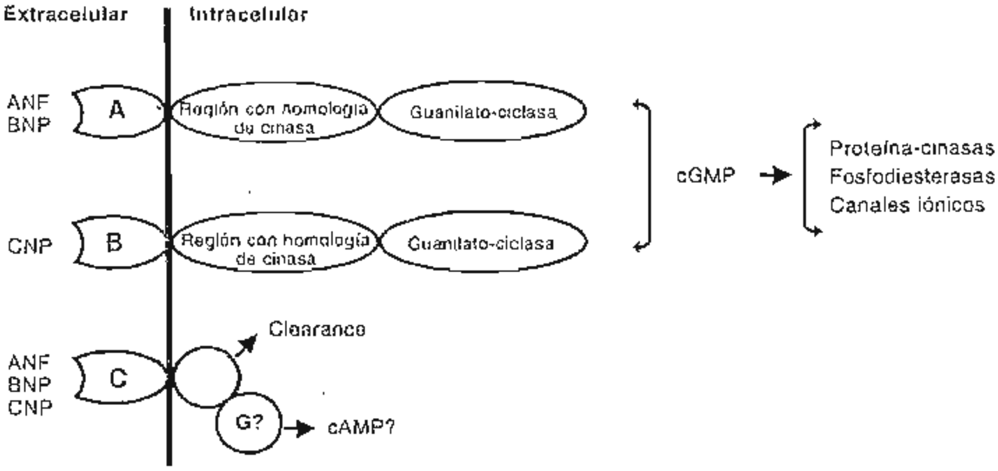


Fig. 22-3. Representación esquemática de los receptores de los péptidos natriuréticos. La interacción de los péptidos natriuréticos con los receptores *A* y *B* genera cGMP. El receptor *B* es específico para el CNP. Se considera que el receptor *C* es un receptor biológicamente "silencioso" o de clearance, aunque se han descrito casos en que el receptor C pareciera participar en la generación de cAMP mediante un acoplamiento con proteínas G.

CONTROL DE LA SECRECION DE ANF Y BNP

El ANF y el BNP se liberan del corazón constantemente, pero su secreción puede ser acelerada por estímulos mecánicos o neuroendocrinos apropiados. Incrementos repentinos de la presión venosa central (tal como se puede observar por la inmersión en el agua hasta el cuello o por la infusión endovenosa de líquidos) llevan al estiramiento de la pared de la aurícula, que a su vez ocasiona la secreción acelerada de ANF y de BNP. Este acoplamiento entre el estiramiento del músculo y el incremento de la liberación de las hormonas, que se observa incluso *in vitro*, no tiene bases moleculares conocidas. Este tipo de respuesta, que es de breve duración, no involucra la síntesis de los péptidos.

En situaciones de estimulación crónica *in vivo*, se puede detectar un incremento del nivel de transcripción que se refleja en un aumento de la concentración tisular de los mRNA específicos. Pero *in vivo* estas situaciones se acompañan invariablemente de cambios hemodinámicos y del balance neurohumoral, por lo que es posible que el estiramiento del músculo auricular no sea el único responsable de las variaciones existentes en la liberación de las hormonas.

En condiciones de sobrecarga crónica, como, por ejemplo, en la hipertensión arterial de larga duración o en la insuficiencia cardíaca congestiva, la síntesis de ANF y de BNP se incrementa en las aurículas y en los ventrículos. Este incremento se correlaciona positivamente con el grado de hipertrofia. En los seres humanos que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, los niveles de BNP ventricular son casi el doble de los niveles auriculares.

CONTRIBUCION DEL CORAZON ENDOCRINO AL MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS CARDIOVASCULAR

La importancia de la función del corazón endocrino se puede evaluar analizando las investigaciones que han demostrado que el bloqueo de los receptores de los péptidos natriuréticos acoplados a la guanilato-ciclasa determina la pérdida de la capacidad del sistema cardiorrenal para ajustarse a las sobrecargas. Los ratones transgénicos homocigotos con respecto a la alteración del gen que codifica al receptor tipo A del péptido natriurético pueden, en consecuencia, desarrollar hipertensión arterial dependiente de la sal.

En general, la respuesta del corazón a los cambios de presión o volumen puede ser de tres tipos. En primer lugar, existe una respuesta aguda al estiramiento del músculo auricular, como puede observarse ante una expansión aguda del volumen intravascular; esta respuesta se basa en el acoplamiento estiramiento-liberación, que provoca la secreción del ANF almacenado en cantidades suficientes para elevar los niveles circulantes de esta hormona por un período relativamente breve. El BNP, que indudablemente se libera junto con el ANF ya que está almacenado junto con éste, no alcanza a aumentar sus niveles plasmáticos a raíz de su menor proporción dentro de los gránulos de almacenamiento. En segundo lugar, cuando existe una situación subaguda de estimulación, manifestada por el escape de mineralocorticoides, hay aumento de los niveles circulantes de ANF y puede llegar a haber estimulación de la transcripción en la aurícula, pero no en el ventrículo. Tercero, en condiciones de estimulación crónica del corazón endocrino, como se observa en la hipertensión o en la falla cardíaca congestiva, se estimula la producción de ANF y de BNP en las aurículas y en los ventrículos.

Cabe destacar que el dosaje de diferentes fragmentos del ANF y del BNP en plasma se puede utilizar para predecir la mortalidad después de un infarto agudo de miocardio o para diagnosticar disfunción ventricular asintomática. Se ha propuesto el uso del ANF y del BNP en el tratamiento de las insuficiencias cardíaca y renal.

BIBLIOGRAFIA

de Bold, A. J.; Bruneau. B. G. and Kuroski-de Bold, M. L.: Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. Cardiovasc. Res. 31:7-18, 1996.

Kishimoto, I.; Dubois, S. K. and Garbers, D. L.: The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: Acute handling of sodium and water in response to volume expansion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:6215-6219, 1996.

Ogawa, T.; Linz, W.; Stevenson, M.; Bruneau, B. G.; Kuroski-de Bold, M. L.; Chen, J. H.; Eid, H.; Schölkens, B. A. and de Bold, A. J.: Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. Circulation 93:2059-2067, 1996.

Yokota, N.; Bruneau, B. G.; Kuroski-de Bold, M. L. and De Bold, A. J.: Atrial natriuretic factor significantly contributes to the mineralocorticoid escape phenomenon. Evidence for a guanylate cyclase-mediated pathway. J. Clin. Invest. 94:1938-1946, 1994.

23

Función endotelial (15)

Leticia B. Vittone y Cecilia Mundiña-Weilenmann

www.el12cirujano.blogspot.com

Tabla 23-1. Sustancias producidas por el endotelio

Sustancias vasoactivas
Vasodilatadores
NO
EDHF
PGI_2
Bradicinina, acetilcolina, serotonina, histamina, sustancia P, péptido natriurético tipo C
Vasoconstrictores
Endotelina
Angiotensina II
Tromboxano A_2, endoperóxidos, prostaglandina H_2, superóxido
Moduladores o mediadores del crecimiento
Promotores del crecimiento
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
Factor de crecimiento básico derivado de fibroblastos (bFGF)
Endotelina 1 (ET-1)
Angiotensina II
Inhibidores del crecimiento
Heparansulfatos
Factor de transformación β (TGF- β)
NO, PGI_2, bradicinina
Reguladores de la hemostasia
Heparansulfatos
Trombomodulina
Activador tisular del plasminógeno (t-PA)
Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)
NO, PGI_2
Mediadores o moduladores de la respuesta inflamatoria
NO
Moléculas de adhesión
Selectinas
Molécula de adhesión intracelular (ICAM)
Molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM)
Antígenos
Complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II)

El endotelio vascular fue considerado durante muchos años como una simple barrera o membrana de diálisis entre la sangre y los tejidos vecinos. Si bien el endotelio actúa como una membrana semipermeable y además permite el transporte de macromoléculas desde la sangre al espacio intersticial, hoy día se lo reconoce como un sensor de los cambios de las fuerzas hemodinámicas y de los cambios de la concentración de hormonas circulantes o de sustancias locales vasoactivas. En respuesta a estos estímulos, las células endoteliales sintetizan y liberan diversas sustancias biológicamente activas (tabla 23-1). Los productos de secreción endotelial actúan como señales químicas que comunican a las células endoteliales no sólo entre sí, sino con otras células de la pared vascular y con células de la sangre, y establecen una importante interrelación funcional. Por medio de sus productos de secreción el endotelio vascular participa en la regulación del tono y la permeabilidad vascular, en la hemostasia, en respuestas proliferativas celulares y en mecanismos de defensa como las respuestas inflamatoria e inmune (fig. 23-1). Todas estas propiedades funcionales convierten al endotelio vascular en un órgano regionalmente diferenciado del sistema cardiovascular. Este importante concepto obliga a considerar a las alteraciones funcionales del endotelio (disfunción endotelial) como mecanismos fisiopatológicos cruciales en el desarrollo de las enfermedades de dicho sistema.

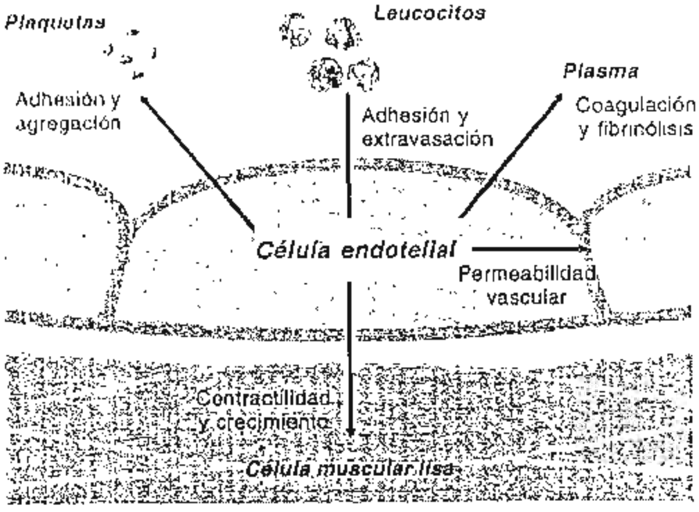


Fig. 23-1. Función endotelial. Efectos del endotelio sobre los componentes de la pared vascular y de la sangre.

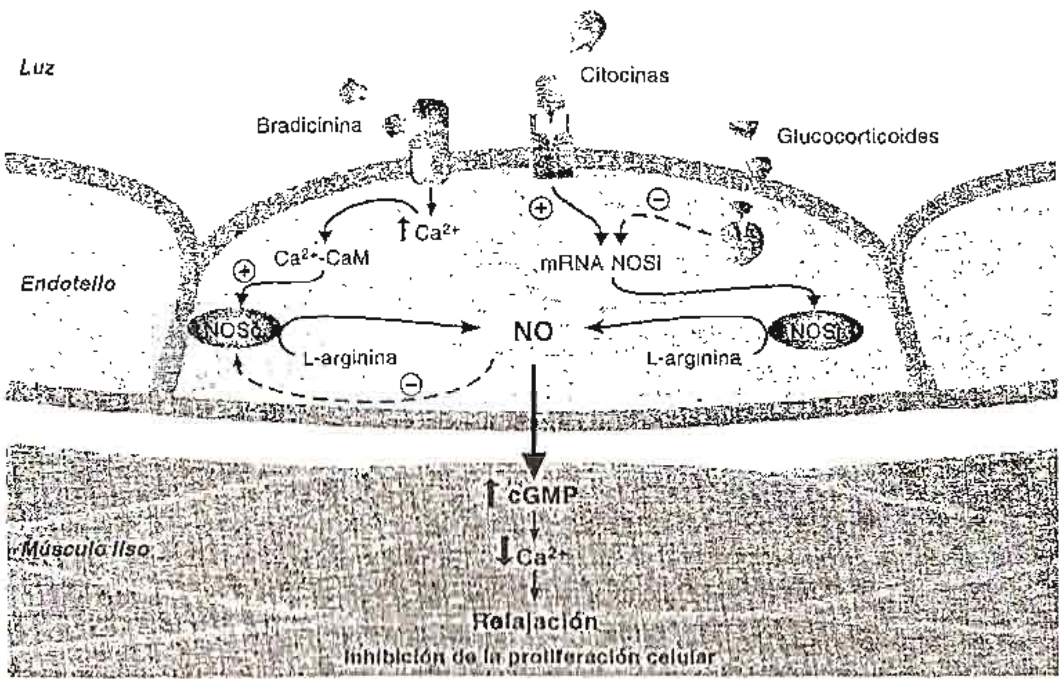


Fig. 23-2. Síntesis de óxido nítrico en la célula endotelial. El óxido nítrico (*NO*) es sintetizado a partir de la L-arginina por la óxido nítrico-sintasa constitutiva (*NOSc*), presente en la membrana celular y activada por el complejo calcio-calmodulina (*Ca^{2+}-CaM*), o por la óxido nítrico-sintasa inducible (*NOSI*), enzima que aparece en la célula endotelial sólo cuando la transcripción del RNA mensajero de la NOSi (*mRNA NOSI*) es estimulado. El NO inhibe a la NOSc y los glucocorticoides inhiben la transcripción del mRNA NOSi. El NO que difunde al músculo liso lo relaja porque aumenta el GMP cíclico (*cGMP*) y disminuye la concentración de Ca^{2+} en el citosol.

REGULACION ENDOTELIAL DEL TONO VASCULAR

Una de las principales funciones del endotelio es mantener el tono vascular controlando la contracción y relajación del músculo liso subyacente. El endotelio vascular produce sustancias que al actuar sobre el músculo liso lo relajan (vasodilatadores) o lo contraen (vasoconstrictores).

Sustancias vasodilatadoras derivadas del endotelio. Las células endoteliales producen al menos tres sustancias que causan relajación del músculo liso vascular: óxido nítrico, factor hiperpolarizante derivado del endotelio y prostaciclina.

Oxido nítrico. La acetilcolina se conoce como una sustancia vasodilatadora. Sin embargo, durante muchos años no pudo demostrarse que esta sustancia relajara al músculo liso vascular aislado, sino que paradójicamente lo contraía. Recién en 1980 se pudo explicar esta situación contradictoria, cuando Furchgott y Zawadzki demostraron que el efecto relajante de la acetilcolina sobre el músculo liso vascular es mediado por el endotelio vascular. Si el vaso se aísla con especial cuidado para no dañar la superficie de la íntima, la administración de acetilcolina lo relaja. Si, por el contrario, durante el aislamiento se daña la superficie de la íntima, la acetilcolina contrae el músculo liso vascular aislado. Estos experimentos demostraron que, en respuesta a la estimulación por acetilcolina, las células endoteliales producen una sustancia que difunde y, al actuar sobre las células musculares lisas, causa su relajación. Esta sustancia difusible producida por el endotelio vascular fue denominada por sus descubridores *factor relajante derivado del endotelio* (EDRF). El mismo Furchgott describió, tiempo después, que otras sustancias como ATP, ADP, sustancia P y bradicinina también producían relajación de arterias aisladas mediada por el endotelio. Estas observaciones fueron corroboradas y ampliadas por otros investigadores, y a la lista de agonistas que causan liberación de EDRF se agregaron otras sustancias como noradrenalina, serotonina, trombina, vasopresina y endotelina, todas ellas conocidas por su efecto vasoconstrictor. Estas, en presencia de un endotelio funcionalmente activo, atenúan su potencia vasoconstrictora por la liberación de EDRF que producen.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

bFGF	Factor de crecimiento básico derivado de fibroblastos
EDHF	Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
EDRF	Factor relajante derivado del endotelio
NO	Oxido nítrico
NOSc	Oxido nítrico-sintasa constitutiva
NOSi	Oxido nítrico-sintasa inducible
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PGI_2	Prostaciclina
TGF-β	Factor de transformación β

La búsqueda de la identidad química del EDRF se intensificó durante la década de 1980. Finalmente, los datos experimentales acumulados demostraron que el EDRF es el óxido nítrico (NO). El NO es sintetizado en la célula endotelial y difunde al músculo liso, al cual relaja. El efecto vasodilatador del NO es mediado por incrementos de los niveles de cGMP. El cGMP relaja al músculo liso porque disminuye la concentración de Ca^{2+} en el citosol (fig. 23-2). El NO se forma a partir de L-arginina por la acción de una enzima denominada *NO-sintasa* (NOS). Como se esquematiza en la figura 23-2, la célula endotelial puede presentar dos isoformas de NOS:

1) *NOS-inducible (NOSi)*, citosólica e independiente de Ca^{2+}. La síntesis de NOSi es inducida cuando actúan endotoxinas (lipopolisacáridos bacterianos) y citocinas sobre la célula endotelial. Esta síntesis es inhibida por los gluco-

corticoides. Una vez expresada, la enzima produce NO en forma sostenida.

2) *NOS-constitutiva (NOSc)*, ubicada en la membrana celular y activada por el complejo Ca^{2+}-calmodulina. La NOSc es responsable de dos tipos de liberación de NO, una basal continua, que mantiene localmente el tono cuando los niveles del Ca^{2+} libre citosólico son bajos (50-140 nM), y otra liberación estimulada, que ocurre en respuesta a estímulos fisiológicos que aumentan el Ca^{2+} libre citosólico. El NO formado disminuye la actividad de la enzima por un mecanismo de retroalimentación negativa, de modo que se convierte en un modulador de su propia síntesis.

Diversas sustancias endógenas producen aumento del Ca^{2+} citosólico y conducen así a la liberación de NO. Algunas de ellas, el tipo de receptor con el que interactúan en la membrana de la célula endotelial y la proteína G a la que se acoplan los receptores se mencionan en la tabla 23-2.

La figura 23-3 muestra la cascada de acontecimientos intracelulares que se desencadenan a partir de la unión del agonista con su receptor y que conducen al aumento del Ca^{2+} citosólico. Aquellos agonistas cuyo receptor se acopla a una proteína G_q inician la cascada siguiente (fig. 23-3, *A*): a través de la subunidad α de la proteína G_q, activan a la enzima fosfolipasa $C_β$ que hidroliza fosfatidilinosito-

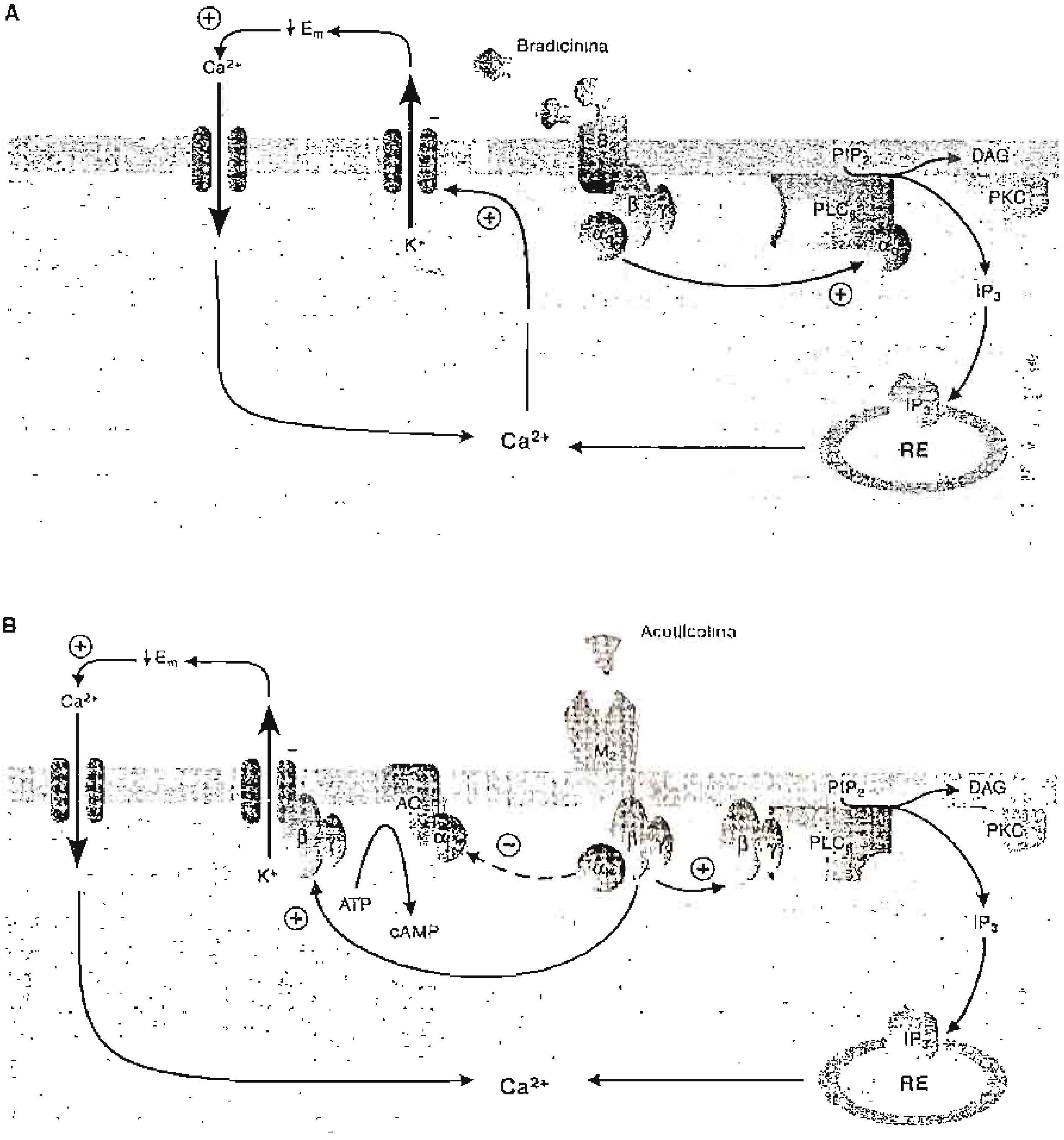


Fig. 23-3 Mecanismos de acción de los agonistas que aumentan el Ca^{2+} citosólico y estimulan la producción de óxido nítrico. *A*. Los agonistas que interactúan con receptores acoplados a la proteína G_q estimulan la fosfolipasa C tipo β (*$PLC_β$*) y aumentan el inositol-1,4,5-trisfosfato (*IP_3*) que libera Ca^{2+} del retículo endoplasmático (*RE*). El aumento de Ca^{2+} citosólico abre canales de K^+, hiperpolariza la célula y aumenta el gradiente electroquímico que favorece el ingreso de Ca^{2+}. *B*. Los agonistas que interactúan con receptores acoplados a la proteína G_i inhiben a la adenilato-ciclasa (*AC*), estimulan la $PLC_β$ y abren canales de K^+. *B_2*, receptor de bradicinina tipo 2; *M_2*, receptor de acetilcolina muscarínico tipo 2; $\alpha_q\beta\gamma$, proteína G_q; $\alpha_i\beta\gamma$, proteína G_i; *PIP_2*, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; *DAG*, diacilglicerol; *PKC*, proteína-cinasa C; *E_m*, potencial de membrana.

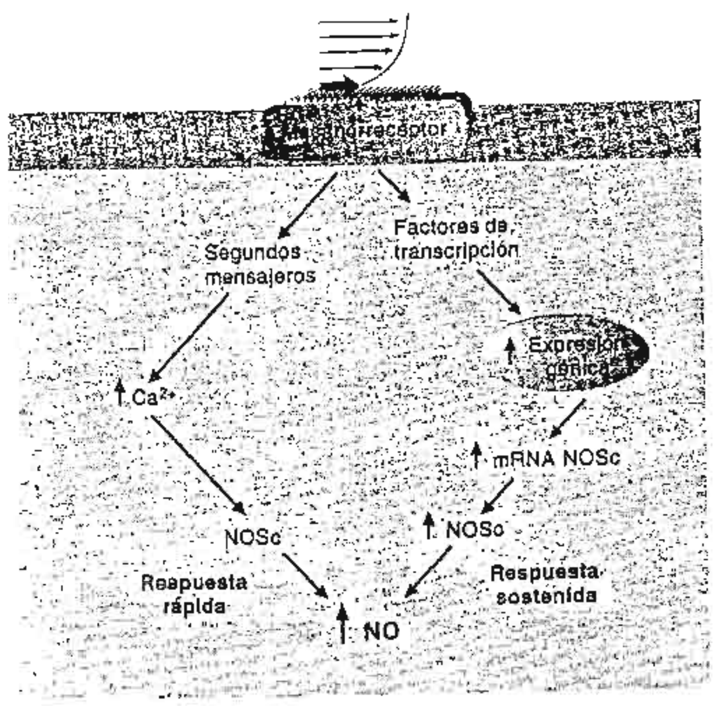


Fig. 23-4. Mecanismos de liberación de óxido nítrico en respuesta al flujo sanguíneo. La interacción del flujo con un mecanorreceptor genera dos tipos de respuesta: una rápida, mediada por aumentos del Ca^{2+} intracelular que activa a la NOSc presente en la célula, y una sostenida, mediada por el aumento de la síntesis de NOSc.

les de la membrana celular y forma inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG); el IP_3 se une a sus receptores en el retículo endoplasmático (RE) y genera la liberación de Ca^{2+} desde este depósito intracelular, mientras que el DAG, anclado en la membrana plasmática, activa a la proteína-cinasa C (PKC). Además de liberar Ca^{2+} del RE, estos agonistas promueven la entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular. Los agonistas que interactúan con receptores acoplados a la proteína G_i también aumentan el IP_3 y el DAG en la célula endotelial y producen además disminución de la concentración intracelular de cAMP (fig. 23-3, *B*).

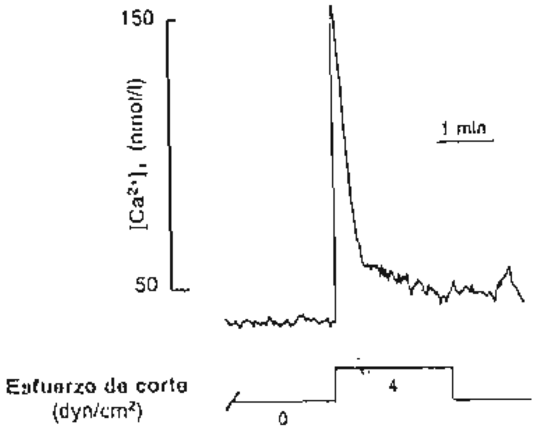


Fig. 23-5. Efecto del esfuerzo de corte sobre la concentración intracelular de calcio (*$[Ca^{+2}]_i$*) en una célula endotelial. La $[Ca^{2+}]_i$ se midió en una célula endotelial de un cultivo en monocapa utilizando un indicador fluorescente, fura-2. Un aumento del esfuerzo de corte de 0 a 4 dyn/cm² produjo un aumento transitorio de la $[Ca^{+2}]_i$. (Tomada de Shen J. y col. Am. J. Physiol. 262:C384-C390, 1992, con permiso de los autores.)

Tabla 23-2. Agonistas que estimulan la liberación de NO en la célula endotelial

	Tipo de receptor	*Proteína G*
Hormonas circulantes		
Noradrenalina	α_2	G_i
Acetilcolina	M_2	G_i
Vasopresina	VP_1	G_q
Bradicinina	B_2	G_q
Sustancias elaboradas por la pared vascular		
Histamina	H_1	G_q
Sustancia P	NK_1	G_q
Bradicinina	B_2	G_q
Endotelina	ET_B	G_q
Sustancias liberadas por las plaquetas		
Serotonina	$5\text{-}HT_{1D}$	G_i
ATP-ADP	P_{2y}	G_q
Sustancias formadas durante la coagulación		
Trombina	PAR_1	G_i

A causa de su localización, el endotelio vascular está continuamente expuesto a fuerzas mecánicas que lo deforman, tales como el esfuerzo de corte o tironeamiento viscoso. Si se da por sentado que la sangre desarrolla un flujo laminar, moviéndose como una serie de capas individuales infinitamente finas que se deslizan unas sobre otras, el esfuerzo de corte o cizallamiento (τ) entre dos capas adyacentes es la fuerza por unidad de superficie generada por este deslizamiento y depende de la diferencia de velocidad entre dos capas adyacentes (Δv) y la distancia entre estas capas (Δe) (gradiente de velocidad = $\Delta v/\Delta e$). El cociente entre el esfuerzo de corte y el gradiente de velocidad define una propiedad intrínseca de los líquidos llamada viscosidad (η). El deslizamiento de la sangre sobre el lado luminal de las células endoteliales produce también un esfuerzo de corte o tironeamiento viscoso que es función de la viscosidad y del gradiente de velocidad ($\tau = \eta \times \Delta v/\Delta e$). Como el gradiente de velocidad es función del flujo, el esfuerzo de corte depende de dos parámetros: flujo y viscosidad. En el sistema circulatorio, el esfuerzo de corte que soporta el endotelio varía desde 50 dyn/cm² en la aorta hasta 10 dyn/cm² en las vénulas. El endotelio sensa por medio de mecanorreceptores esta fuerza hemodinámica y la transforma en señales bioquímicas, como la liberación de NO (fig. 23-4). El aumento de la liberación de NO es el resultado de la activación de la NOSc por elevación del Ca^{2+} citosólico (figs. 23-4 y 23-5) y tiene como consecuencia fisiológica la regulación rápida del diámetro vascular. Como muestra la figura 23-6, cuando el flujo sanguíneo aumenta, el esfuerzo de corte es mayor, se libera NO y los vasos se dilatan. Lo mismo ocurre cuando, en ausencia de cambios en el flujo, aumenta la viscosidad de la sangre. Cuando los incrementos del flujo son sostenidos, la producción de NO se mantiene alta debido a un aumento en la síntesis de la NOSc (fig. 23-4). El incremento de la síntesis de NOSc tiene efectos regulatorios en situaciones en las cuales el flujo aumenta en forma prolongada. En contraste, en la insuficiencia cardíaca, en la cual el flujo sanguíneo está disminuido, la síntesis de NOSc y la vasodilatación mediada por el flujo se hallan deprimidas.

Factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Son de particular interés las pruebas acumuladas en los últimos años a favor de la existencia de un factor liberado por el endotelio que hiperpolariza al músculo liso vascular y lo relaja. Este factor difusible se conoce como factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). Aunque la identidad química del EDHF no está aún definida con exactitud, se sugiere que puede ser un metabolito del ácido araquidónico (fig. 23-7). El ácido araquidónico proviene de la hidrólisis de fosfolípidos de membrana catalizada por la enzima fosfolipasa A_2. La actividad de esta enzima aumenta cuando se eleva la concentración de Ca^{2+} citosólico. Por ende, todo estímulo que aumente el Ca^{2+} citosólico en la célula endotelial estimula la liberación de EDHF, al igual que la de NO. Sin embargo, a diferencia del NO, no existe una liberación basal y continua de EDHF. El EDHF abre canales de K^+ en la célula muscular lisa (fig. 23-7), lo que hace que ésta se hiperpolarice. Esta hiperpolarización cierra los canales de Ca^{2+} tipo L y disminuye la entrada de Ca^{2+} en la célula. Por tanto, la concentración de Ca^{2+} citosólico disminuye y esto provoca la relajación del músculo.

Prostaciclina. La prostaglandina I_2 (PGI_2), también llamada prostaciclina, fue el primer factor vasoactivo endotelial aislado e identificado por Moncada y colaboradores en 1976. La PGI_2, como el EDHF, se sintetiza a partir del ácido araquidónico por medio de la cadena de reacciones enzimáticas que muestra la figura 23-7. Como ocurre con los

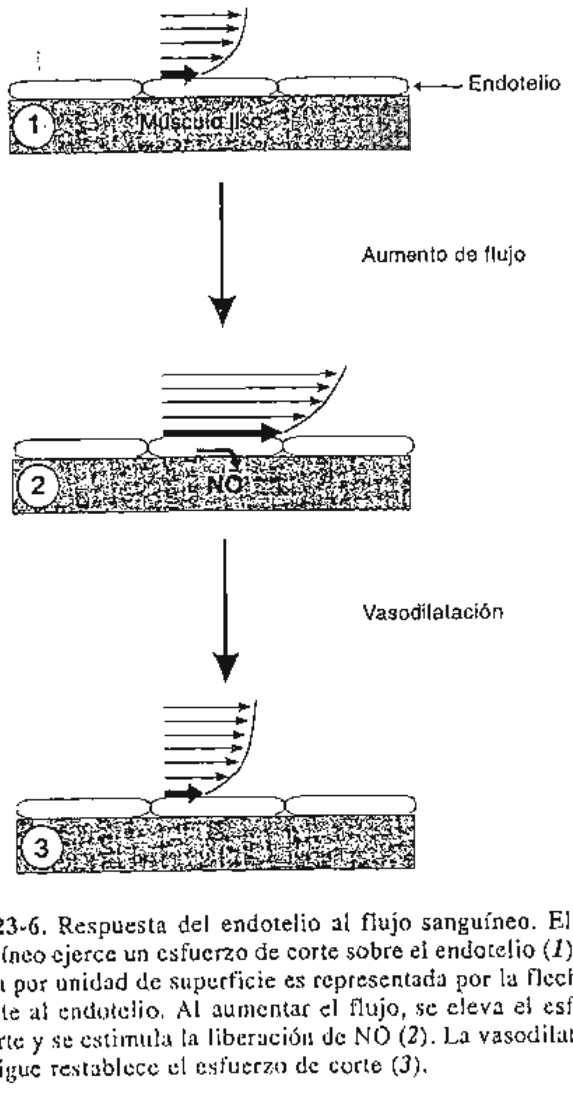


Fig. 23-6. Respuesta del endotelio al flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo ejerce un esfuerzo de corte sobre el endotelio (*1*). Esta fuerza por unidad de superficie es representada por la flecha adyacente al endotelio. Al aumentar el flujo, se eleva el esfuerzo de corte y se estimula la liberación de NO (*2*). La vasodilatación que sigue restablece el esfuerzo de corte (*3*).

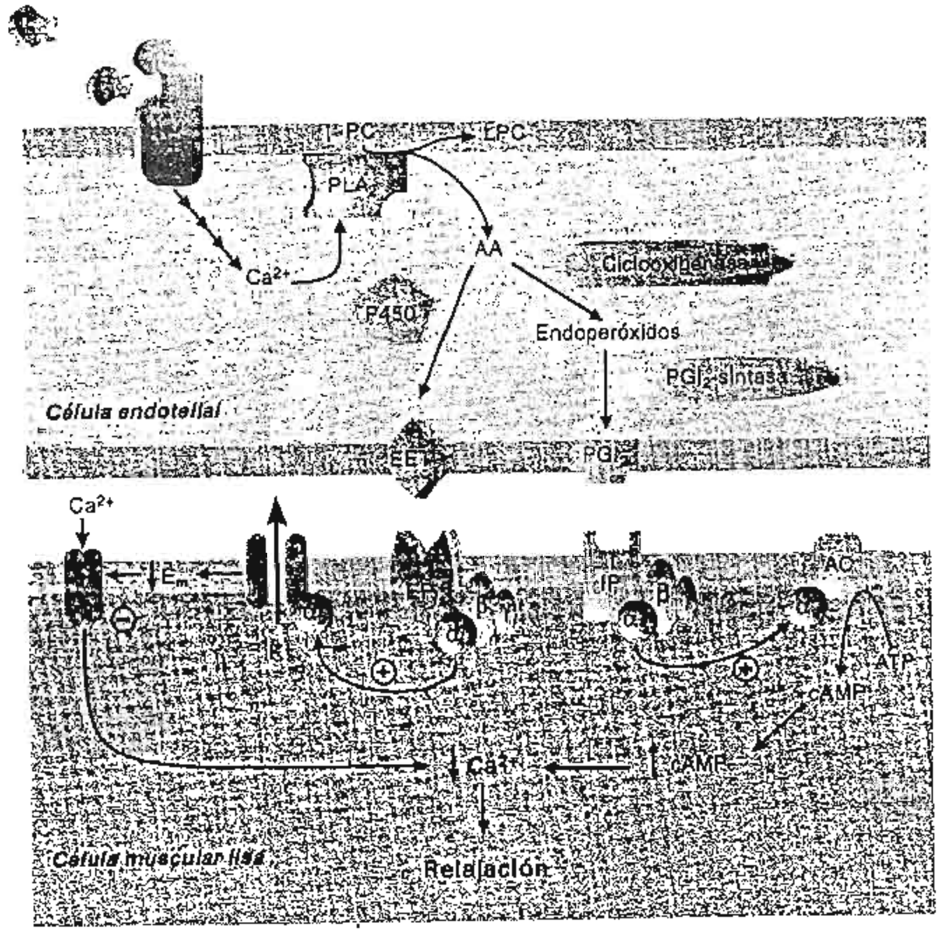


Fig. 23-7. Síntesis y efectos del factor hiperpolarizante y de la prostaciclina sobre el músculo liso vascular. *PLA_2*, fosfolipasa A tipo 2; *PC*, fosfatidilcolina; *LPC*, lisofosfatidilcolina; *AA*, ácido araquidónico; *P450*, citocromo P450; *PGI_2*, prostaglandina I_2 o prostaciclina; *EET*, ácido epoxieicosatrienoico; *IP*, receptor de PGI_2; *EP*, receptor de EET; $\alpha_s\beta\gamma$, proteína G_s; $\alpha_i\beta\gamma$, proteína G_i; *AC*, adenilato-ciclasa; E_m, potencial de membrana.

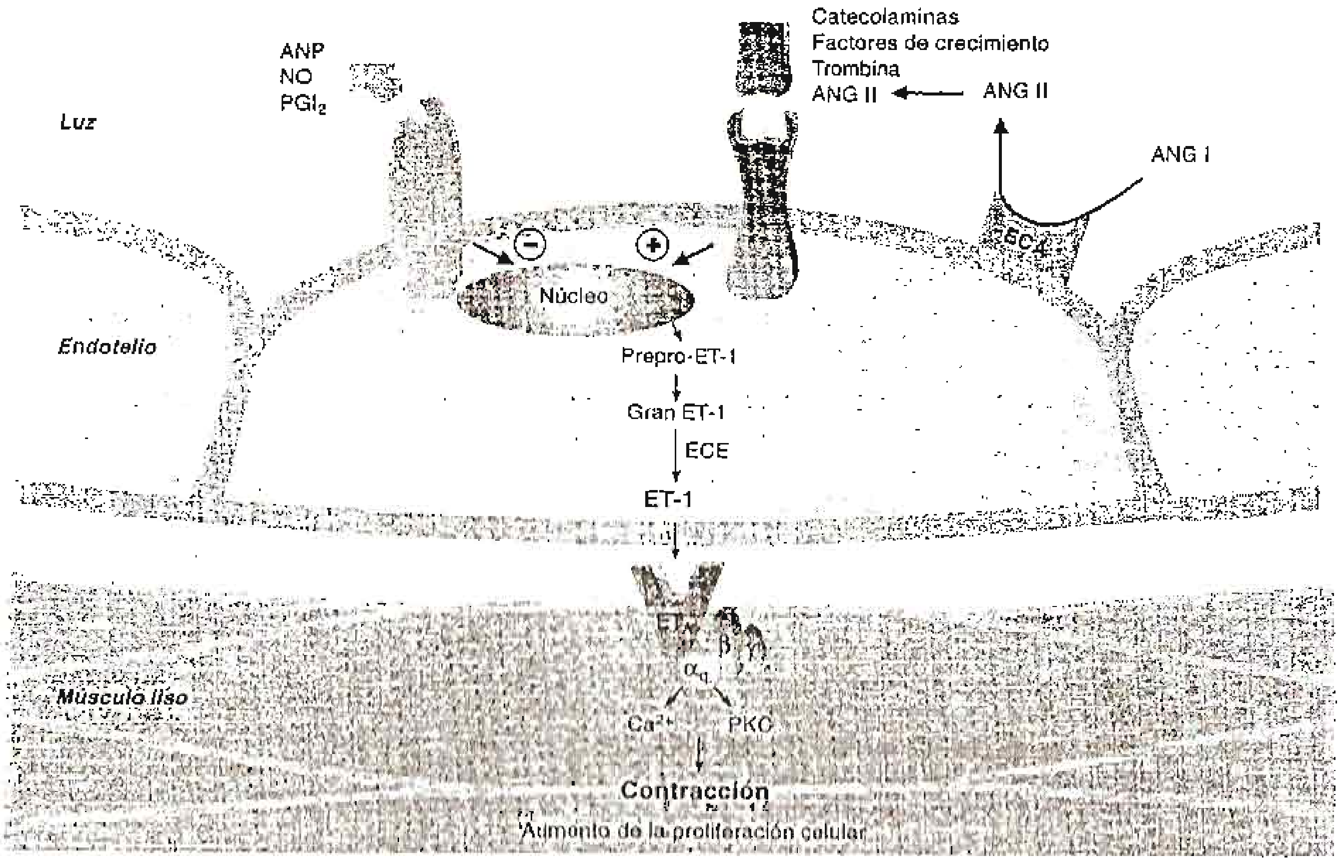


Fig. 23-8. Síntesis y efectos de la endotelina 1. La síntesis de endotelina 1 (*ET-1*) es regulada a nivel de la transcripción del mRNA de su precursor, la preproendotelina 1 (*Prepro-ET-1*). La prepro-ET-1 se transforma en gran endotelina 1 (*Gran ET-1*) que, por acción de la enzima convertidora de la ET-1 (*ECE*), se convierte en ET-1. La ET-1 se une a su receptor en el músculo liso (*ET_A*), que se acopla a una proteína G_q ($\alpha_q\beta\gamma$). En consecuencia aumentan el Ca^{2+} citosólico y la actividad de la proteína-cinasa C (*PKC*) que desencadenan la contracción y proliferación del músculo liso. *ANP*, péptido natriurético auricular; *NO*, óxido nítrico; *PGI_2*, prostaciclina; *ANG I*, angiotensina I; *ANG II*, angiotensina II; *ECA*, enzima convertidora de angiotensina.

otros vasodilatadores de origen endotelial (NO y EDHF), la síntesis y liberación de PGI_2 tiene lugar en respuesta a estímulos fisiológicos que elevan el Ca^{2+} citosólico. El efecto vasodilatador de la PGI_2 es mediado por el aumento del cAMP en el músculo liso vascular. El cAMP relaja al músculo porque disminuye la concentración de Ca^{2+} en el citosol así como la afinidad de las proteínas contráctiles por el Ca^{2+} (fig. 23-7).

En resumen, el aumento del Ca^{+2} citosólico en la célula endotelial es la señal intracelular que controla la producción y liberación de los vasodilatadores endoteliales. El vasodilatador endógeno más potente y principal que contribuye a la relajación mediada por el endotelio es el NO. La contribución del EDHF y de la PGI_2 al efecto relajante se suma a la del NO principalmente en los vasos de pequeño calibre.

Sustancias vasoconstrictoras derivadas del endotelio. El endotelio no solamente produce sustancias que relajan el músculo liso vascular, sino que también sintetiza sustancias que lo contraen. Entre ellas se encuentran dos de los más potentes vasoconstrictores endógenos conocidos, la endotelina y la angiotensina II.

Endotelina. A mediados de la década de 1980 se describió un factor liberado por el endotelio, llamado *factor constrictor derivado del endotelio* (EDCF), capaz de contraer al músculo liso vascular en forma lenta y sostenida. Tiempo después esta sustancia, aislada y purificada, se identificó como un péptido de 21 aminoácidos al que se denominó endotelina (ET). Existen tres isoformas de ET: ET-1, ET-2 y ET-3, de las cuales sólo la ET-1 es sintetizada en el endotelio. La ET-1 se genera a partir de la proteólisis de moléculas precursoras de mayor peso molecular (fig. 23-8). Ni la ET-1 ni sus precursores se almacenan en gránulos intracelulares; por lo tanto, la liberación de ET-1 es controlada a nivel de su síntesis. La figura 23-8 muestra un conjunto de sustancias que modulan la producción de ET-1 aumentando o disminuyendo la transcripción del precursor. La estimulación de la transcripción se asocia a elevaciones de la concentración de Ca^{2+} citosólico y/o de la actividad de la PKC y de tirosina-cinasas, mientras que los incrementos de los niveles de cGMP y/o cAMP se asocian con la inhibición.

Los niveles plasmáticos de ET-1 son muy bajos dado que la mayor parte de la ET-1 formada en la célula endotelial se libera hacia la célula muscular lisa, donde se une a sus receptores específicos (fig. 23-8). El receptor de ET-1 en el músculo liso se acopla a una proteína G_q que promueve el aumento del Ca^{2+} citosólico que lleva a la contracción muscular.

Aunque la ET-1 es el vasoconstrictor endógeno más potente conocido, paradójicamente su infusión intravenosa produce una vasodilatación rápida y transitoria. Este efecto vasodilatador resulta de la interacción cruzada que existe entre las sustancias vasoactivas liberadas por el endotelio. La ET-1, al unirse al receptor endotelial, estimula la liberación de NO y PGI_2 (tabla 23-2). A su vez, el NO y la PGI_2, al inhibir la síntesis de ET-1 (fig. 23-8), establecen un mecanismo de retroalimentación negativa que puede atenuar el efecto vasoconstrictor de la ET-1. El aumento de los niveles circulantes de ET-1 que se detecta en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) puede resultar en parte del debilitamiento de este mecanismo de retroalimentación negativa. La ICC cursa con reducción crónica del volumen minuto cardíaco; en consecuencia, el endotelio soporta un menor esfuerzo de corte, libera menos NO y se desinhibe por tanto la síntesis de ET-1.

Angiotensina II. El sistema renina-angiotensina (SRA) es universalmente conocido como un sistema hormonal presente en el torrente sanguíneo y en los tejidos que participa en la regulación de la presión arterial. Al endotelio le cabe un papel primordial en el funcionamiento del SRA, dado que la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, está presente en la superficie luminal de sus células (fig. 23-8).

El potente efecto vasoconstrictor de la angiotensina II resulta de la suma de un efecto directo sobre la célula muscular lisa y otro indirecto por medio del incremento de la síntesis de ET-1 de la célula endotelial (fig. 23-8).

La presencia de ECA en la célula endotelial también favorece la vasoconstricción mediante otro mecanismo: la degradación de la bradicinina, que es un potente vasodilatador ya que libera NO y PGI_2 del endotelio (fig. 23-3, *A*).

Otros vasoconstrictores endoteliales. Otros vasoconstrictores identificados incluyen diversos derivados de metabolismo del ácido araquidónico: los endoperóxidos, el tromboxano A_2, la prostaglandina H_2 y el anión superóxido. La producción de estos factores está relacionada con situaciones patológicas como la hipoxia y/o la isquemia.

La función endotelial se encuentra alterada en diversas patologías, como la hipertensión, la hiperlipidemia y la aterosclerosis. Generalmente esta alteración se expresa por un deterioro de la relajación dependiente del endotelio debido a una menor liberación de factores de relajación y/o una mayor tendencia a la formación de factores vasoconstrictores. En estudios coronariográficos se observó que la inyección de acetilcolina, que dilata las coronarias normales, contrae las coronarias con endotelio lesionado. La vasoconstricción paradójica producida por la acetilcolina en los vasos con ateromatosis denota la presencia de una disfunción endotelial localizada con pérdida del efecto dilatador del NO. En forma similar, la respuesta vasodilatadora a la inyección intraarterial de acetilcolina en el antebrazo se halla disminuida en los pacientes hipertensos, lo cual sugiere que la reducción de la capacidad para la síntesis de NO puede contribuir al aumento de la resistencia periférica característico de la hipertensión crónica.

REGULACION ENDOTELIAL DE LA PROLIFERACION CELULAR

Como se muestra en la tabla 23-1, la célula endotelial también produce o procesa factores que estimulan o inhiben el crecimiento de los componentes de la pared vascular y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. La mayoría de estos factores actúan en forma directa sobre el músculo liso estimulando —factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento básico derivado de fibroblastos (bFGF), ET-1— o inhibiendo —factor de transformación β (TGF-β), NO, PGI_2— la proliferación celular. Otros, como la angiotensina II y la bradicinina, actúan de manera indirecta, estimulando la producción de bFGF, PDGF, TGF-β, endotelina, NO y PGI_2. Mediante la producción de estas sustancias el endotelio participa en la remodelación de la pared vascular, proceso adaptativo que tiene lugar en respuesta a cambios en las condiciones hemodinámicas durante períodos prolongados.

REGULACION ENDOTELIAL DE LA HEMOSTASIA

El endotelio mantiene un delicado equilibrio entre los factores que regulan la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis. El endotelio inhibe la agregación plaquetaria mediante la liberación de NO y PGI_2, que disminuyen el Ca^{2+} citosólico de las plaquetas. Su función anticoagulante deriva de la síntesis de heparansulfatos, compuestos similares a la heparina, y de trombomodulina, un receptor de membrana que fija trombina y la convierte en un activador de la proteína C. La proteína C activa inhibe los factores de coagulación Va y VIIIa. Además, el endotelio participa en el proceso fibrinolítico: sintetiza y libera tanto el activador tisular del plasminógeno (t-PA) como su más potente inhibidor endógeno, el inhibidor del activador

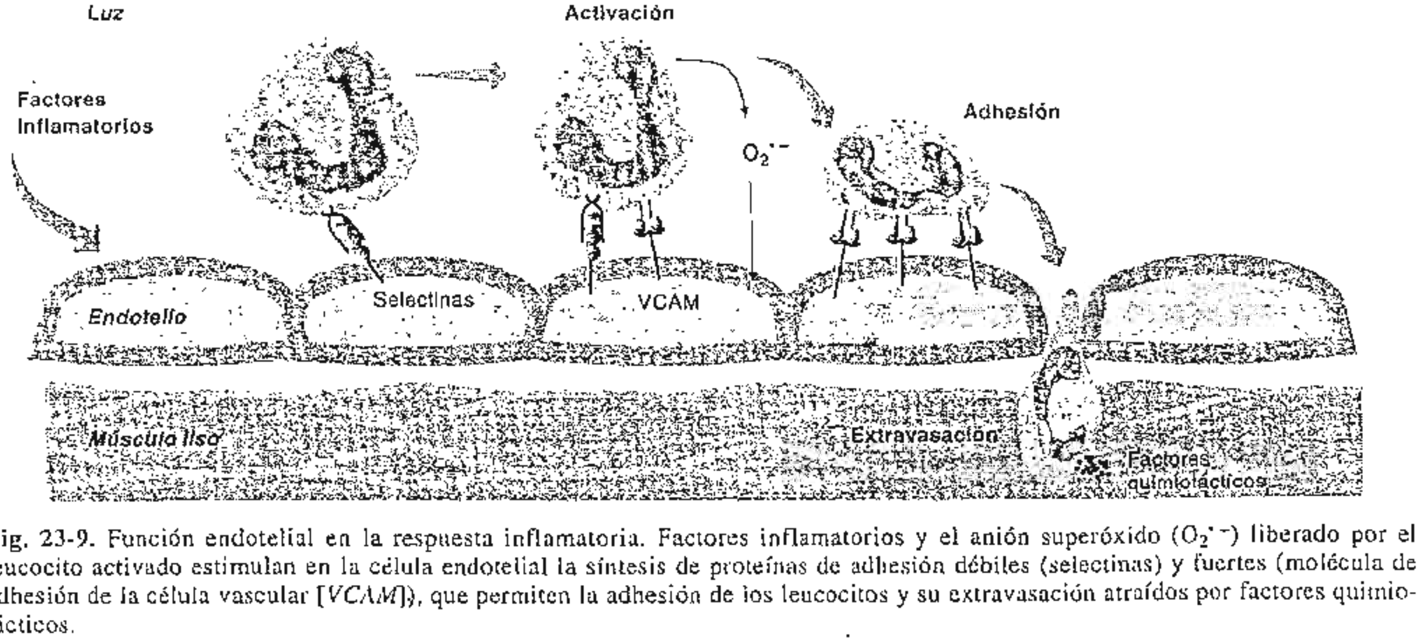


Fig. 23-9. Función endotelial en la respuesta inflamatoria. Factores inflamatorios y el anión superóxido ($O_2^{\cdot -}$) liberado por el leucocito activado estimulan en la célula endotelial la síntesis de proteínas de adhesión débiles (selectinas) y fuertes (molécula de adhesión de la célula vascular [*VCAM*]), que permiten la adhesión de los leucocitos y su extravasación atraídos por factores quimiotácticos.

del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (véase cap. 9). Distintos agonistas, al actuar sobre la célula endotelial, regulan la síntesis de t-PA y PAI-1. Así, la angiotensina II, al estimular la síntesis del PAI-1, aumenta el riesgo de trombosis. En oposición, la bradicinina, al estimular la síntesis de t-PA, lo disminuye.

REGULACION ENDOTELIAL DEL PROCESO INFLAMATORIO

El endotelio participa activamente en el desarrollo de la respuesta inflamatoria. Como se muestra en la figura 23-9, los factores inflamatorios aumentan la síntesis de proteínas de adhesión de la membrana de la célula endotelial (tabla 23-1). Estas moléculas actúan como receptores específicos que fijan leucocitos polimorfonucleares. Los leucocitos adheridos se activan, liberan sustancias como el anión superóxido, que también estimula la síntesis de moléculas de adhesión, y migran hacia el espacio subendotelial en respuesta a estímulos quimiotácticos.

Por otro lado, el endotelio, al liberar NO, inactiva el anión superóxido y limita la adhesión de leucocitos, y ofrece así un mecanismo de freno a la respuesta inflamatoria.

Otro componente importante de la reacción inflamatoria es el aumento de la permeabilidad endotelial. Sustancias liberadas durante el proceso inflamatorio (histamina, bradicinina, trombina) elevan el Ca^{2+} citosólico (fig. 23-3, A) y provocan la contracción de la célula endotelial, lo que conduce al aumento de la permeabilidad. El NO liberado por estas sustancias vasoactivas actúa como modulador endógeno ya que inhibe la contracción excesiva de la célula endotelial y atenúa la hiperpermeabilidad.

BIBLIOGRAFIA

Davies, P. F.: Flow-mediated endothelial mechanotransduction. Physiol. Rev. 75:519-560, 1995.

Furchgott R. F. and Zawadzki J. V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxations of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 286:373-376, 1980.

Luscher, T. F. and Rubanyi, G. M. (eds.): Endothelium as a regulator of vascular tone and growth. Circulation 87 [suppl. V], 1993.

Luster, A. D.: Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. N. Engl. J. Med. 338:436-445, 1998.

Moncada, S.; Gryglewski, R.; Bunting, S. and Vane, J. R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature (London) 263:663-665, 1976.

Vanhoutte, P. M.; Boulanger, C. M. and Mombouli, J. V.: Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. Am. J. Cardiol. 76:3E-12E, 1995.

1) Cambios de presión en las aurículas. Las ondas a, c, v.

A) La onda a: está producida por la contracción auricular. La presión [illegible] derecha ↑ de 4 a 6 mmHg durante la contracción auricular y la izquierda ↑ de 7 a 8 mmHg.

B) La onda c: se produce cuando los ventrículos empiezan a contraerse. [illegible] por un ligero flujo retrógrado de sangre hacia las aurículas [illegible] contracción ventricular.

C) La onda v: se produce al final de la contracción ventricular; se debe al flujo lento de sangre hacia las aurículas desde las venas mientras las válvulas A-V están cerradas durante la contracción ventricular. Después, cuando ha finalizado la [illegible] ventricular, las válvulas A-V se abren y permiten [illegible] fluya rápidamente hacia los ventrículos, lo que hace que la onda v desaparezca.

24

Mecánica cardíaca. Fenómenos sistólicos y diastólicos

Horacio E. Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

GENERALIDADES

El corazón posee una función de bomba, la cual se cumple mediante la contracción y relajación rítmica del músculo cardíaco que lo forma. En realidad está conformado por dos bombas en paralelo, corazón derecho y corazón izquierdo. El corazón derecho impulsa la sangre venosa que llega luego de haber atravesado los diferentes órganos. Esta desemboca en la aurícula derecha por dos grandes venas: cava superior y cava inferior. Pasa a través de la válvula tricúspide al ventrículo derecho (VD) y éste la eyecta por la arteria pulmonar al circuito menor; allí se produce la hematosis (cap. 33). La sangre ya oxigenada y con una P_{CO_2} normal regresa por las venas pulmonares a la aurícula izquierda. Desde ella pasa a través de la válvula mitral al ventrículo izquierdo (VI), el cual la expulsará por la aorta a toda la economía. Las válvulas auriculoventriculares, mitral y tricúspide, aseguran la dirección del flujo sanguíneo al evitar que durante la sístole la sangre que contienen los ventrículos refluya a las aurículas. Las válvulas sigmoideas, aórtica y pulmonar, también aseguran la dirección del flujo al impedir que la sangre refluya desde estos vasos a los ventrículos durante el intervalo diastólico. Este movimiento circular de la sangre fue propuesto por W. Harvey en el siglo XVII. El deterioro de la función de las válvulas puede hacer que éstas no cumplan con su cometido adecuadamente, ya sea porque se estrechan y aumentan la resistencia al pasaje del flujo sanguíneo, o bien porque son insuficientes y permiten el reflujo.

Actualmente, los adelantos de la medicina permiten corregir o reemplazar las válvulas afectadas. Estas válvulas están constituidas por repliegues membranosos, y sus movimientos son pasivos, ya que sólo responden a las diferentes presiones entre las cámaras que separan (fig. 24-1).

A pesar de que los dos ventrículos poseen un volumen interno similar y expulsan igual cantidad de sangre, el derecho debe generar unos 15-20 mm Hg de presión para abrir la válvula sigmoidea pulmonar, mientras que el izquierdo debe generar aproximadamente 80 mm Hg para abrir la sigmoidea aórtica. La fuerza diferente que deben hacer uno y otro explica el diferente grosor de su pared. Cada fibra miocárdica, sea de VD o de VI, realiza la misma fuerza, sólo que el VI posee más fibras que el VD.

En la vida intrauterina, la circulación fetal se produce contra presiones diferentes de las aquí descritas (véase cap. 29). Al nacer, por lo tanto, el espesor de la pared del VD no difiere de la del VI. El aumento del espesor de la pared del VI en relación con el VD se produce entonces como adaptación a este cambio y se completa en alrededor de un año.

Los ventrículos de un adulto normal expulsan aproximadamente 70 ml por latido. Sin embargo, dejan un volumen residual sin expulsar, que es igual o ligeramente inferior al expulsado. Por lo tanto, el volumen ventricular, antes de expulsar sangre, es de 90 a 80 ml. Este volumen se denomina volumen diastólico final (VDF), y el porcentaje que se expulsa de este volumen se conoce como fracción expulsada (FE). Este porcentaje es de aproximadamente 60-70%.

Cuando la función de bomba cardíaca se altera, como en la insuficiencia cardíaca sistólica, el volumen diastólico aumenta y el volumen sistólico (VS) disminuye. El volumen residual (o de fin de sístole), por lo tanto, aumenta y la FE disminuye a valores de 40%, 30% o aun 20% del volumen diastólico. La FE puede alterarse por varias situaciones hemodinámicas, tales como cambios en la contractilidad, en la precarga o en la poscarga. Más adelante analizaremos el significado de estos parámetros (véase también cap. 4).

FASES DEL CICLO CARDIACO

⑤

Luego de que la sangre llega a las aurículas y fluye libremente a los ventrículos porque las válvulas auriculoventriculares se encuentran abiertas, éstas comienzan a elevarse, pero son sorprendidas por la contracción auricular. Vuelven entonces a descender rápidamente para luego cerrarse. Esta contribución de las aurículas al llenado ventricular es de magnitud variable. En ciertas circunstancias, en las cuales el tiempo durante el cual se llena el ventrículo está disminuido, puede llegar a ser del 40%. En condiciones nor-

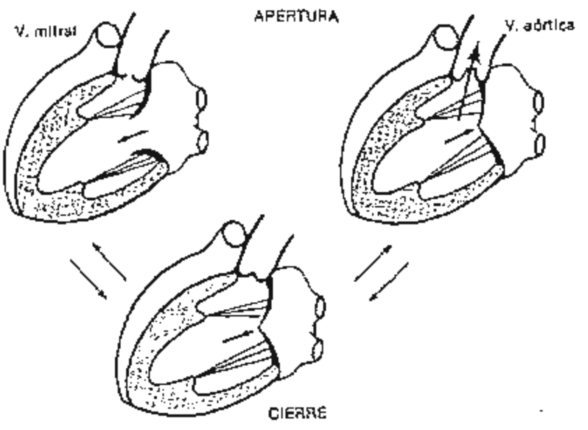


Fig. 24-1. Esquema destinado a mostrar las válvulas cardíacas (auriculoventriculares y sigmoideas). La apertura y el cierre son función de diferentes presiones.

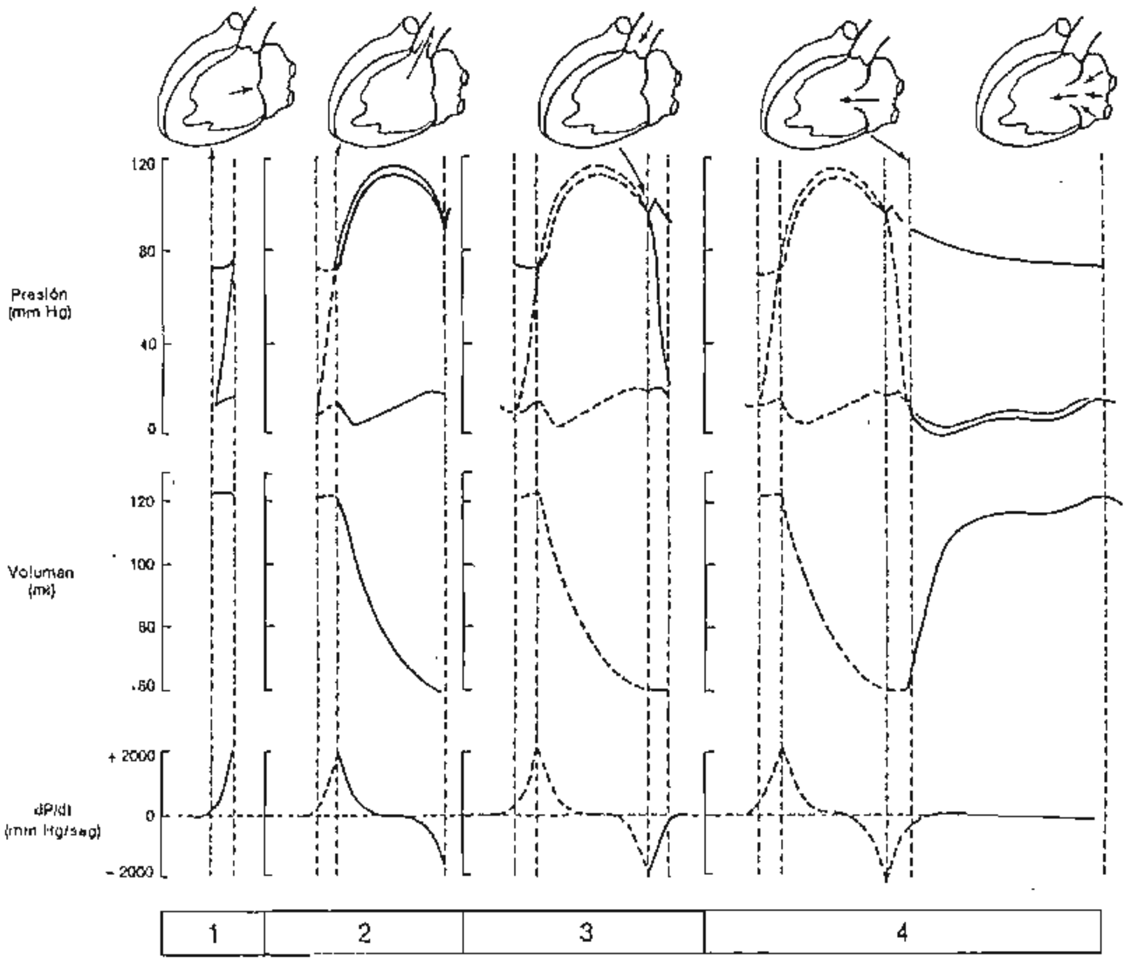


Fig. 24-2. Las cuatro fases del ciclo cardíaco han sido esquematizadas en una secuencia. En línea llena se grafica cada fase (*1, 2, 3* y *4*) y con línea interrumpida las fases que preceden. *1*, fase isovolumétrica sistólica; *2*, fase eyectiva; *3*, fase isovolumétrica diastólica; *4*, fase de llenado. Trazados de arriba hacia abajo: presión aórtica, presión intraventricular izquierda, presión auricular izquierda, volumen ventricular izquierdo y dP/dt.

males se estima en aproximadamente 20%. Sin embargo, el cese de esta función, como ocurre en la fibrilación auricular, no modifica sustancialmente el llenado en condiciones basales (la cantidad de sangre con la cual contribuía la aurícula se distribuye a lo largo del período de llenado).

Producida esta última parte del llenado, el ventrículo, ahora en su VDF, pasa desde su estado de miocardio relajado (cap. 4) al de contracción.

Fase isovolumétrica sistólica. Llamada anteriormente fase isométrica sistólica, pasó a denominarse isovolumétrica al apreciarse que durante ella se producían cambios en la forma de las cavidades, aunque no en su volumen. Durante esta fase la forma de la cavidad se convierte de elongada a más esférica. Originariamente se describieron dos subfases en este período: 1) fase de contracción entrante, y 2) fase de contracción en bloque. Sin embargo, es difícil conocer los límites de ellas y, por lo tanto, prescindiremos de esta subdivisión. El aumento de la presión intraventricular que se origina cuando comienzan a contraerse las fibras ventriculares origina el cierre de las válvulas auriculoventriculares (véase cap. 27 para su relación con los ruidos cardíacos). Como las válvulas se encuentran cerradas, el volumen ventricular no se modifica y por eso este período se denomina isovolumétrico (fig. 24-2, *panel 1*). La presión intraventricular izquierda asciende desde aproximadamente 10 mm Hg a 80 mm Hg en menos de una décima de segundo. Esto proporciona una velocidad media de desarrollo de la presión intraventricular izquierda de alrededor de 700 mm Hg/seg (70 mm Hg/0,1 seg). Cuando las presiones intraventriculares alcanzan los niveles de las presiones existentes en la aorta, o en la arteria pulmonar, las válvulas sigmoideas se abren y esto marca el fin del período isovolumétrico sistólico. Si bien la velocidad promedio con la cual la presión intraventricular cambia en el VI es de 700 mm Hg/seg, esta velocidad no es constante a lo largo de todo este período. En realidad aumenta desde el inicio de este período y alcanza su máximo al final, es decir, coincidiendo con la apertura de las válvulas sigmoideas. Este valor máximo se denomina +dP/dt o $dP/dt_{máx}$, y es de unos 2.000 mm Hg/seg para el VI y de unos 500 mm Hg/seg para el VD.[1]

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

FC	Frecuencia cardíaca
FE	Fracción eyectada
PA	Presión arterial
PDF	Presión diastólica final
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VDF	Volumen diastólico final
VM	Volumen minuto
VS	Volumen sistólico ó Volumen latido
VSF	Volumen sistólico final (volumen residual)

---

[1] Se trata de valores aproximados. Este parámetro ($dP/dt_{máx}$) se usa mucho para evaluar la función miocárdica. Esta fase isovolumétrica sistólica, o período preexpulsivo, se utiliza en clíni-

ESTO SE DA EN VENTRICULO IZQUIERDO

① Cierre de la válvula AV
② Apertura de la válvula aórtica
③ Cierre de la válvula aórtica
④ Apertura de la válvula AV

Fase expulsiva. Esta fase, denominada también eyectiva, comienza al abrirse la válvula sigmoidea correspondiente y finaliza al cerrarse ésta. Dura aproximadamente 0,3 seg (fig. 24-2, *panel 2*).

Durante este período cada uno de los ventrículos expulsa aproximadamente 50-60 ml (el izquierdo contra una presión media de alrededor de 100 mm Hg y el derecho contra una presión media en la arteria pulmonar de unos 16 mm Hg). Lo que produce la expulsión es, obviamente, el acortamiento de las fibras miocárdicas que, en condiciones normales, lleva el volumen desde unos 80 ml a 30 ml. Es decir, expulsando, como ya dijéramos, un 60% del VDF.

La velocidad media de expulsión de la sangre por el VI es de unos 200 ml/seg, pero ésta no es constante. La velocidad se incrementa desde el comienzo de la expulsión, llega a un máximo, que coincide aproximadamente con el pico de la presión intraventricular, y luego desciende para llegar a 0 (o aun hasta generar algo de flujo retrógrado) al cerrarse las sigmoideas. En forma arbitraria, se ha dividido a esta fase en dos subfases: de expulsión máxima, que ocupa aproximadamente el tercio inicial, y de expulsión reducida, que se completa en los dos tercios finales. No creemos necesario subdividirla en estas dos subfases por la dificultad que plantea la demarcación de una y otra. En realidad, la expulsión del VD dura algo más dado que la sigmoidea pulmonar se abre antes y se cierra después que la sigmoidea aórtica. Los períodos isovolumétricos, sistólico y diastólico, duran menos en el VD. Aunque el VI comienza a contraerse primero, la expulsión del VD comienza primero y termina después que la del VI. La duración total de la sístole es mayor en el VI.

Fase de relajación isovolumétrica (isovolumétrica diastólica). Esta fase, denominada anteriormente fase isométrica diastólica, pasó a denominarse isovolumétrica al apreciarse que, si bien el volumen no cambiaba durante ella, no era esencialmente isométrica porque se producían cambios en la forma de la cavidad, ya que se convertía de más esférica en elongada. Una vez que la expulsión finaliza, y que la presión en la aorta o la pulmonar iguala o supera a la existente en el VI o el VD, respectivamente, las válvulas sigmoideas se cierran. Como las válvulas auriculoventriculares aún permanecen cerradas (a las aurículas está fluyendo sangre a través de las venas cavas y pulmonares), la presión intraventricular disminuirá sin cambios de volumen (fig. 24-2, *panel 3*). La presión descenderá en forma isovolumétrica hasta que la presión en las aurículas supere a la ventricular y se abran las válvulas auriculoventriculares. Esto se demuestra en la curva de presión auricular de las figuras 24-2 o 24-3, en las cuales el ascenso paulatino de la presión auricular se detiene bruscamente al abrirse la válvula mitral (onda v). El inicio de este período lo marca entonces el cierre de las sigmoideas y el fin la apertura de la válvula auriculoventricular (mitral o tricúspide). Este período dura aproximadamente 100 mseg (0,1 seg). Durante este tiempo la presión en el VI cae aproximadamente 85 mm Hg (de 100 mm Hg a 15 mm Hg). La velocidad media de caída en este período será entonces de 850 mm Hg/seg (85 mm Hg/0,1 seg). Sin embargo, esta velocidad promedio no es constante. La velocidad máxima de descenso de la presión intraventricular izquierda (–dP/dt) señala el comienzo de este período y luego desciende hasta llegar a 0 (o valores cercanos) en diástole. El valor máximo de –dP/dt es de aproximadamente 2.000 mm Hg/seg. Obsérvese que la velocidad máxima de ascenso de la presión del VI marcaba el final del período isovolumétrico sistólico, mientras que la velocidad máxima de descenso de la presión del VI marca el comienzo del período isovolumétrico diastólico.

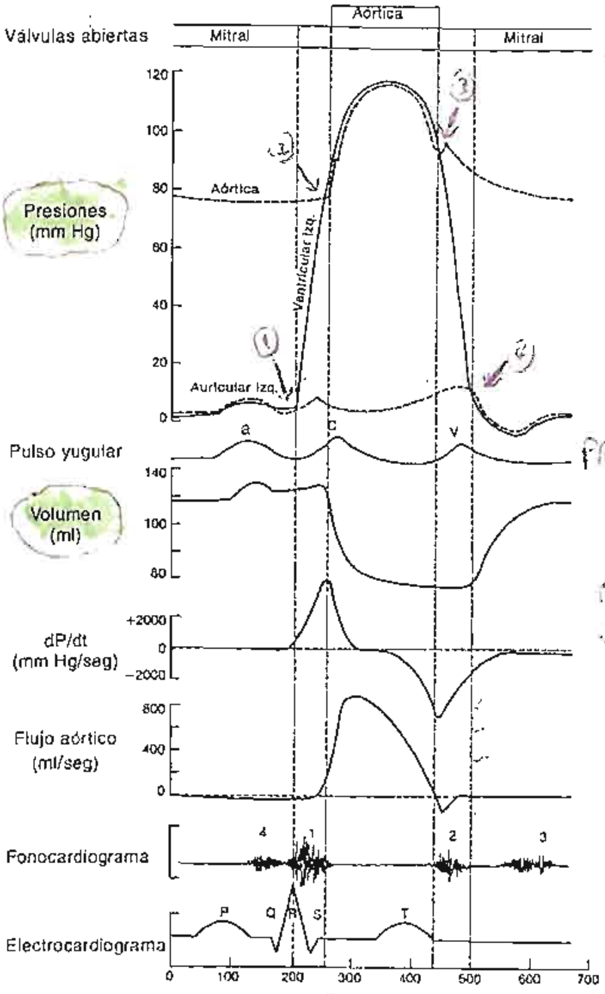


Fig. 24-3. Registro simultáneo de presiones aórtica, intraventricular izquierda y auricular izquierda, pulso yugular, volumen ventricular, dP/dt, flujo aórtico, ruidos cardíacos (fonocardiograma) y electrocardiograma. Nótese la correlación entre los diferentes fenómenos.

PRESIÓN AURICULAR (27m)

②

La relación entre +dP/dt y –dP/dt es de alrededor de 1, dado que ambas velocidades pico son similares. Esta fase será estudiada con mayor detalle al analizar los fenómenos diastólicos.

Fase de llenado. La apertura de las válvulas auriculoventriculares señala el inicio de la fase de llenado (también marca el fin del período isovolumétrico), la cual se completará con la contracción auricular destinada a finiquitar el llenado y que mencionáramos al comenzar la descripción del ciclo cardíaco (fig. 24-2, *panel 4*). Esta fase termina luego de la contracción auricular (fig. 24-3, *onda v*) y en el punto en el cual se mide la presión diastólica final (PDF), exactamente antes de iniciarse la contracción de las paredes miocárdicas y el cierre de las válvulas auriculoventri-

---

ca cardiológica, y se la caracteriza mediante registros gráficos externos (en el capítulo 27 se describe la forma de obtenerla).

Tabla 24-1 Las cuatro fases del ciclo cardíaco y la influencia sobre ellas de factores hemodinámicos

	Duración normal (mseg)	*Efecto en la duración de cada fase del aumento de:*			
		Presión arterial	*Volumen minuto*	*Frecuencia cardíaca*	*Inotropismo*
1. Fase isovolumétrica sistólica	50-100	↑	↓	↓	↓
2. Fase expulsiva	200-300	↑	↑	↓	↓
3. Fase isovolumétrica diastólica	80-100	↑	↑	↓	↓
4. Fase de llenado	300-400	↓	↑	↓	↑

Se ha esquematizado cómo varía la duración de las fases (↑ aumento; ↓ disminución) al incrementar las variables presión arterial, volumen minuto, frecuencia cardíaca e inotropismo.

culares. Dura aproximadamente 0,3 seg. Se ha dividido arbitrariamente en una fase de llenado rápida y una fase de llenado lenta o diastasis. Con el mismo criterio que seguimos respecto de la fase isovolumétrica sistólica o eyectiva, no consideramos necesario subdividirla, dado lo incierto de la separación entre las subfases.

Hemos analizado hasta aquí en forma descriptiva el ciclo cardíaco, como base de la función de bomba cardíaca. La tabla 24-1 muestra la duración de las cuatro fases del ciclo cardíaco y la influencia que sobre éstas tienen los aumentos de la presión arterial (PA), el volumen minuto, la frecuencia cardíaca (FC) y el inotropismo. La figura 24-3 ilustra una serie de parámetros fisiológicos registrados simultáneamente.

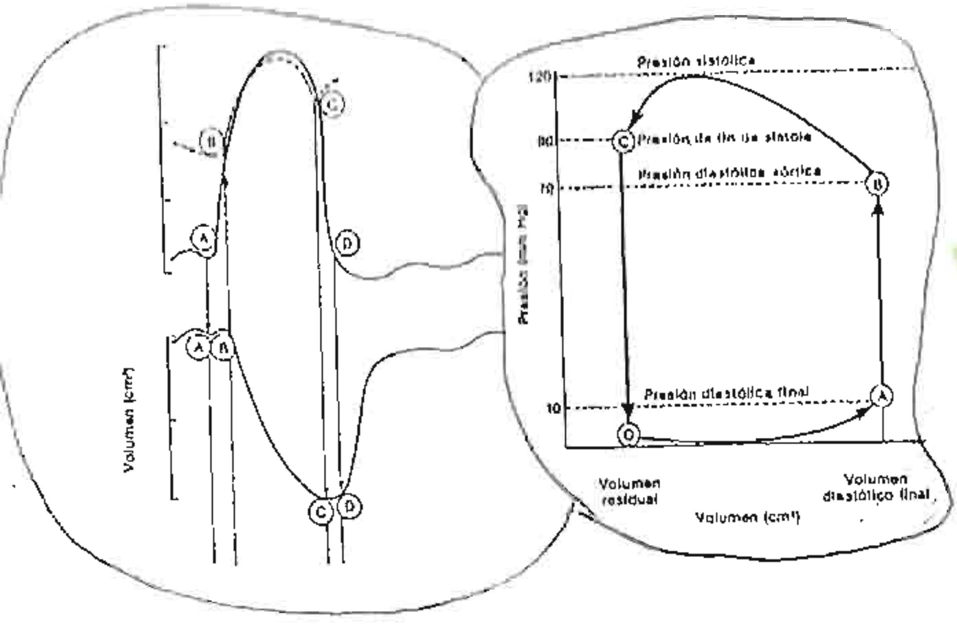
Al describir el ciclo cardíaco hemos analizado cómo varían en función del tiempo algunos parámetros. Prestemos atención ahora a dos de ellos, presión intraventricular y volumen (fig. 24-4). Si en forma simultánea a partir de los registros de presión y volumen de una cavidad, por ejemplo, el VI, ubicamos presión en las ordenadas y volumen en las abscisas, obtendremos un gráfico que nos será de ayuda para la comprensión del ciclo cardíaco.

Así, si examinamos el punto A, éste corresponderá al de mayor volumen, el VDF, es decir, unos 80 ml, como ya mencionáramos. La presión intraventricular será la de fin de diástole, PDF, o sea, de 10 o 12 mm Hg para el VI. Cuando comienza la contracción ventricular, la presión sube sin que varíe el volumen durante el período isovolumétrico sistólico, y esto es representado por el trazo AB. En B, al igualarse la presión intraventricular con la presión aórtica, se abre la válvula sigmoidea; el volumen disminuye y la presión intraventricular asciende y llega a un máximo (presión sistólica o máxima ventricular), para luego descender y cerrarse la válvula sigmoidea en el punto C. Este segmento BC corresponde al período expulsivo. En él podemos detectar la magnitud del volumen expulsado (fue de 80 ml – 30 ml = 50 ml). El punto C muestra la presión de fin de sístole, al cerrarse la sigmoidea, y en la coordenada del volumen vemos el volumen residual. Desde C a D se registra un descenso de la presión a volumen constante, el

Tabla 24-2 Esquema de las fases del ciclo cardíaco

A. Cierre de la válvula mitral	Fase involumétrica sistólica
B. Apertura de la sigmoidea aórtica	Fase expulsiva
C. Cierre de la sigmoidea aórtica	Fase isovolumétrica diastólica
D. Apertura de la válvula mitral	Fase de llenado
A. Cierre de la válvula mitral	

A-B: fase isovolumétrica sistólica; B-C: fase expulsiva; C-D: fase isovolumétrica diastólica D-A: fase de llenado.



⑤

Fig. 24-4. Relación presión-volumen durante el ciclo cardíaco. El "bucle" se constituye a partir de las medidas simultáneas de presión y volumen. El punto *A* representa la presión diastólica final y el volumen correspondiente (volumen diastólico final); el punto *B*, el comienzo de la eyección; el *C*, el de fin de sístole, y el *D*, el comienzo del llenado. Los cuatro segmentos del bucle son, por lo tanto: *DB*, isovolumétrico sistólico; *BC*, eyectivo; *CD*, isovolumétrico diastólico, y *DA*, llenado. El área del bucle representa el trabajo cardíaco externo.

período isovolumétrico diastólico. De D a A se produce el llenado. En D se abre la válvula mitral y en A se cierra. Como es obvio, el volumen diastólico se incrementó de 30 ml a 80 ml durante esta fase, igual cantidad que la que disminuyó de B a C durante la eyección.

Las cuatro fases antes descritas se hallan caracterizadas en este registro o bucle. La superficie de este bucle constituye el trabajo cardíaco externo realizado por el VI en ese latido. Las mismas consideraciones y un bucle similar, aunque con magnitudes diferentes, pueden hacerse para el VD.

Creemos importante que el lector reconozca qué es lo que ocurre en cada una de las cuatro esquinas de este bucle y qué representa cada uno de estos segmentos (tabla 24-2).

FENOMENOS SISTOLICOS

En el capítulo 20 hemos establecido cómo se distribuye el volumen de sangre que el corazón expulsa en la unidad de tiempo, el volumen minuto (VM), resultante del volumen de sangre que eyecta cada vez que se contrae cada ventrículo multiplicado por las veces que lo hace en un minuto:

$$\boxed{\begin{aligned} \text{VM (ml/min)} &= \text{VS (ml)} \times \text{frecuencia cardíaca (lat/min)} = \\ &= 50\ \text{ml} \times 70\ \text{lat/min} = 3.500\ \text{ml/min} \end{aligned}}$$

70 ml × 80 [illegible] 5.600 ml/min

En condiciones normales, un ser humano de peso normal expulsa aproximadamente 50 a 60 ml cada vez que se contrae cada ventrículo (VS), y, dado que el corazón se contrae 70 veces por minuto, el VM será de aproximadamente 4.000 ml/min. Se ha comprobado que el VM difiere en seres humanos de diferente peso y estatura, y por lo tanto se aconseja normalizar estos valores, expresando el VM por m² de superficie corporal. A este parámetro se lo denomina índice cardíaco.[2] Como la superficie corporal de un adulto normal es de aproximadamente 1,9 m², el índice cardíaco será entonces de alrededor de 2.000 ml/min/m², o de 2 l/min/m²:

$$\boxed{\begin{aligned} \text{Indice cardíaco (ml/min/m}^2) &= \frac{\text{VM (ml/min)}}{\text{Superficie corporal (m}^2)} = \\ &= \frac{4.000\ \text{ml/min}}{1{,}90\ \text{m}^2} = 2.105\ \text{ml/min/m}^2 \end{aligned}}$$

Cuando el VS se expresa por m² de superficie corporal, este parámetro se denomina índice sistólico:

$$\boxed{\begin{aligned} \text{Indice sistólico (ml/m}^2) &= \frac{\text{VS (ml)}}{\text{Superficie corporal (m}^2)} = \\ &= \frac{50\ \text{ml}}{1{,}90\ \text{m}^2} = 26\ \text{ml/m}^2 \end{aligned}}$$

Es obvio que el índice sistólico multiplicado por la frecuencia cardíaca es igual al índice cardíaco.

Los ventrículos, cuyo volumen interno es esencialmente igual, expulsan simultáneamente, como ya mencionáramos, aproximadamente 50 a 60 ml cada vez que se contraen. A pesar de que tienen un volumen interior similar y de que eyectan el mismo volumen, la pared ventricular izquierda mide en el ser humano normal de 12 a 15 mm, mientras que la pared ventricular derecha sólo 3 a 4 mm. Ello se explica por el diferente trabajo que deben realizar uno y otro ventrículo para eyectar idéntico volumen. Debido a que el VS debe ser eyectado por el VI contra una presión aproximadamente cinco veces mayor que la que debe generar el VD (80 y 16 mm Hg, respectivamente), el VI realiza un trabajo externo cinco veces mayor que el VD. Así, el espesor de la pared es aproximadamente cinco veces mayor en el VI que en el VD.

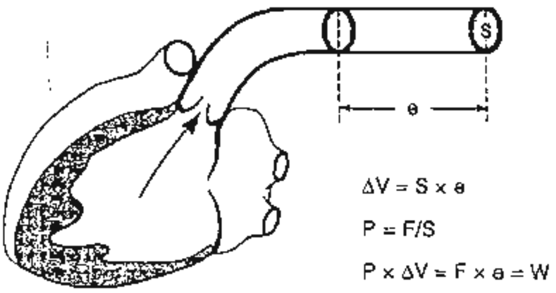


Fig. 24-5. Esquema que muestra el concepto de trabajo cardíaco externo.

Trabajo cardíaco externo

Trabajo es, desde el punto de vista físico, fuerza multiplicada por el espacio recorrido en la dirección en que se aplica esta fuerza.

En un sistema como el cardíaco, se demuestra que trabajo es igual al producto de presión por volumen[3] (fig. 24-5). Si:

$$P = \frac{F}{S}$$

donde P es presión, F, fuerza, y S, superficie, y el volumen de un cilindro (V) es igual a superficie de la base (S) por la altura (e), y por lo tanto:

$$S = \frac{\Delta V}{e}$$

luego:

$$P = \frac{F}{\Delta V / e}$$

$$P \times \Delta V = F \times e = \text{Trabajo}$$

$$\boxed{\begin{aligned} \text{Trabajo latido} &= \text{Presión media (mm Hg)} \times \text{VS (ml)} = \\ &= 90\ \text{mm Hg} \times 50\ \text{ml} = 4.500\ \text{mm Hg.ml} = \\ &= 0{,}65\ \text{joule} \end{aligned}}$$

Como la presión varía durante el ciclo, es necesario conocer la presión media durante la eyección (el concepto de

---

[2] Realmente, no hay evidencias de que sea necesario expresar estos valores por m² de superficie corporal. Probablemente sea igual o mejor la normalización por kg de peso, pero la práctica ha aceptado la primera.

[3] Con un criterio más estricto, el trabajo realizado por cada intervalo es la suma de pequeños trabajos hechos a intervalos de tiempo infinitesimalmente pequeños, dado que V y P varían de instante a instante. Es decir: $W = \int P dV$, y gráficamente corresponde al área de la figura 24-4.

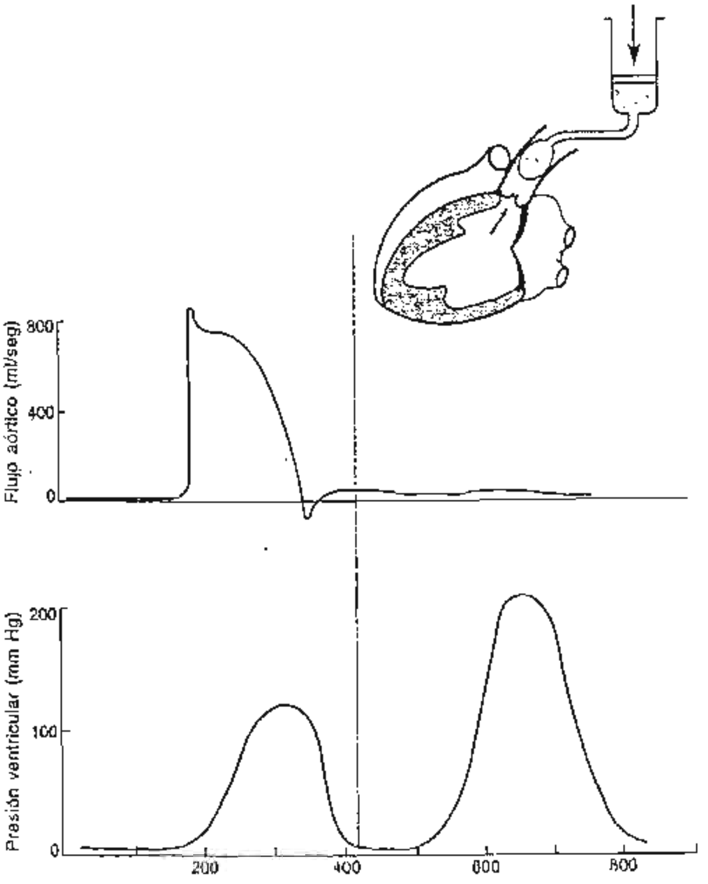


Fig. 24-6. El incremento súbito de la poscarga al inflar un globo en la raíz de la aorta previamente a la eyección impide el vaciamiento del ventrículo. La eyección es nula y el VI desarrolla sólo presión. *Trazado superior*, flujo aórtico; *inferior*, presión intraventricular izquierda. Nótese la ausencia de flujo aórtico en el segundo latido.

presión media será establecido en el capítulo 25). Como la presión media en la aorta durante la expulsión es de aproximadamente 90 mm Hg, mientras que en la arteria pulmonar es de sólo 12-15 mm Hg, es evidente entonces que el VD deberá trabajar sólo una quinta parte de lo que trabaja el VI para expulsar igual cantidad de sangre en condiciones normales. El VD y el VI desarrollan entonces diferente trabajo en cada latido, a pesar de eyectar la misma cantidad de sangre por latido. Al trabajo externo que ellos realizan se le debe agregar el necesario para imprimir cierta velocidad a la sangre. Este componente cinético es igual a ½ m × v^2 (donde m es la masa y v la velocidad de la sangre), y es despreciable en condiciones normales. Sólo cuando la velocidad de la sangre alcanza valores muy grandes (la velocidad se encuentra elevada al cuadrado) adquiere importancia. En el curso del ejercicio físico, durante el cual el VM aumenta hasta valores de 30 l/min (aproximadamente seis veces), la velocidad sanguínea se incrementa y el componente cinético representa entonces alrededor del 10 o 15% del trabajo cardíaco externo del VI. No obstante estas consideraciones, y a pesar de que el trabajo cardíaco externo se ha usado y se usa, ya sea para determinar el trabajo externo realizado por uno o por los dos ventrículos en un latido (trabajo latido) o en un minuto (trabajo minuto), hoy día se sabe que existe una fracción de energía que no se determina, puesto que no es trabajo cardíaco externo, y que se utiliza para elongar los elementos elásticos (véase cap. 4).

Si además de prestar atención al trabajo externo efectuado por un ventrículo en un latido consideramos el tiempo que tarda en realizarlo, tenemos el concepto de potencia latido. Para calcularla, el trabajo latido deberá dividirse por la duración de la expulsión o período expulsivo:

$$\text{Potencia latido (watt)} = \frac{\text{Trabajo latido (joules)}}{\text{Duración de la expulsión (seg)}} = \frac{0{,}65\ \text{joule}}{0{,}3\ \text{seg}} = 2{,}2\ \text{watt/latido}$$

El trabajo cardíaco realizado por los dos ventrículos en un latido o en un minuto, o más comúnmente el realizado por el VI, ha sido usado frecuentemente como índice de la energía liberada. Este parámetro, el trabajo cardíaco externo para una PDF dada, también fue propuesto como definición de contractilidad miocárdica. Sobre este concepto volveremos, pero adelantemos que hoy se acepta que el trabajo externo efectuado por el ventrículo en cuestión no refleja el estado inotrópico. Si, como dijéramos anteriormente, trabajo = P × V, cuando la presión es alta y el volumen expulsado es nulo, condición hipotética como la obtenible al inflar súbitamente un globo en la aorta durante el intervalo diastólico, el trabajo será cero (dado que la presión, aunque alta, deberá multiplicarse por volumen cero) (fig. 24-6). Si disminuimos paulatinamente la presión, el trabajo irá aumentando hasta llegar a un máximo, para luego descender hasta llegar nuevamente a cero cuando la presión sea cero y el volumen expulsado sea el máximo. Toda esta gama de trabajo ventricular izquierdo se conseguirá con un determinado estado inotrópico y simplemente por la combinación de dos variables, P y V. La figura 4-46 muestra cómo el aumento de la poscarga del músculo papilar disminuye el acortamiento y produce este efecto. Esencialmente, lo mismo observaríamos si reemplazáramos en el gráfico la poscarga del músculo papilar por la presión que deberá vencer el VI en el corazón entero y el acortamiento por el VS. Al ser la PA muy alta, el ventrículo no podrá vencerla, la contracción será isovolumétrica y el trabajo externo cero. Sin embargo, se acepta que el elemento contráctil realiza trabajo al acortarse y estira al elemento elástico en serie. Ese trabajo es proporcional a la tensión generada por el músculo cardíaco. La figura 24-6 ilustra este fenómeno.

Además, y sin relación directa con este fenómeno, la energía consumida por el corazón, medida por el consumo de oxígeno miocárdico, no se correlaciona con el trabajo cardíaco externo. Esto será tratado con más detalle en el capítulo 26.

Hemos evitado discutir las unidades que han de usarse para trabajo y/o potencia. El lector deberá saber que, según qué unidades use, deberá multiplicar los valores por una constante determinada para obtener los valores en la unidad requerida.

Ley de Laplace

⑫

La ley de Laplace, aplicada a órganos que poseen una cavidad de tamaño determinado y con presión intracavitaria, permite un análisis más acabado de la mecánica cardíaca, así como extrapolaciones del corazón entero a la mecánica estudiada en músculos dispuestos longitudinalmente y viceversa. Mientras que durante muchos años los fisiólogos cardiovasculares estudiaron las presiones y el volumen,

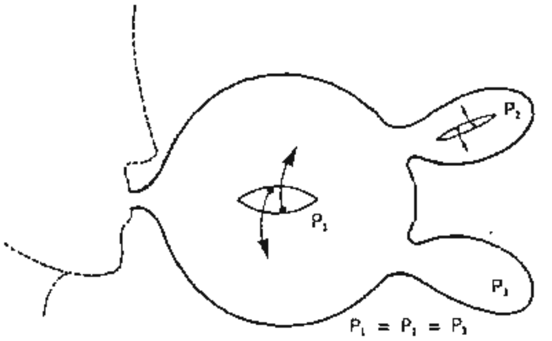


Fig. 24-7. Esquema destinado a ilustrar el concepto de tensión en la pared de un globo (véase la explicación el texto).

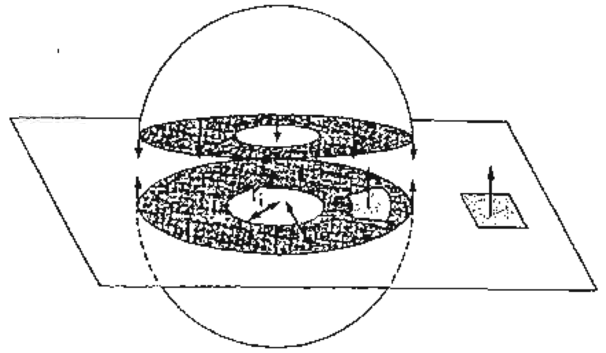


Fig. 24-8. Esquema destinado a explicar el concepto de tensión o estrés en dos semiesferas (véase la explicación en el texto).

los especialistas en músculo esquelético, al estudiar fibras dispuestas en forma lineal, medían fuerza y acortamiento. Los estudios realizados en el músculo cardíaco, cuyas fibras se disponen longitudinalmente (por ejemplo, músculos papilares de los ventrículos [cap. 4]), permitieron medir fuerza y acortamiento. Esto hizo necesario transformar presión y cambios de volumen en fuerza y acortamiento. A partir de ahí se acuñaron los términos precarga y poscarga; que hoy son de aplicación cotidiana en clínica cardiológica. La ley de Laplace es fundamental para la comprensión de estas interrelaciones.

Desde el punto de vista didáctico, y con el objeto de captar intuitivamente el concepto de tensión o esfuerzo de la pared de un órgano hueco, creemos de utilidad exponer la analogía presentada por R. N. Wood en 1892: si un globo inflable posee radios de curvatura disímiles como los que muestra la figura 24-7, la pared de este globo estará más o menos tensa, dependiendo de dos factores: 1) la presión dentro del globo, que será la misma en todos los puntos de él, y 2) el radio de curvatura. Intuitivamente el lector podrá tratar de imaginarse en qué punto del globo la pared estará más tensa, pensando en la fuerza que deberá aplicar sobre sus paredes para deprimirla. La comprobación experimental surgiría de practicar un corte lineal en cada uno de los sitios (y suponer que el globo ni se reventará ni se desinflará), en virtud de lo cual los bordes de dicho corte se separarían. Esta separación será mayor cuanto más tensa esté la pared, y la fuerza por cm lineal que deberá ejercerse para llevar los bordes a su posición inicial será la medida de esta tensión:

$$\boxed{T = \frac{F}{L}\ \ [g/cm]}$$

Este concepto de tensión como fuerza por unidad de longitud se aplica a esferas de paredes infinitamente delgadas. Cuando la pared posee un espesor determinado, el concepto es el de fuerza por superficie de pared y se denomina algunas veces como tensión (g/cm²) o, más frecuentemente, como esfuerzo (estrés) de la pared (fig. 24-8).

En el caso de que estos conceptos se apliquen a esferas con pared de un grosor determinado, se comprueba que la fuerza que tiende a separar a las dos semiesferas será igual a:

$$F = P \times S$$

donde P es la presión intracavitaria y S la superficie interna de radio r_i (fig. 24-8). Como la superficie S es igual a $\pi\ r_i$, la fuerza (F) será igual a $P \times \pi\ r_i^2$. Esta será la fuerza que tiende a separar las dos semiesferas, que es la misma que deberá ejercerse para aproximarlas. Sin embargo, a los efectos de comparar esta fuerza entre diferentes esferas de diferentes tamaños y espesores de pared, es útil expresar esta fuerza por unidad de superficie de pared. Para ello esta fuerza deberá ser dividida por la superficie donde se aplica, la superficie total de la pared. Es decir, el anillo de circunferencia (fig. 24-9). Este anillo tendrá una superficie aproximadamente igual a la de un rectángulo de altura igual a la circunferencia ($2\ \pi\ r_i$), multiplicada por la base, el espesor de la pared (h). Es decir que la fuerza por unidad de superficie (esfuerzo o estrés de la pared) será igual a:

$$S = \frac{P \times \pi\ r_i^2}{2\ \pi\ r_i \times h}$$

y simplificando:

$$\boxed{S = \frac{P \times r_i}{2\ h}\ \ [g/cm^2]}$$

Estos valores pueden expresarse en g/cm² o dyn/cm².

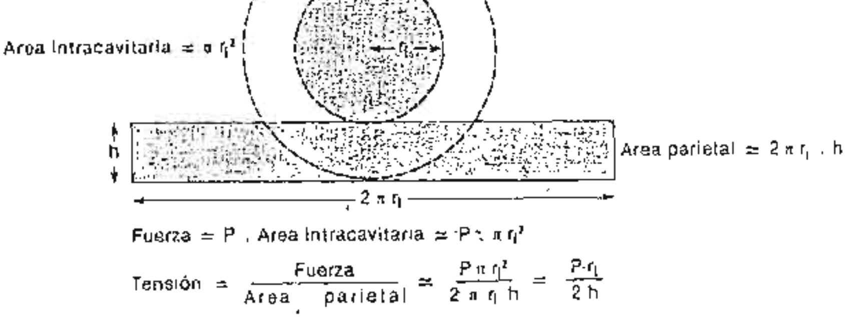
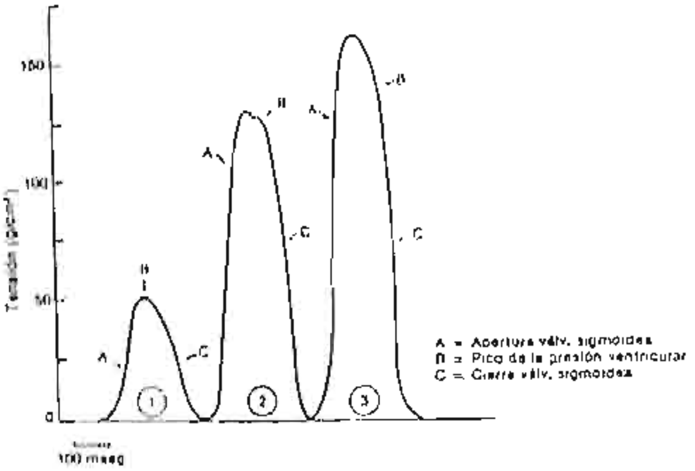

Area Intracavitaria $\simeq \pi\ r_i^2$
r_i
h
Area parietal $\simeq 2\ \pi\ r_i\ .\ h$
$2\ \pi\ r_i$
Fuerza $= P\ .$ Area Intracavitaria $\simeq P \times \pi\ r_i^2$
Tensión $= \frac{\text{Fuerza}}{\text{Area parietal}} \simeq \frac{P\ \pi\ r_i^2}{2\ \pi\ r_i\ h} = \frac{P \cdot r_i}{2\ h}$

Fig. 24-9. Esquema destinado a explicar la ley de Laplace (véase la explicación en el texto).

Aplicaciones fisiológicas y fisiopatológicas de la ley de Laplace. Si ahora tratamos de visualizar el corazón y en especial el VI durante el ciclo cardiaco (fig. 24-3), y pensar en términos de la fuerza que debe efectuar la pared ventricular, se pondrá en evidencia en primer lugar que durante el ciclo varían la presión y el radio de la cavidad (excepto en los dos períodos isovolumétricos, en los cuales se puede aceptar que el radio no varía y la fuerza entonces lo hace proporcionalmente a la presión). La determinación simultánea a intervalos frecuentes (milisegundos) de la presión, el radio y el espesor de la pared permite medir la tensión instante a instante.

La posibilidad de obtener medidas de volumen ventricular en seres humanos por métodos angiocardiográficos o ecocardiográficos ha permitido usar estas técnicas en cardiología clínica. La figura 24-10 ilustra mediciones realizadas en corazones de perro con técnicas similares.

El examen detenido de la figura 24-10 nos ilustra acerca de algunos hechos interesantes. Observemos que en algunos instantes, a pesar de que la presión intraventricular izquierda sube, la fuerza disminuye porque el incremento de la presión es cancelado por una disminución del radio proporcionalmente mayor. Observemos también que un aumento de la presión al doble aumenta aproximadamente al doble la fuerza máxima que deberá ejercer la pared, y que un incremento al doble del VS, en cambio (en ambos casos el trabajo externo asciende al doble), incrementará la fuerza en aproximadamente un 25%. Esto se desprende de la ecuación:



Estado hemodinámico	1	2	3
Presión aórtica media (mm Hg)	50	115	115
Volumen sistólico (cm³)	9,6	9,6	19,1
Tensión desarrollada pico (g/cm²)	52	135	172
Tensión en la apertura de la sigmoidea aórtica (g/cm²)	20	112	126

Fig. 24-10. A partir de una curva de presión intraventricular izquierda y de los cambios instantáneos del radio de la cavidad se calculó la tensión o estrés en la pared y se construyeron las curvas *1, 2* y *3*. En ellas se señalan los puntos *A, B* y *C*, apertura, pico y cierre, respectivamente, de la curva de presión aórtica. En el cuadro adjunto se muestran los valores hemodinámicos. De *1* a *2* se incrementó la presión aórtica manteniendo constante el VS. De 2 a *3*, se incrementó el VS manteniendo constante la presión aórtica. Nótese que el incremento del estrés es mayor al variar la presión tras cambios similares de volumen. (Redibujada de McDonald, R. H.; Taylor, R. R. y Cingolani, H. E. Am. J. Physiol. 211:667, 1966.)

$$T = \frac{P \times r}{2h}$$

El aumento de la presión incrementa la tensión en forma directamente proporcional. El aumento al doble del volumen incrementará el radio en aproximadamente 25% ($\sqrt[3]{2} = 1,26$). Es interesante que el consumo de O_2 del miocardio aumenta al doble en el primer caso y aproximadamente un 25% en el segundo caso.

Estas consideraciones han sido hechas sin tener en cuenta el cambio en el espesor de la pared. El cambio del espesor de la pared es importante en aquellos casos patológicos en los cuales la pared de uno o de los dos ventrículos aumenta (hipertrofia ventricular). Este proceso permite que la pared ventricular expuesta a una mayor presión normalice la fuerza que deberá hacer por unidad de superficie al aumentar la superficie total (2 h).

De la ley de Laplace también se desprende que, para abrir las válvulas sigmoideas, un corazón dilatado deberá hacer más fuerza que un corazón pequeño, aunque la presión sea igual.

Precarga

En el capítulo 4 (fig. 4-44) se expuso el concepto de precarga para el miocardio. Este término, acuñado tras los trabajos realizados con músculo cardíaco aislado, denota la fuerza por unidad de superficie que va a elongar en diástole el músculo en cuestión, antes del comienzo de su actividad contráctil. Esta fuerza por unidad de área, denominada tensión o esfuerzo (estrés), ejercida exactamente luego de la actividad auricular y en el momento previo al comienzo de la actividad contráctil ventricular, es la precarga. Coincide con el punto en el cual medimos la presión diastólica final (PDF). (En la figura 24-10 se ha computado, a intervalos frecuentes y a partir de las medidas de presión y volumen, esta fuerza; la correspondiente a la PDF es la precarga.)

Hemos aplicado aquí la ley de Laplace para un punto del ciclo cardíaco, que coincide temporalmente con la PDF y con el volumen que ella determinará, de acuerdo con la distensibilidad que posea la cámara. Este volumen, el VDF, será entonces función de la precarga y de la distensibilidad. Esta última propiedad será estudiada al abordar los fenómenos diastólicos. Frecuentemente en clínica cardiológica se usa la PDF o el VDF en forma intercambiable, como sinónimos de precarga. Si bien estos parámetros muestran cambios de idéntica dirección, en ciertas condiciones en que se describen cambios en la PDF sin cambios concomitantes en el VDF (cambios en la distensibilidad) se plantea una contradicción. Si usáramos la PDF estaríamos frente a un aumento de la precarga, mientras que si usáramos el VDF no estaríamos frente a un aumento de la precarga.

La ley de Laplace señala también que, a igual PDF, la precarga será mayor cuanto mayor sea el radio. No obstante, debemos aclarar que un aumento al doble de la PDF es frecuente, pero no lo es un incremento al doble del radio (sí es posible que el volumen aumente al doble, pero en este caso el radio sólo aumenta un 25% y por ende en igual magnitud la tensión).

Poscarga

De los mismos estudios mencionados anteriormente sobre el músculo papilar surgió el concepto de poscarga. Será la fuerza/superficie de sección (tensión o esfuerzo [estrés]) que deberá alcanzar el músculo cardíaco para luego acortarse. En los experimentos realizados *in vitro* esta carga permanece constante durante el acortamiento (véase fig. 4-44). Sin embargo, si observamos la figura 24-11, vemos que durante el período expulsivo esta carga varía. Esto plantea el problema de a cuál de los valores de la carga, durante la expulsión, se llama poscarga: si a la fuerza que debe hacer la pared para abrir la válvula sigmoidea (es decir, en el momento de la presión diastólica aórtica) o a la máxima fuerza que hace la pared ventricular durante la expulsión, o bien a un promedio de éstas. Es evidente que estos valores coincidirán en el músculo papilar *in vitro*, dado que una vez alcanzada la poscarga, ésta se mantiene. Esto no ocurre en el corazón que trabaja *in situ*, ya que la contracción no es isotónica durante la eyección, es auxotónica. Frecuentemente se considera que la poscarga es la máxima fuerza, y que ésta ocurre después de la apertura de la válvula sigmoidea y antes del pico máximo de la presión intraventricular.

Los fenómenos sistólicos ventriculares comienzan luego de la actividad auricular y con el cierre de las válvulas auriculoventriculares. Dos fases, la isovolumétrica sistólica y la expulsiva, forman la sístole. Durante esta fase expulsiva se realiza el acortamiento del músculo ventricular y la expulsión del VS. La evaluación de esta función sistólica se efectúa sobre estos dos períodos, pero especialmente durante el expulsivo.

Parámetros eyectivos

Ya mencionamos que el VS (o índice sistólico) o el VM (o índice cardíaco) son los parámetros más sencillos para caracterizar la función de bomba cardíaca. La magnitud del acortamiento del músculo cardíaco[4] determinará el volumen que expulsará y será función de tres variables que examinaremos más adelante: mecanismo de Frank-Starling, poscarga e inotropismo.

Cuando este VS es dividido por el tiempo que dura la expulsión (período expulsivo), se obtiene un parámetro denominado caudal expulsivo medio:

$$\text{Caudal expulsivo medio} = \frac{\text{VS}}{\text{Duración de la expulsión}} = \frac{50\ \text{ml}}{0{,}3\ \text{seg}} = 170\ \text{ml/seg}$$

Otro parámetro muy usado para evaluar la función expulsiva es la fracción eyectada (FE), que ya hemos mencionado:

$$\text{FE} = \frac{\text{VDF} - \text{Volumen residual}\ \%}{\text{VDF}} = \frac{80 - 30}{80} \times 100 = 60\%$$

Mediante registros externos, se ha demostrado que existe una buena correlación entre la relación PPE/PE (véase cap. 27) y la FE. Esta relación sube al bajar la FE e, inversamente, baja al subir la FE. Por lo tanto, se propone este parámetro para evaluar la función de bomba en forma similar a la FE. Cuando la capacidad de bomba disminuye, la FE desciende por debajo del 40%, 30% o aún más.

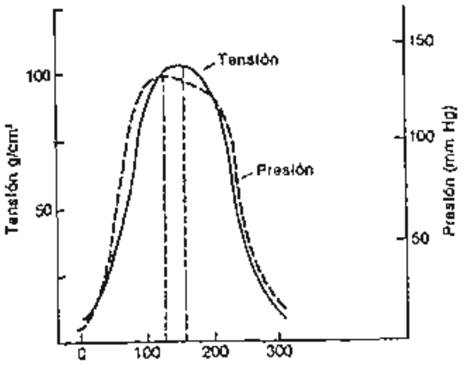


Fig. 24-11. Registro simultáneo de tensión o estrés en la pared y presión. Nótese que durante cierto tiempo, a pesar de que sube la presión, disminuye el estrés, por ser proporcionalmente mayor la disminución del radio ventricular.

Otro parámetro usado frecuentemente es la velocidad de acortamiento circunferencial (VCF). Si la circunferencia de fin de diástole del VI es de 175 mm y la de fin de sístole es de 115 mm, esa circunferencia se habrá acortado 60 mm en los 0,3 seg que dura la eyección. Estos 60 mm representan aproximadamente un 35% de los 175 mm iniciales. Así, al dividir ese 35% por 0,3 seg obtenemos aproximadamente 1,17 circunferencia/seg.

Normalmente esta velocidad es de 1 a 2 circunferencias de fin de diástole por segundo. Valores por debajo de 1 indican función ventricular deprimida.

La FE es uno de los parámetros más usados en clínica cardiológica para estimar el estado contráctil.

Parámetros preexpulsivos

Durante el período isovolumétrico sistólico, la velocidad de desarrollo de la presión intraventricular se incrementa y llega al máximo justo al finalizar esta fase. Este parámetro ya mencionado, $dP/dt_{máx}$, es normalmente de 1.500 a 2.000 mm Hg/seg. Se altera por el inotropismo, por la precarga y en menor medida por la poscarga.

Extrapolando los conceptos de mecánica cardíaca *in vitro* (véase cap. 4, figs. 4-45 y 4-46), y dado que durante el período isovolumétrico sistólico el elemento contráctil (EC) se acorta y estira al elemento elástico en serie, en forma análoga a una contracción isométrica, se ha sugerido la construcción de una curva fuerza-velocidad del EC durante este período (fig. 24-12). En esencia, consiste en dividir los valores instantáneos de dP/dt por los valores correspondientes de P. A estos valores resultantes se los grafica en función de P. El valor más alto se obtiene precozmente y se denomina VPM (velocidad máxima del elemento contráctil). Si estos valores se extrapolan a carga cero, tendremos el valor de $V_{máx}$, que supuestamente variaría sólo con el inotropismo.

Las bases de este método se hallan en el capítulo 4. En esencia, consisten en aceptar que durante este período el EC se acorta y estira al elemento elástico en serie ($dP/dt = dl/dt \times dT/dl$); dl/dt es la velocidad del EC (VEC), y dT/dl, la rigidez del elemento elástico en serie. Por consiguiente, $VEC = \dfrac{dP/dT}{dT/dl}$, y como $dT/dl = T \times K$ (donde T es tensión y K una constante), reemplazando, tenemos $VEC = dl/dt = \dfrac{dP/dT}{T \times K}$.

---

[4] Sin embargo, un ventrículo dilatado necesitará acortarse menos que uno pequeño para expulsar el mismo VS.

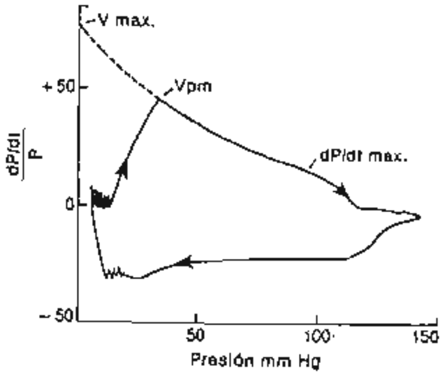


Fig. 24-12. Estimación de la velocidad del elemento contráctil (EC) durante el período isovolumétrico sistólico. El punto máximo que alcanza se denomina VPM (velocidad máxima del EC). La extrapolación hasta cortar el eje de las ordenadas proporciona el valor de $V_{máx}$ (velocidad máxima del elemento contráctil a carga cero).

Todos estos parámetros, como hemos visto, se han sugerido para evaluar la función inotrópica del VI. El VD ha recibido menor atención, aunque los mismos conceptos pueden usarse para él.

Las dificultades para diferenciar un aumento o disminución de la función eyectiva del miocardio producido por el mecanismo de Frank-Starling o por el inotropismo tal vez esté indicando la imposibilidad de distinguir fenómenos que no son del todo diferentes.

Fenómenos de fin de sístole

Al examinar el ciclo cardíaco, describimos el diagrama presión-volumen (fig. 24-4) y lo que indicaba cada tramo de él (tabla 24-2). En la figura 24-13, *A*, hemos esquematizado tres latidos. Observemos que en estos tres latidos no hay una diferencia significativa en la esquina superior izquierda del bucle. Este punto indica la relación entre la presión y el volumen de fin de sístole. El latido control (*línea llena*), el desplazado hacia arriba (aumento de la poscarga) y el desplazado a la derecha (aumento de la precarga) coinciden en el hecho de que la relación presión de fin de sístole y volumen de fin de sístole (esquina superior izquierda del bucle) cae sobre una recta cuya pendiente (E_m según Sagawa) indica un estado contráctil equivalente.

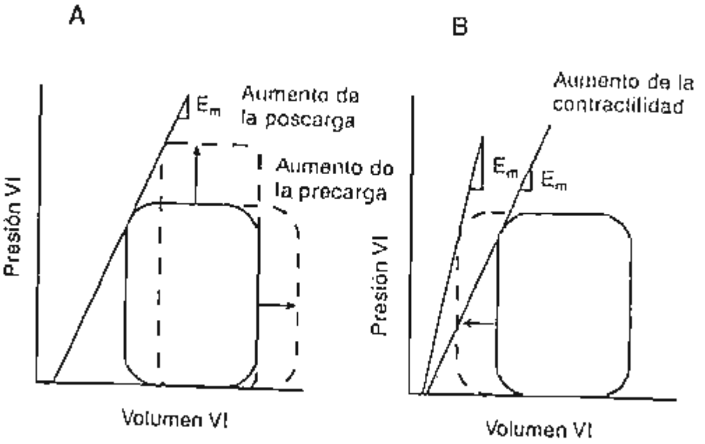


Fig. 24-13. Los bucles presión-volumen de la figura 24-4 se muestran, ahora, luego de variar la precarga y la poscarga (*A*) y la contractilidad (*B*).

En la figura 24-13, *B*, sin embargo, se esquematiza un latido control y otro desplazado a la izquierda por un efecto inotrópico positivo. En este caso, la relación presión-volumen de fin de sístole cae sobre una recta de mayor pendiente, lo que denota un estado contráctil mayor. Las ventajas de este método residirían en que con la determinación del volumen residual o volumen de fin de sístole y la presión ventricular correspondiente dispondríamos de un parámetro que no variaría con la precarga y que constituiría un índice de contractilidad. Empero, los esfuerzos tendientes a diferenciar cambios en la precarga de cambios en la contractilidad se desvanecen al comprobarse que al aumentar el VDF (longitud inicial de la fibra) se produce un incremento de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+}, lo que constituye un aumento del estado inotrópico.

Del análisis de este diagrama se desprende que, para una presión de fin de sístole dada, cuanto menor sea el volumen residual, mayor será el estado inotrópico.

Ley de Starling

Los experimentos de Starling a principios del siglo XX en Inglaterra llevaron a la comprensión de los mecanismos más importantes en la regulación de la función cardíaca. Starling realizó sus experimentos en corazones de mamífero. Previamente, en 1886, O. Frank realizó en Alemania experimentos similares con corazones de rana.

Los experimentos de Starling fueron realizados en un preparado conocido como preparado corazón-pulmón de Starling. En suma, este preparado consiste en aislar el corazón y los pulmones de un perro (puede ser otro animal), separarlo del cuerpo y estudiar su funcionamiento controlando variables e introduciendo modificaciones.

La figura 24-14 muestra un esquema de este preparado. Por la vena cava superior se introduce una cánula que llevará sangre de un reservorio colocado sobre el corazón. La vena cava inferior y todo otro vaso que llegue al corazón son ligados. Se ligan todos los vasos que emergen de la aorta ascendente y se introduce en ella una cánula que será la única vía de salida de la sangre eyectada por el VI. La sangre que proviene del reservorio venoso fluye por gravedad a la aurícula derecha, pasa al VD, luego a la arteria pulmonar y por ella atraviesa los pulmones (éstos son ventilados por una bomba de aire o respirador), vuelve por las venas pulmonares a las cavidades izquierdas y el VI eyecta su VS por la cánula que sale de la aorta y que devuelve la sangre al reservorio venoso.

Este simple preparado nos permite ver un corazón separado del cuerpo del animal que late espontáneamente debido a su automatismo. Nos permite apreciar, además, cómo la caída paulatina de la temperatura disminuye la frecuencia cardíaca (para prevenir esto se intercala un sistema que mantenga la temperatura a 38°C), y que, con un VS y una frecuencia cardíaca considerados normales para ese animal (y por ende un VM normal), la presión de la sangre a la salida de la aorta es muy baja. Para que los niveles de presión sean similares a los del animal será necesario disminuir el calibre de la cánula por constricción, es decir, crear una resistencia al flujo. En el animal esta resistencia se produce al circular la sangre a través de las arteriolas (véase cap. 28).

Starling realizó en este preparado dos experimentos fundamentales que permitieron elaborar la ley que lleva su nombre o mecanismo de Frank-Starling:

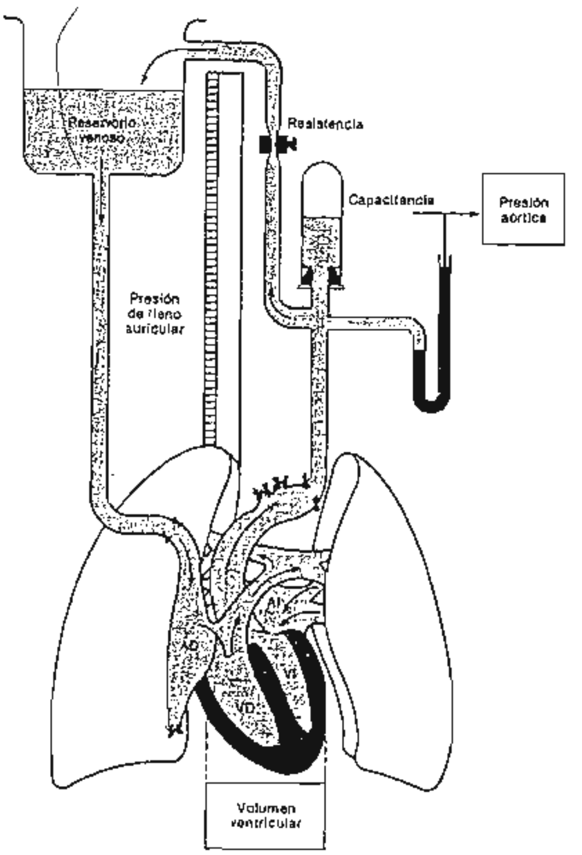


Fig. 24-14. Esquema del preparado corazón-pulmón de Starling (véase la explicación en el texto).

a) *Aumento del retorno venoso.* La cantidad de sangre que fluye al corazón puede incrementarse simplemente elevando el retorno venoso. El aumento del retorno venoso, incrementará la presión de llenado, o sea, la PDF; ésta elevará el VDF y, como ya se ha descrito en el capítulo 4, esto aumentará la longitud de los sarcómeros y su ulterior acortamiento, con el consiguiente incremento del VS. La figura 24-15 muestra trazados modificados basados en experiencias originales de Starling. En esa época la medición del volumen era combinada entre los dos ventrículos. No obstante ello, se pueden observar los datos que dan origen a la ley de Starling si pensamos que el aumento del volumen que se detecta en los dos ventrículos tiene lugar en cada uno de ellos. Hoy día, con técnicas diversas, se puede medir el volumen instantáneo del ventrículo izquierdo o del derecho.

b) *Aumento de la resistencia a la eyección.* Si abruptamente incrementamos la resistencia a la expulsión de sangre (por ejemplo, mediante constricción de la cánula, similar a un aumento de la PA) (fig. 24-16), durante unos pocos latidos el corazón eyectará una cantidad de sangre menor de la que le llega y, por lo tanto, la PDF y el VDF aumentarán. El consiguiente incremento de la longitud de los sarcómeros le permitirá al miocardio expulsar igual volumen por latido que antes del aumento de la resistencia, pero contra una mayor presión, lo que implica mayor trabajo cardíaco externo.

Así, la mayor longitud de los sarcómeros permite, en el primer caso, incrementar el VS y, en el segundo, mantener el mismo VS contra una mayor PA.

Si los experimentos de aumento del retorno venoso se recogen en una tabla y se grafican, obtendremos una *curva de función ventricular* (fig. 24-17). Ella nos permite observar que, tras los incrementos del retorno venoso, el VS[5] asciende hasta cierto límite, después del cual se produce una meseta para luego decaer. Los mecanismos de la ley de Starling fueron expuestos en el capítulo 4. Sarnoff denominó a este fenómeno *regulación heterométrica,* puesto que la fibra miocárdica modifica su longitud.

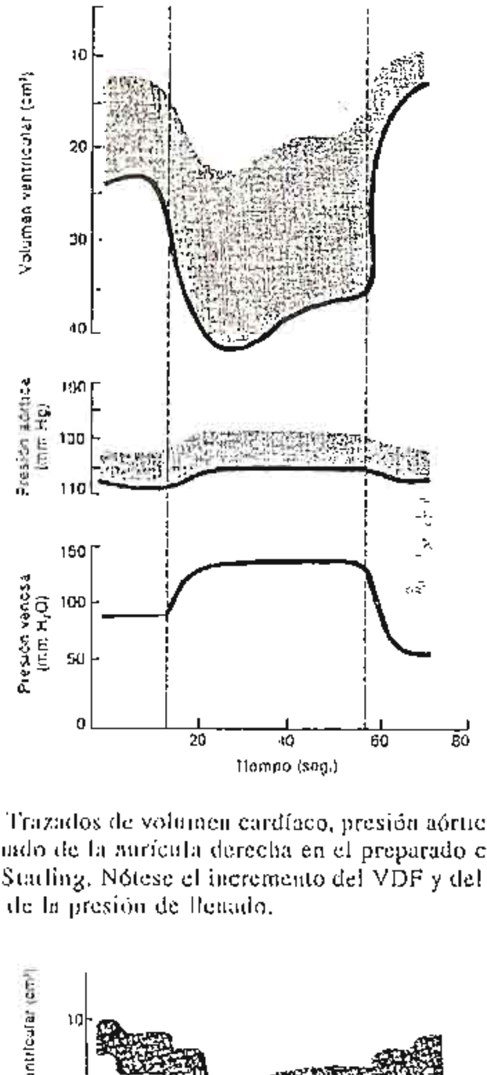


Fig. 24-15. Trazados de volumen cardíaco, presión aórtica y presión de llenado de la aurícula derecha en el preparado corazón-pulmón de Starling. Nótese el incremento del VDF y del VS tras el aumento de la presión de llenado.

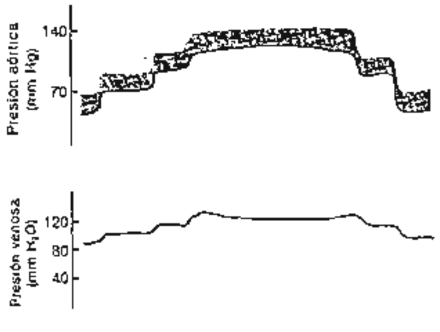


Fig. 24-16. Igual que en la figura 24-15, pero ahora con cambios en la presión aórtica. Nótese el incremento del VDF.

---

[5] La frecuencia cardíaca no se modifica significativamente; por lo tanto, el VM indica cambios en el VS.

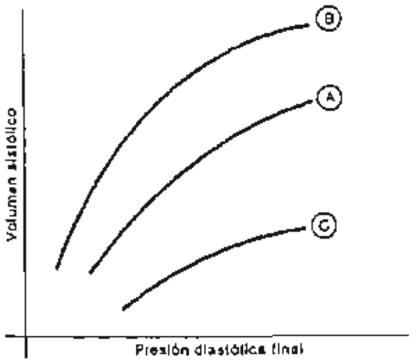


Fig. 24-17. Curvas de función ventricular. En las abscisas, presión diastólica final; en las ordenadas, volumen sistólico. Las tres curvas muestran la regulación heterométrica, pero representan tres estados inotrópicos: *A*, control; *B*, estado inotrópico aumentado; *C*, estado inotrópico disminuido.

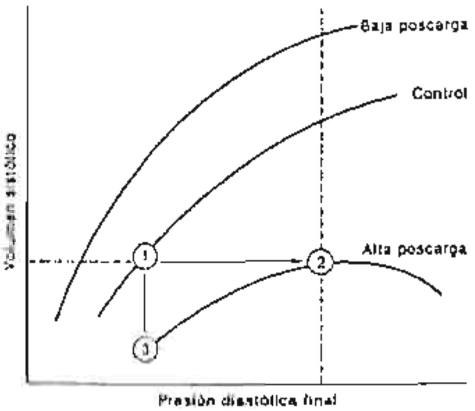


Fig. 24-18. Curvas de función ventricular. Iguales coordenadas que en la figura 24-17. Nótese que también la poscarga determina el volumen eyectado por el corazón (véase la explicación en el texto de los cambios de *1* a 2 y de *1* a *3*).

Si luego de registrar la curva *A* de la figura 24-17 estimulamos el simpático, administrando catecolaminas o cualquier otro fármaco con efecto inotrópico positivo, también sucederá que, a medida que aumenta el retorno venoso, aumenta el VS, pero ahora la curva se desplazará hacia arriba y a la izquierda (curva *B*). Esto indica que, para una presión de llenado (o PDF) dada, el VS (o VM si la frecuencia cardíaca no varió) será mayor cuanto mayor sea la contractilidad.

La curva *C* de la misma figura muestra una intervención inotrópica negativa. En este caso la curva se desplaza hacia abajo y a la derecha, y, por lo tanto, para una longitud determinada de las fibras (para una PDF dada), habrá menor acortamiento y por ende menor volumen eyectado.

De estos conceptos deriva la definición de contractilidad miocárdica de S. Sarnoff: es el VM para una PDF determinada (a frecuencia cardíaca y presión aórtica constantes).

(4)

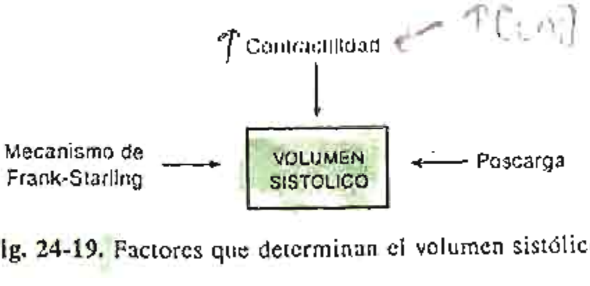


Fig. 24-19. Factores que determinan el volumen sistólico.

Si repetimos las curvas de función ventricular a diferentes "poscargas" (es decir, a diferentes grados de constricción de la cánula), obtendremos los registros que se observan en la figura 24-18. Así, independientemente del estado inotrópico, a mayor poscarga menor acortamiento y por ende menor volumen eyectado.

La medida en que el ventrículo se acorta y determina el volumen de sangre que eyecta es función entonces de tres variables: mecanismo de Frank-Starling (o regulación heterométrica), contractilidad y poscarga (fig. 24-19).

El lector deberá recordar, por ende, que un VM bajo podría ser resultado de un aumento de la poscarga (punto *3* de la figura 24-18), de un ventrículo poco distendido (precarga baja) o de una contractilidad disminuida. En el primero y en el tercer caso la PDF es alta; en el segundo, baja. Un VM alto podría indicar un corazón dilatado, con precarga elevada, pero también podría revelar un estado inotrópico incrementado o una poscarga baja. En el primer caso la PDF es alta; en el segundo y en el tercero, baja. Ni el VM ni la PDF en forma aislada reflejan entonces el estado inotrópico.

Los esfuerzos por diferenciar el aumento de la contractilidad de los cambios inducidos por la precarga pierden importancia si se tiene presente que al estirar el músculo cardíaco la contractilidad aumenta por dos factores principales: 1) incremento de la sensibilidad de las proteínas con-

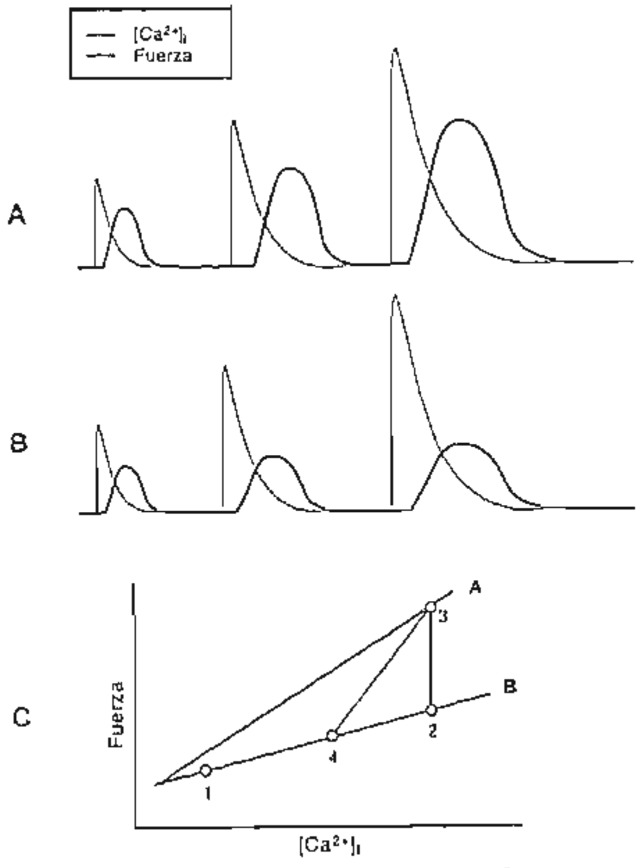


Fig. 24-20. *A*. Se observa que al aumentar el Ca^{2+} citosólico durante la sístole se eleva la fuerza contráctil. *B*. Incrementos similares del Ca^{2+} citosólico producen aumentos de la fuerza menores que en *A* (por disminución de la respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+}). *C*. Se grafica la relación entre el Ca^{2+} citosólico y la fuerza para las dos situaciones anteriores (*A* y *B*). De *1* a *2* la fuerza sube al aumentar el Ca^{2+} citosólico. De *2* a *3* el aumento de la fuerza se debe a la mayor respuesta al Ca^{2+}. De *3* a *4* la fuerza disminuye por los dos factores: descenso del Ca^{2+} y reducción de la respuesta al Ca^{2+}.

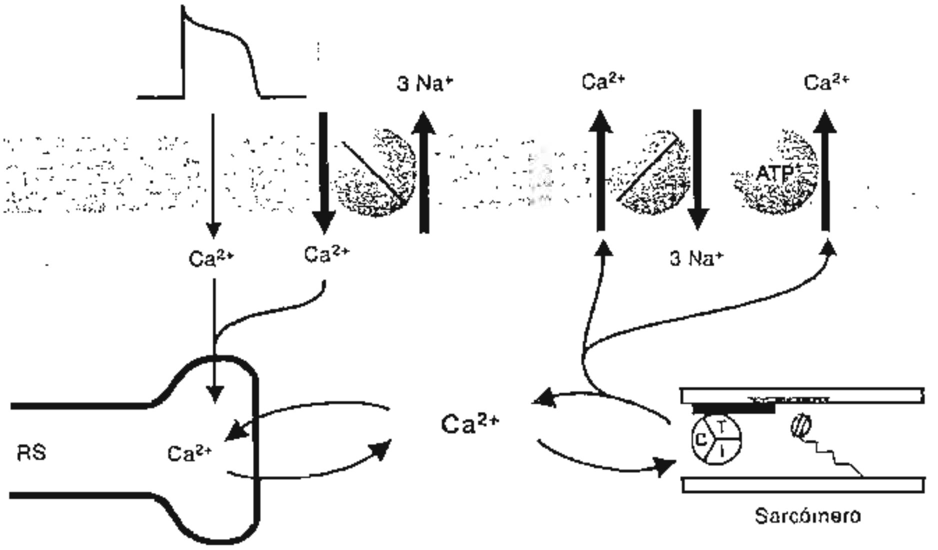


Fig. 24-21. Esquema del proceso excitocontráctil. Al despolarizarse la membrana se abren los canales de Ca^{2+} (L) y el Ca^{2+} extracelular ingresa al interior de la célula. También ingresa Ca^{2+} durante la meseta del potencial de acción a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+}. El Ca^{2+} que ingresa libera Ca^{2+} del RS. Este se une a la TnC y se inicia la contracción. La recaptación del Ca^{2+} por el retículo sarcoplasmático (RS) determina la relajación.

tráctiles al calcio, y 2) aumento del calcio intracelular (véase cap. 4).

Hoy día se acepta que la actividad contráctil del miocardio es función del grado de aumento del calcio intracelular durante la sístole. En la figura 24-20, *A* se esquematiza cómo al aumentar el calcio intracelular durante la sístole se incrementa la fuerza contráctil. En la figura 24-20, *B* se observa, sin embargo, que incrementos intracelulares de calcio similares a los de *A* inducen aumentos de la fuerza de menor magnitud. En este caso hay una disminución de la respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+}. Estas dos variables —aumento transitorio de la concentración intracelular de Ca^{2+} inducido por el estímulo y respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+}— explican todo cambio de la contractilidad (fig. 24-20, *C*). Los cambios de la respuesta pueden producirse por varias causas que se analizan en detalle en el capítulo 4. Aquí solamente diremos que un mecanismo frecuente de aumento de la respuesta al Ca^{2+} es la mayor sensibilidad de la TnC a este ion.

El aumento transitorio de $[Ca^{2+}]_i$ que ocurre durante la sístole, esquematizado en la figura 24-21, es el resultado del proceso excitocontráctil que también se detalla en el capítulo 4. Aquí recordaremos que dentro de la célula los valores de Ca^{2+} son aproximadamente 1.000 veces menores que en el espacio extracelular. La despolarización miocárdica abre los canales de Ca^{2+} operados por voltaje (canales L) y de este modo el Ca^{2+} extracelular penetra en el interior de la célula. Este Ca^{2+} produce liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático (RS); así, el Ca^{2+} intracelular se eleva desde valores diastólicos de aproximadamente 100 nmol/l (0,1 mmol/l) al pico sistólico de aproximadamente 1.000 nmol/l (1 mmol/l). La recaptura por el RS del Ca^{2+}, que unido a la TnC inició la contracción, produce el descenso de los niveles sistólicos de Ca^{2+} a los diastólicos. El Ca^{2+} ingresa también desde el espacio extracelular por medio del intercambiador Na^+/Ca^{2+} (al trabajar éste en modo revertido). Para restablecer el equilibrio, el Ca^{2+} que penetró en la célula a través de los canales L y del intercambiador Na^+/Ca^{2+} deberá abandonar el espacio intracelular; esto es llevado a cabo por dos mecanismos: 1) la Ca^{2+}-ATPasa del sarcolema, y 2) el intercambiador Na^+/Ca^{2+} en su modo normal.

Efecto Bowditch. Bowditch, en 1871, mostró que si un corazón de batracio, o un pedazo de él, permanecía sin contraerse y luego era estimulado, el primer latido era menos vigoroso y los subsiguientes aumentaban su vigor. La esquematización de este fenómeno da una imagen semejante a una escalera (fig. 24-22), y por lo tanto fue denominado *fenómeno de la escalera.*[6] El mecanismo íntimo productor de este incremento del inotropismo se cree que obedece a una mayor disponibilidad de Ca^{2+} a nivel de los miofilamentos.

Bowditch observó el fenómeno de la escalera al comenzar a estimular un miocardio que permaneció sin contraerse durante un período. El mismo fenómeno se presenta al variar la frecuencia; por ejemplo, de 30 a 60 o de 90 a 120 lat/min. La figura 24-23 muestra la relación entre la frecuencia de estimulación y la contractilidad del músculo ventricular humano. El intervalo óptimo entre latidos (frecuencia óptima) varía de una especie a otra. El miocardio de la rata posee escalera negativa, es decir, la disminución del intervalo (aumento de la frecuencia) disminuye el inotropismo. Sin embargo, la respuesta depende del tejido empleado y de las condiciones experimentales. En el hombre se ha comprobado la existencia de un fenómeno de la escalera positivo, como lo ilustra la figura 24-23. Este fenómeno no se presenta en el músculo humano insuficiente.

El cambio de frecuencia súbito produce, al incrementarla, un primer latido más débil y luego la escalera (similar a

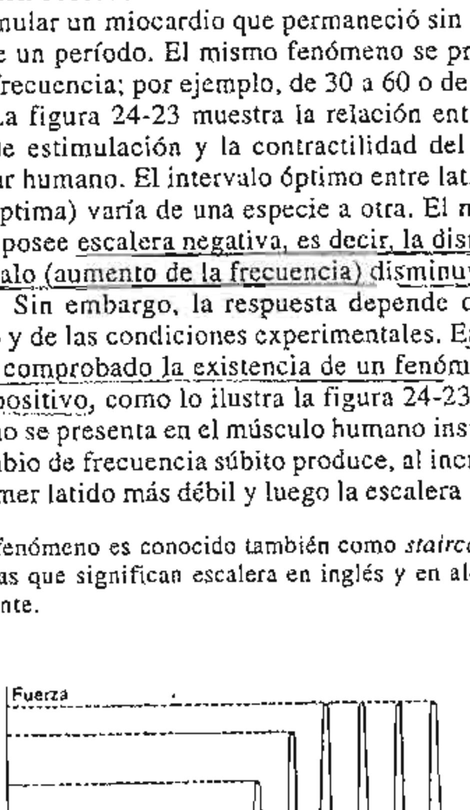


Fig. 24-22. Fenómeno de la escalera (*staircase* o *treppe*). Luego de un período de reposo, se comienza a estimular con una intensidad y frecuencia constantes.

---

[6] Este fenómeno es conocido también como *staircase* o *treppe*, palabras que significan escalera en inglés y en alemán, respectivamente.

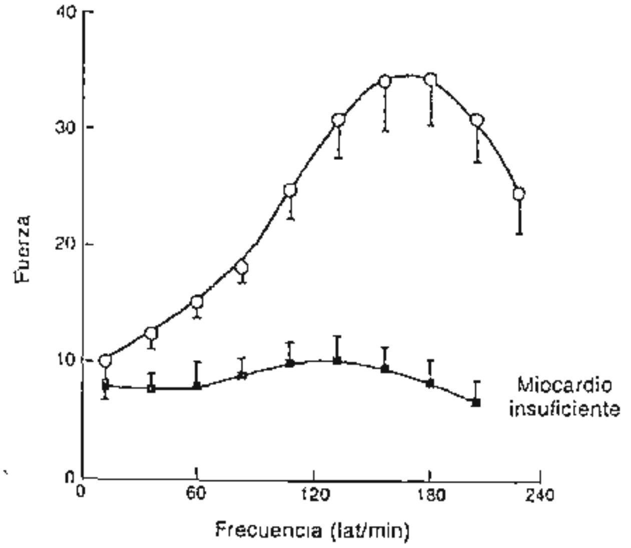


Fig. 24-23. En el tejido cardíaco humano se aprecia un aumento de la fuerza contráctil tras el aumento de la frecuencia. Este fenómeno no se observa en el corazón insuficiente.

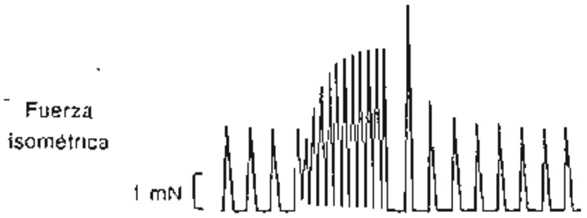


Fig. 24-24. El aumento súbito de la frecuencia produce un primer latido de menor intensidad y luego un aumento progresivo de ésta (escalera), en tanto que la disminución de la frecuencia produce el efecto opuesto.

un latido anticipado); inversamente, el cambio hacia una frecuencia menor produce el primer latido más vigoroso y luego el descenso en escalera (fig. 24-24).

Hay un fenómeno relacionado con el de la escalera que se conoce como *potenciación posextrasistólica*. Si intercalamos un latido extra dentro de una sucesión de latidos, el latido extra será de menor intensidad y algunos de los siguientes serán potenciados.

Este fenómeno se observa *in vitro* en músculos en condiciones isométricas, en los cuales no existe la posibilidad de que el período de llenado se altere y modifique la longitud de la fibra antes de la contracción, es decir, el mecanismo de Frank-Starling. Sin embargo, en el corazón que late en condiciones normales, la contracción que sigue al latido anticipado puede encontrar al miocardio en período refractario y éste no contraerse. Recién el siguiente estímulo originará una respuesta. Esto produce una pausa compensadora; por lo tanto, ese latido comenzará su contracción desde un VDF mayor (ha tenido mayor tiempo para el llenado). Quiere decir entonces que a la potenciación producida por el efecto inotrópico positivo debido al fenómeno de Bowditch se suma el mecanismo de Frank-Starling. Experimentalmente se pueden obtener latidos sin pausa compensadora, y aun así éstos se hallan potenciados. Es interesante señalar, además, que la presión que debe vencer el ventrículo para abrir la válvula sigmoidea es también menor luego de la pausa compensadora, lo que denota la participación del tercer factor determinante del volumen expulsado, la poscarga (véase fig. 24-18).

Otro mecanismo relacionado es el de la estimulación por pares o potenciación posextrasistólica continuada. Consiste, en suma, en estimular el miocardio ventricular mediante pares de estímulos, los cuales, por estar tan próximos entre sí, hacen que los segundos estímulos de cada par no originen casi ninguna respuesta mecánica, y sin embargo potencian. Como todos tienen esta característica se produce un aumento del inotropismo mientras dura esta manera de estimulación.

Efecto Anrep. Anrep, trabajando en el laboratorio de Starling en 1912, observó que al impedir parcialmente el vaciamiento del corazón por oclusión de la aorta éste se dilataba, pero luego de 2 o 3 minutos disminuía de tamaño. El aumento del volumen era explicable por la ley de Starling (fig. 24-15), pero no era fácil explicar la disminución subsiguiente. Anrep la interpretó como debida a una liberación de catecolaminas por las glándulas suprarrenales, dado que estos experimentos fueron realizados en el perro entero. Si nosotros observamos, sin embargo, la figura 24-16, que corresponde a un trazado original de Starling realizado en el preparado corazón-pulmón (como es obvio, sin suprarrenales), vemos una tendencia a la declinación del volumen luego de haberse producido el aumento. Esta tendencia tal vez se hubiera puesto de manifiesto de haber continuado el incremento de presión por más tiempo.

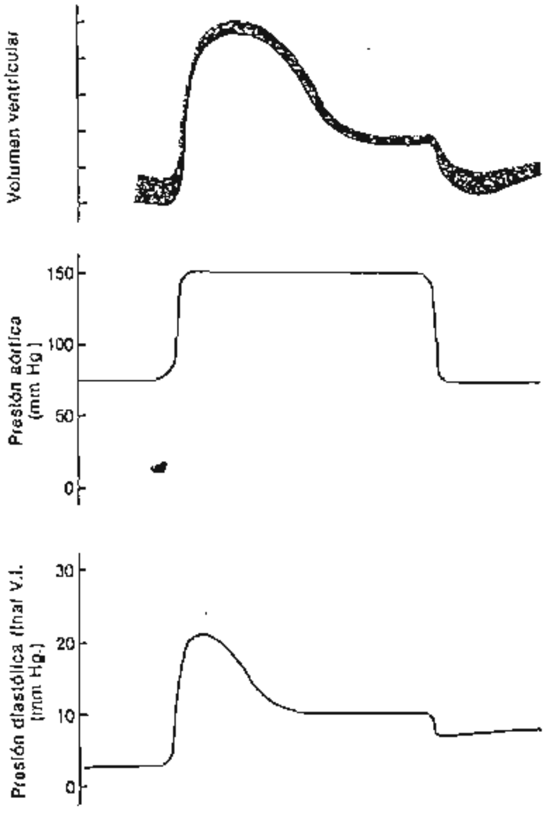


Fig. 24-25. Esquema destinado a mostrar los cambios del volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo por el efecto Anrep. Trazados de arriba hacia abajo: volumen ventricular, presión aórtica, PDF del ventrículo izquierdo y presión parcial de oxígeno tisular en el subendocardio.

Arturo Rosenblueth, en México, en 1959, observó que el incremento de la presión contra la cual debe vaciarse el VD aislado origina lo que él denominó un segundo fenómeno de la escalera. En estas condiciones, por supuesto, no podía explicarse el incremento de la contractilidad por liberación de catecolaminas ni por cambios en el flujo coronario, puesto que éste se mantenía constante. En 1960, S. Sarnoff, en Estados Unidos, mostró en un preparado de corazón aislado lo que básicamente esquematizamos en la figura 24-25.

El incremento brusco de la PA produce un aumento de la PDF y del VDF según lo descrito por Starling en respuesta al incremento de la resistencia al vaciamiento. Esto permite expulsar un VS igual contra una PA mayor. Lo que resultaba difícil de explicar era esa disminución de la PDF y del VDF que sucedía al incremento inicial y que generalmente quedaba por encima de los niveles normales.

La interpretación de este fenómeno a partir de las curvas de función ventricular nos haría inferir que, si la PA no varía (no lo hace a partir del punto 2), la frecuencia cardíaca tampoco lo hace y el VM es constante, la disminución de la PDF reflejará entonces un cambio hacia una curva de función ventricular de mayor inotropismo.

Si medimos la presión parcial de O_2 (P_{O_2}) en el subendocardio, observamos que ésta se modifica en forma similar (en espejo) a la PDF (fig. 24-25). Recientemente, mediante microesferas radiactivas, pudo medirse el flujo coronario en el endocardio a diferentes tiempos luego del incremento de la PA, y se comprobó que éste decrece tras el aumento de la PA para luego ir elevándose, tendiendo a los valores controles. Se ha interpretado que el aumento súbito de la PA produce una disminución transitoria del flujo de sangre a nivel del endocardio, que tarda unos segundos en restablecerse (posiblemente por liberación de adenosina).

FENOMENOS DIASTOLICOS

En el capítulo 4, al estudiar el mecanismo excitocontráctil, establecimos que la cantidad de calcio a nivel de la troponina y la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} determinan el estado contráctil. En el corazón que late en condiciones normales se acepta convencionalmente que la diástole comienza al terminar el período eyectivo y al cerrarse las válvulas sigmoideas. La figura 24-26 esquematiza la diástole con sus dos fases: 1) isovolumétrica diastólica, y 2) fase de llenado.

La diástole comienza entonces con el período isovolumétrico diastólico, dentro del cual la presión intraventricular izquierda (los mismos conceptos se aplican al VD) desciende (sin cambios en el VS) hasta el punto 2, momento en que se abre la válvula auriculoventricular y comienza el llenado. Durante éste, el ventrículo en cuestión incrementa su volumen hasta contar con la contribución de la sístole auricular; luego de ésta tendremos una PDF correspondiente a un VDF.

Evaluación de la relajación miocárdica en el período isovolumétrico diastólico

Este período, que comienza con el cierre de las válvulas sigmoideas y termina con la apertura de las válvulas auriculoventriculares (fig. 24-26), ha sido usado para caracterizar la relajación miocárdica mediante el estudio de la velocidad con la cual la presión intraventricular cae durante esta fase del ciclo cardíaco. Ya hemos mencionado que la presión intraventricular izquierda presenta su velocidad máxima de descenso al comenzar este período, y que esta velocidad es de aproximadamente 2.000 mm Hg/seg y se denomina $dP/dt_{mín}$ o $-dP/dt$. Esta velocidad generalmente guarda relación con el $dP/dt_{máx}$. La figura 24-27 ilustra la relación que generalmente existe entre estas dos velocidades máximas. Las dos velocidades máximas suelen ser de valor aproximadamente igual. Esto proporciona un cociente $\frac{+dP/dT}{-dP/dT}$ igual o ligeramente inferior a 1. Se ha propuesto el término "lusitrópico" para denotar los cambios en la relajación.

Otro parámetro usado para caracterizar la relajación miocárdica es la constante τ (tau) de caída de la presión intraventricular durante el período isovolumétrico diastólico. Su valor, expresado en milisegundos, indica el tiempo que la presión intraventricular tarda en caer al 63% del valor que poseía al comenzar el período isovolumétrico sistólico. Normalmente este valor es de unos 30-40 mseg, y disminuye con el aumento de la frecuencia cardíaca e intervenciones farmacológicas relajantes (lusitrópicas positivas) como las catecolaminas.

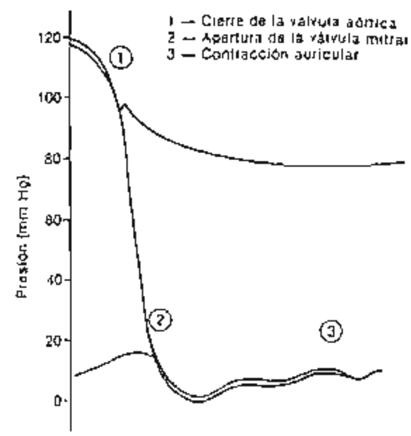


Fig. 24-26. Esquema del descenso de la presión intraventricular izquierda. Se ilustran las curvas de presiones intraventricular, aórtica y en la aurícula izquierda. *1*, cierre de la sigmoidea aórtica y comienzo del período isovolumétrico diastólico; *2*, apertura de la válvula mitral, fin del período isovolumétrico diastólico y comienzo del llenado; *3*, contracción auricular.

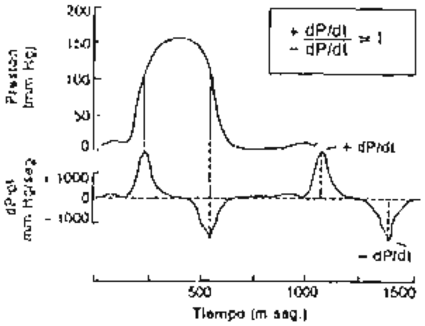


Fig. 24-27. Registro de presión intraventricular izquierda (mm Hg) y su primera derivada dP/dt (mm Hg/seg). Nótese que hay un dP/dt máximo (velocidad máxima de desarrollo de la presión [+dP/dt]) y un dP/dt mínimo (velocidad máxima de descenso de la presión [-dP/dt]). Estos dos valores son de aproximadamente igual magnitud.

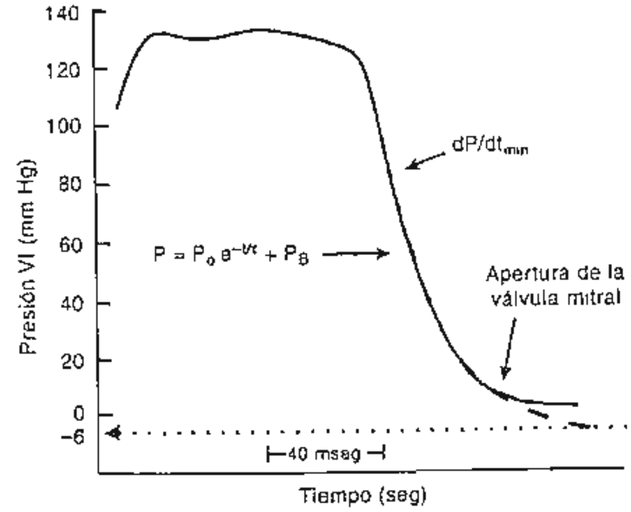


Fig. 24-28. Como la presión isovolumétrica del ventrículo izquierdo se aproxima a una función exponencial, el valor de la asíntota (P_B) puede obtenerse por extrapolación. Los valores obtenidos son negativos. Estos no se miden en los registros porque la válvula mitral se abre y la sangre irrumpe en el ventrículo izquierdo.

La figura 24-28 muestra una curva de presión intraventricular izquierda (meseta y caída), en la cual se señala el comienzo y el final del período isovolumétrico diastólico ($dP/dt_{mín}$ y apertura de la válvula mitral, respectivamente). Como ya adelantamos, la caída de la presión intraventricular durante este período es exponencial ($P = P_0\ e^{-t/\tau} + P_B$) y tiende a caer a un valor de la asíntota P_B que no es cero. Este valor no es registrado al obtener un trazado, porque cuando el VI aún no termina de relajarse se abre la válvula mitral, irrumpe la sangre en el VI y eleva la presión intraventricular. En realidad, durante los primeros 40 o 50 mseg siguientes a la apertura de la válvula mitral, la presión intraventricular izquierda, pese a la irrupción de la sangre, no sube sino que baja. Esta succión que realiza el VI es la causa de que los dos tercios del llenado ventricular se produzcan en el primer tercio del período de llenado. Si la relajación se retarda (o enlentece), el llenado se desplaza hacia el final de este período. Con técnicas ecocardiográficas o radioisotópicas puede determinarse hoy el llenado ventricular en función del tiempo y la velocidad máxima con la cual éste se produce. La figura 24-29 muestra un trazado de este tipo. Esta velocidad pico de llenado del ventrículo se usa como índice de relajación. Cuando la relajación miocárdica está disminuida, decrece esta velocidad y aumenta el tiempo desde el comienzo del llenado hasta esta velocidad máxima. De lo anterior se desprende que, de no abrirse la válvula mitral y no irrumpir la sangre, la presión intraventricular descendería a valores por debajo de cero. Este valor puede obtenerse experimentalmente (el valor de la asíntota P_B).

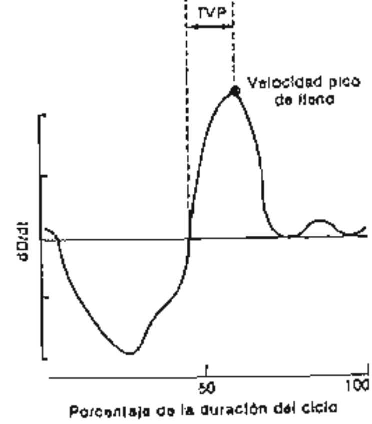


Fig. 24-29. Curva de diámetro ventricular izquierdo en función del tiempo y su primera derivada (dP/dt) calculados a partir de un ecocardiograma. Se destacan la velocidad pico de llenado y el tiempo hasta alcanzarla (TVP). (De Cingolani y col., experimentos sin publicar.)

En caso de enlentecerse la relajación, el flujo de sangre que entra en el VI se desplaza a etapas posteriores del llenado y la contribución de la sístole auricular es mayor (véase cap. 27).

Relación presión-volumen de fin de diástole

En el capítulo 4 analizamos la relación longitud-tensión en diástole en músculos papilares (fig. 4-39). Si en el corazón reemplazamos longitud por volumen de la cavidad en cuestión y tensión por presión, obtenemos un gráfico similar (fig. 24-30). Si observamos la curva *A*, que muestra la relación entre la presión diastólica final (PDF) del VI y el volumen de fin de sístole, vemos que no es una recta. Al comienzo (a bajas presiones), para un cambio de presiones dado, los cambios de volúmenes son mayores que cuando el mismo cambio se produce a presiones intraventriculares más altas (obsérvese que iguales ΔP producen diferentes ΔV).

Como la relación entre presión y volumen es exponencial, la relación ΔP/ΔV (que indica el cambio de presión necesario para cambiar el volumen en 1 ml) aumenta con

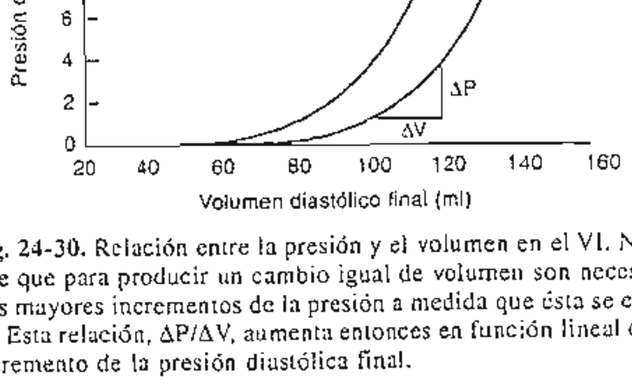


Fig. 24-30. Relación entre la presión y el volumen en el VI. Nótese que para producir un cambio igual de volumen son necesarios mayores incrementos de la presión a medida que ésta se eleva. Esta relación, ΔP/ΔV, aumenta entonces en función lineal del incremento de la presión diastólica final.

la presión en forma lineal (observése el gráfico más pequeño insertado en la figura 24-30).

Esto nos permite deducir que, a medida que el corazón se distiende, se hace más rígido, menos distensible, porque la relación ΔP/ΔV aumenta. Inversamente, la relación ΔV/ΔP (el cambio de VDF que se produce al cambiar 1 mm Hg la PDF), parámetro que se denomina *distensibilidad* o *compliancia,* disminuye a medida que el corazón se dilata.

La curva *B* de la figura 24-30 señala que, para una PDF dada, el VDF es menor que en la curva *A*. Ese corazón (curva *B*) muestra menos compliancia, es más rígido o menos distensible. Por supuesto, para conseguir un VDF determinado en este caso serán necesarias PDF más elevadas. Esto origina alteración del llenado e insuficiencia diastólica. La causa más común de la insuficiencia cardíaca diastólica es la hipertrofia miocárdica, pero pueden existir otras que modifiquen la rigidez específica del músculo cardíaco.

Efectos del pericardio y del flujo coronario sobre la distensibilidad miocárdica

Como ya adelantáramos, para un ventrículo determinado, una PDF dada determinará un VDF. Esto autoriza al uso de la PDF como índice direccional del VDF y, por ende, de la longitud de los sarcómeros. Los intentos para detectar intervenciones farmacológicas o hemodinámicas que alteren esta relación han fracasado toda vez que excluyeron la isquemia miocárdica y la relajación incompleta.

La relajación incompleta se produce cuando la frecuencia es muy alta o la relajación es muy lenta. La interacción de estas dos variables puede determinar que sobrevenga una contracción sin que el ventrículo haya tenido el tiempo necesario para relajarse totalmente del latido anterior. Este fenómeno de relajación incompleta iniciará un latido con una PDF alta sin que necesariamente el VDF haya alcanzado a completarse.

Otro fenómeno que hay que considerar se desprende del hecho de que el músculo posee componentes viscosos, que determinan que la relación PDF-VDF sea dependiente del tiempo luego de instalado el cambio de la PDF. Es algo así como una inercia molecular luego de impuesto el cambio. Esto ha sido puntualizado por Noble y otros autores, e indica que tras cambios bruscos la relación PDF-VDF puede depender del tiempo. Al aumentar y disminuir rápidamente el volumen ventricular se observa este fenómeno de histéresis. La relación entre la PDF y el VDF no es igual al distender el ventrículo que al disminuir su tamaño si el cambio se realiza rápidamente. Lógicamente, la diferencia se hace menor y desaparece si se enlentece la maniobra (fig. 24-31).

Papel del pericardio. El pericardio influye en los incrementos bruscos de volumen, al limitar este incremento. En casos patológicos, como la pericarditis constrictiva o el derrame pericárdico (colección líquida a presión en la cavidad), se produce una restricción en el llenado que ha sido denominada hipodiastolia y que es causa de insuficiencia cardíaca diastólica.

Papel del flujo coronario. Recientemente se ha comprobado que el aumento del flujo sanguíneo que perfunde el miocardio, independientemente de la presión en las arterias coronarias, origina un incremento del espesor de la pared y una disminución de la distensibilidad, lo cual ha hecho que se postulara una propiedad "eréctil" del miocardio.

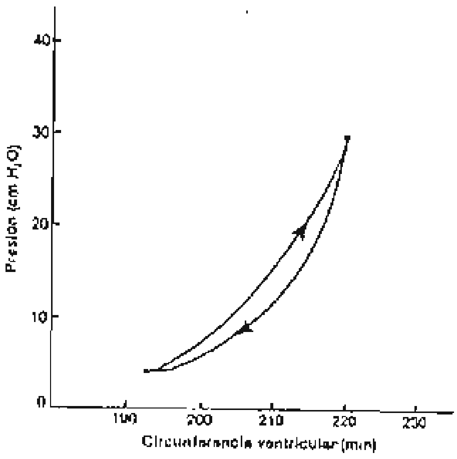


Fig. 24-31. Relación entre PDF y circunferencia ventricular izquierda. Nótese que al elongarla, para una PDF dada, la circunferencia es menor que al disminuirla. Este fenómeno se denomina histéresis. (Modificada de Gilmore J. P.; Cingolani H. E.; Taylor R. R. y McDonald R. H. Am. J. Physiol. 211:1219, 1966.)

BIBLIOGRAFIA

Berne, R. M. and Levy, N. M.: Cardiovascular Physiology. 7th ed. Mosby Year Book, St. Louis, 1997.

Braunwald, E.: Heart Disease, 5th ed. W. B. Saunders Co., 1997.

Gilmore, J. P.; Cingolani, H. E.; Taylor, R. R. and McDonald, R. H. Jr.: Physical factors and cardiac adaptation. Am. J. Physiol. 211:1219-1226, 1966.

Harris, P.: Contractility revealed (editorial). J. Mol. Cell. Cardiol. 4:179-184, 1972. (La revelación de la contractilidad. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 1:10-16, 1976.)

Karliner, J. S.; Gault, J. H.; Eckberg, D.; Mullins, C. B. and Ross, J. Jr.: Mean velocity of fiber shortening. A simplified measure of left ventricular myocardial contractility. Circulation 44:323-333, 1971.

Katz, A. M.: Regulation of myocardial contractility. 1958-1983: An odyssey. J. Am. Coll. Cardiol. 1:42-51, 1983.

Kentish, J. C. and Wrzosek, A.: Changes in force and cytosolic Ca^{2+} concentration after length charges in isolated rat ventricular trabeculae. J. Physiol. (London), 1998.

McDonald. R. H. Jr.; Taylor, R. R. and Cingolani, H. E.: Measurement of myocardial developed tension and its relation to oxygen consumption. Am. J. Physiol. 211:667-673, 1966.

Mirsky, I.; Ghista, D. N. and Sandler H. (eds.): Cardiac Mechanics: Physiological, Clinical and Mathematical Considerations. John Wiley & Sons Inc., New York, 1974.

Noble, M. I. M.: The Cardiac Cycle. Blackwell, Oxford, 1979.

Opie, L. H. (ed.): Drugs for the Heart. Grune & Stratton, New York, 1984.

Sagawa, K.: The ventricular pressure-volume diagram revisited. Circ. Res. 43:677-687, 1978.

Santamore, W. P.; Barlett, R; Van Buren, S. J.; Dowd, K. and Kutcher, M. A.: Ventricular coupling in constrictive pericarditis. Circulation 74:597-602. 1986.

Suga, H.; Kitibatake, A.; Sagawa, K.: End-systolic pressure determines stroke volume from fixed end diastolic volume in the isolated canine left ventricle under a constant contractile state. Circ. Res. 44:238-249, 1979.

Sunagawa, K.; Maugham, L. W.; Burkhoff, D.; Sagawa, K.: Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am. J. Physiol. 245 (Heart Circ. Physiol. 14):H773-H780, 1983.

Tsien, R. W.; Bean, B. P.; Hess P.; Lansman, J. B.; Nilius, B.; Nowycky, M. C.: Mechanisms of calcium channel modulation by β-adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. J. Mol. Cell. Cardiol. 18:691-710, 1986.

Walston, A. II; Rembert, J. C.; Fedor, J. M.; Greenfield, J. C. Jr.: Regional myocardial blood flow after sudden aortic constriction in awake dogs. Circ. Res. 42:419-425, 1979.

25

Hemodinamia: presión arterial y volumen minuto

Horacio E. Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

En el capítulo 20 describimos las leyes generales que rigen el desplazamiento de la sangre en el árbol circulatorio. Hablamos de presiones y de volumen minuto (VM) sin entrar en consideraciones detalladas. En el capítulo 24 también se usaron estos parámetros y en el capítulo 28 se muestran los diferentes valores de la presión a lo largo del árbol circulatorio.

La fisiología cardiovascular posee como centro dos importantes parámetros: presión arterial (PA) y volumen minuto (VM).

La figura 25-1 muestra un esquema hidráulico del árbol circulatorio. El VM (ya definido en el capítulo 20) es igual al volumen sistólico (VS) por la frecuencia cardíaca (FC). La presión en el sistema dependerá de dos factores: el VM y la resistencia periférica (RP). La RP fue esquematizada en esta figura como dependiendo principalmente del calibre del tubo. Ya veremos que Poiseuille estableció los factores que en ella participan. En este esquema podemos visualizar que la presión en el sistema se eleva al aumentar el caudal (VM) por desplazamiento del émbolo (similar al incremento del VS) y sin variar la cantidad de desplazamientos en la unidad de tiempo. También el caudal (VM) puede variar por un aumento en la cantidad de veces que el émbolo se desplaza en la unidad de tiempo (similar al incremento de la FC). La presión también aumenta, sin modificar el caudal (VM), por un incremento en la RP. Si PA = VM × RP, el conocimiento de dos de estos parámetros nos permite calcular el tercero. Este es el procedimiento que se usa para calcular la RP. La RP es el cociente entre presión y caudal.

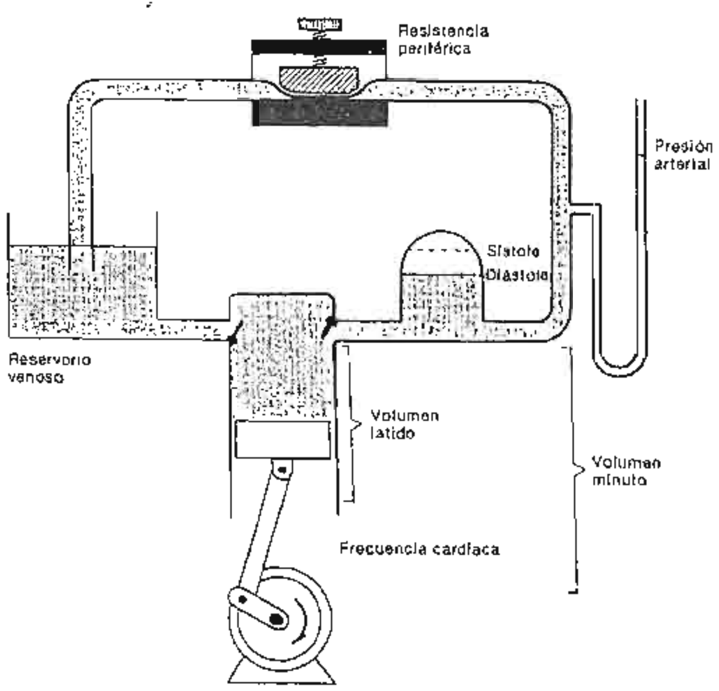


Fig. 25-1. Esquema de un modelo hidráulico del sistema circulatorio (véase el texto).

Un gráfico referido a la relación entre presión y caudal (VM) (fig. 25-2) en este sistema hidráulico nos muestra una recta *A* cuya pendiente es la RP. Sin embargo, la recta *B* muestra que un cambio de presión similar produce menor cambio en el caudal (mayor resistencia al flujo; por ejemplo, menor radio), y la curva *C* lo contrario: mayor aumento del caudal para igual incremento de presión (menor resistencia al flujo; por ejemplo, mayor radio).

Sin embargo, en el árbol circulatorio, aunque estas leyes se cumplen, la relación entre presión y caudal no es lineal: la RP disminuye al aumentar el VM. Esto hace difícil comparar dos valores de RP obtenidos a diferentes VM. Un VM alto deberá acompañarse de valores de RP menores. Esto obliga en ciertas circunstancias a hablar de la RP que corresponde a un VM determinado. En el capítulo 28 se analizan en detalle las causas por las cuales el aumento del flujo produce disminución de la RP.

Poiseuille, médico francés que investigó experimentalmente los factores que determinan el flujo de líquidos a través de tubos, llegó a establecer que el caudal, es decir, el volumen de líquido que se desplaza en la unidad de tiempo, es:

$$\boxed{C = \frac{\Delta P \times \pi r^4}{8 \eta L}} \qquad (1)$$

Es decir, es directamente proporcional a la diferencia de presiones entre los puntos P_1 y P_2 y a la cuarta potencia del radio (r^4) (esto significa que doblando el radio el caudal se incrementa 16 veces, si los otros factores no se modifican) e inversamente proporcional a la longitud del tubo, a la viscosidad del líquido que fluye (η) y a una constante hallada experimentalmente, de valor 8 (fig. 25-3).[1]

---

[1] Algunos autores reescriben la ecuación:

$$C = \frac{\Delta P \times q^2}{8\pi \times \eta \times L}$$

donde q es la superficie de sección del tubo: $q = \pi r^2$; luego $q^2 = (\pi r^2)^2 = \pi^2 r^4$.

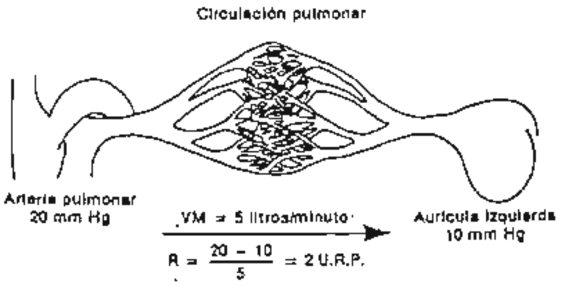


Fig. 25-5. Esquema de la resistencia circulatoria pulmonar.

dades de RP (URP). Si la PA se expresa en dinas y el caudal en cm³/seg, al ser la diferencia de presión de 95 mm Hg[2] × 1.333,22 = 126.655 dyn/cm² y el caudal de 83,3 cm³/seg, tendremos:

$$RP = \frac{126.655 \text{ dyn/cm}^2}{83{,}3 \text{ cm}^3\text{/seg}} = 1.520 \text{ dyn.seg/cm}^5$$

Las mismas consideraciones pueden hacerse para la circulación pulmonar; en este caso los dos extremos serán la presión en la arteria pulmonar y la presión en la aurícula izquierda (fig. 25-5), y la resistencia pulmonar será:

$$\text{Resistencia circulatoria pulmonar} = $$

$$= \frac{\text{PA pulmonar} - \text{Presión auricular izquierda}}{\text{VM}} =$$

$$= \frac{20 - 10}{5} = \frac{10 \text{ mm Hg}}{5 \text{ l/min}} = 2 \text{ URP}$$

Esto equivale a 160 dyn.seg/cm⁵.

El aumento de la resistencia circulatoria pulmonar puede ser primario o secundario. Las causas pueden ser desconocidas o secundarias a enfermedades pulmonares o cardíacas

VISCOSIDAD SANGUINEA

Además de la influencia del radio de los vasos de resistencia (la mayor caída de la presión en el árbol circulatorio tiene lugar a nivel de las arteriolas, véase cap. 28), ya mencionamos que la viscosidad sanguínea es uno de los factores que determinan la RP. Esta propiedad de los líquidos fue definida por Newton como la "aspereza entre capas adyacentes de un líquido en movimiento".

En líquidos ideales, el flujo es laminar. La velocidad es máxima en el centro y disminuye hacia las paredes (hasta llegar a cero en una lámina adyacente a la pared). Si extraemos imaginariamente dos láminas de 1 cm², separadas por 1 cm de distancia, y fuera necesario imprimirle a una de ellas una fuerza de 1 dyn para que exista entre las dos capas una diferencia de velocidad de 1 cm/seg, tendremos la unidad de viscosidad que fue denominada poise en honor a Poiseuille (fig. 25-6). El poise es una unidad muy grande, y por esa razón se usa frecuentemente el centipoise. El agua, a la temperatura ambiente de 21°C, tiene una viscosidad de aproximadamente 1 centipoise. La sangre tiene una viscosidad entre 3 y 4 veces mayor que la del agua (viscosidad relativa al agua). El plasma sanguíneo posee una viscosidad relativa de 1,8.

La figura 25-8, *A* muestra el efecto del hematócrito sobre la viscosidad sanguínea, al determinarse ésta en un viscosímetro de Ostwald (fig. 25-7).

Obsérvese que al llegar a hematócritos de aproximadamente 70% la viscosidad se duplica. La viscosidad, al medirla no en un tubo de vidrio sino en un sistema biológico como las extremidades de un perro, es menor. A hematócritos de 45%, la viscosidad relativa en el tubo de vidrio es de alrededor de 4 y en el árbol circulatorio del animal sólo de 2. Cuando el hematócrito es de 70%, es de 9 y 4, respectivamente.

Este fenómeno de cambio de la viscosidad al ser determinada en tubos de vidrio o en sistemas biológicos se atribuye a la influencia que posee el calibre del tubo sobre la viscosidad de la sangre, y ha llevado a decir que ésta posee una "viscosidad anómala". La figura 25-8, *B* ilustra este fenómeno.

Que la viscosidad sanguínea sea menor al correr la sangre por conductos de menos de 300 μm de diámetro, como las arteriolas, permite que la resistencia a la circulación sea menor que la que se hallaría de no existir este fenómeno. El corazón, al bombear, deberá entonces vencer una resistencia menor y realizar menos trabajo cardíaco externo. La causa de que la viscosidad sanguínea sea menor al disminuir el calibre del tubo por debajo de ciertos valores se conoce como *efecto Fahraeus-Lindqvist*. La explicación sería que existe, en un líquido como la sangre, que posee glóbulos en suspensión, un fenómeno conocido como acumulación axial. Así, los glóbulos viajarían principalmente por el centro del tubo, mientras que las láminas externas estarían más desprovistas de células. Es decir, el plasma fluye por las capas marginales más lentas y las células se acumulan en la corriente axial. Esto entraña, en los vasos de pequeño diámetro, un predominio del plasma en las capas más externas y una menor viscosidad.

El aumento de la velocidad, al incrementar la velocidad axial, también produce una disminución de la viscosidad aparente.

Aunque la aplicación a la circulación sanguínea de estos principios físicos es importante, con el correr de los años fue necesario introducir modificaciones y llegaron a describirse interrelaciones más complejas. El flujo en el árbol

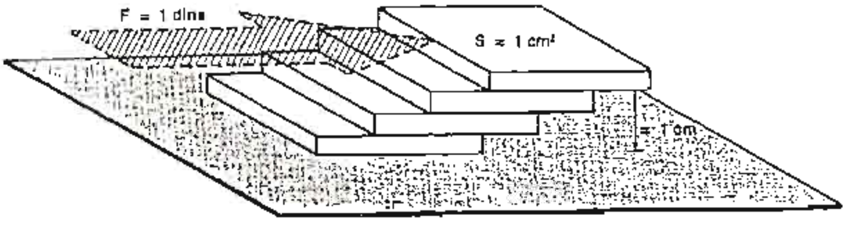


Fig. 25-6. Cuando el flujo es laminar, sus capas se desplazan una sobre otra. La "aspereza" entre las capas fue definida por Newton como la viscosidad. El poise es la unidad de viscosidad. Cuando 2 láminas de 1 cm², separadas por 1 cm, al ser impulsadas por una fuerza de 1 dyn adquieren una velocidad de 1 cm/seg, poseen la viscosidad de 1 poise.

---

[2] 1 mm Hg equivale a 1333,22 dyn/cm².

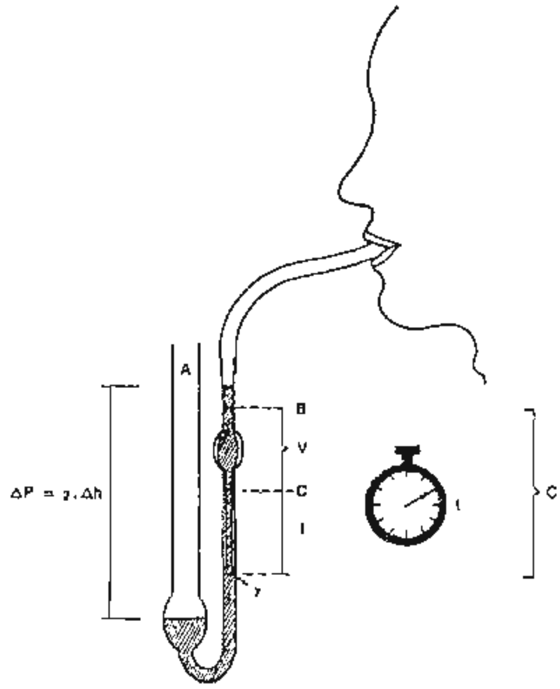


Fig. 25-7. Esquema del viscosímetro de Ostwald. El líquido que hay que determinar se coloca por el extremo *A*. Luego se sorbe por la otra rama hasta sobrepasar el enrase *B* y se deja escurrir. Este escurrimiento es lento, por ser el tubo de diámetro relativamente pequeño. Al pasar el nivel por *B* se dispara el cronómetro, que se detiene cuando el nivel alcanza el enrase *C*. Se repite la operación con agua. El caudal será proporcional al tiempo t, dado que el volumen (entre *B* y *C*) es constante. La diferencia de presiones Δ*P* es determinada por la altura de la columna y la densidad del líquido. Cuando las densidades no son muy diferentes pueden despreciarse. El radio del tubo es constante. Por tanto, los tiempos de escurrimiento serán función de la viscosidad. Si el agua tardase 7 seg, la sangre con hematócrito normal tardaría 28 seg en escurrir.

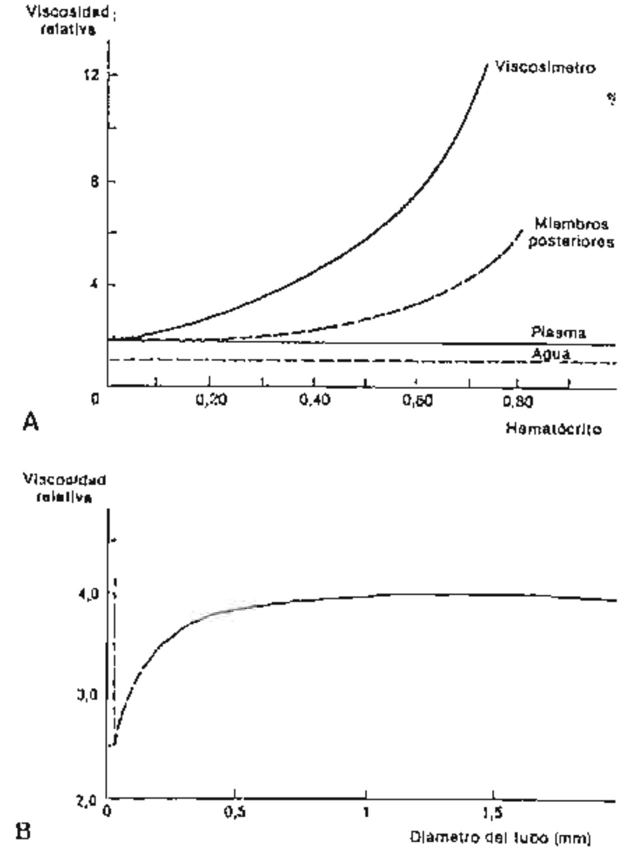


Fig. 25-8. La viscosidad de la sangre varía con el hematócrito. Esto se ilustra en el gráfico *A* en un viscosímetro como el de Ostwald y en un sistema como el de las patas del animal. Se observa que es menor la viscosidad en el sistema biológico. En el gráfico *B* se observa que la viscosidad varía cuando el diámetro del tubo decrece por debajo de 0,3 mm.

circulatorio no es constante, sino pulsátil; la sangre posee una viscosidad anómala, el flujo no siempre es laminar y puede llegar a ser turbulento, y la relación entre presión y flujo no es exactamente una recta que pasa por el origen como en la *figura 25-2*.

Además, como se mencionó en el capítulo 23, los vasos sanguíneos están tapizados en su interior por células endoteliales. Estas elaboran óxido nítrico (NO) o factor de relajación endotelial. Estas células "sensan" la velocidad sanguínea y elaboran más NO al incrementarse ésta. El NO aumenta el calibre de los vasos y disminuye la RP. Las células endoteliales elaboran además endotelina y factor hiperpolarizante (vasodilatador).

PRESION ARTERIAL

La regulación de la PA será abordada en el capítulo 28, así como los métodos para su medición, pero no debemos dejar de recordar aquí que el primero en determinarla fue el inglés Stephen Hales, en el siglo XVIII (1733), unos 100 años después del descubrimiento de la circulación por Harvey. Hales ató un equino a una tranquera depositada en el suelo. Introdujo una cánula de bronce en una arteria del animal, conectó aquélla a un tubo de vidrio y observó que la sangre ascendía hasta alcanzar una altura de aproximadamente 2 m.[3] A esta altura se mantuvo la columna, aunque variaba ligeramente con cada latido cardíaco. Ya en el siglo XIX, Poiseuille propuso observar la altura no de una columna de sangre o de agua, sino de mercurio, puesto que al ser éste 13,6 veces más denso, el desplazamiento sería sólo de unos 12 cm. El manómetro en U de mercurio posee esta ventaja (fig. 25-9). A este sencillo manómetro (usado aún hoy como referencia para calibrar los más modernos),

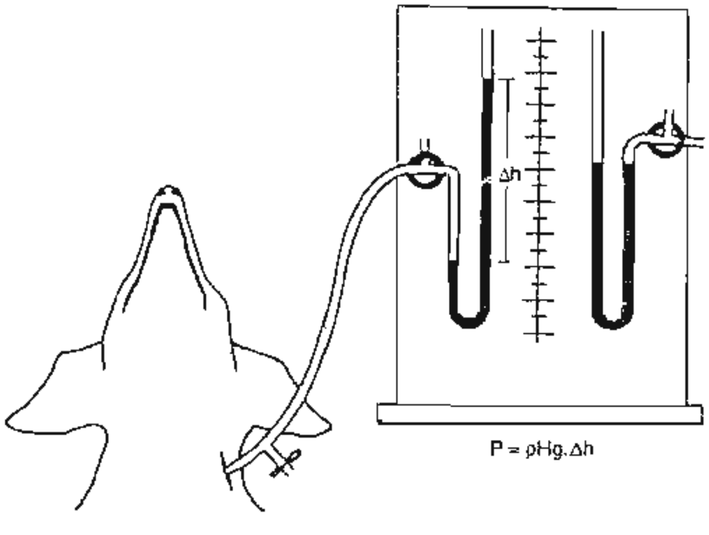


Fig. 25-9. Esquema del manómetro en U de mercurio. Sin conectar a la arteria, las dos ramas de la U están a igual nivel. Al conectarse, la columna mercurial se desplaza y Δh será la presión.

---

[3] 2 m de altura corresponde a una presión de aproximadamente 160 mm Hg (1,09 g/ml × 2.000 mm/13,6 g/ml)

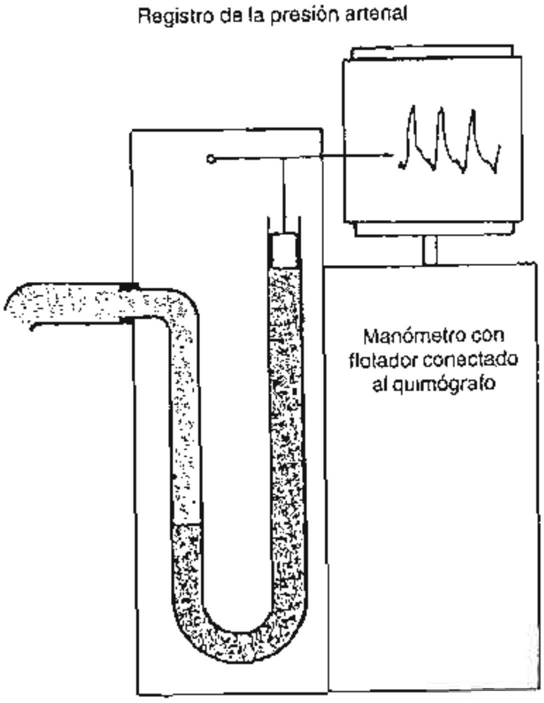

Registro de la presión arterial
Manómetro con flotador conectado al quimógrafo

Fig. 25-10. Registro de la presión arterial ideado por Ludwig. Al conectar un "flotador conectado a su vez a una palanca" a la rama del manómetro en U, y aproximarlo a un tambor ahumado que gira, puede registrarse gráficamente la presión arterial.

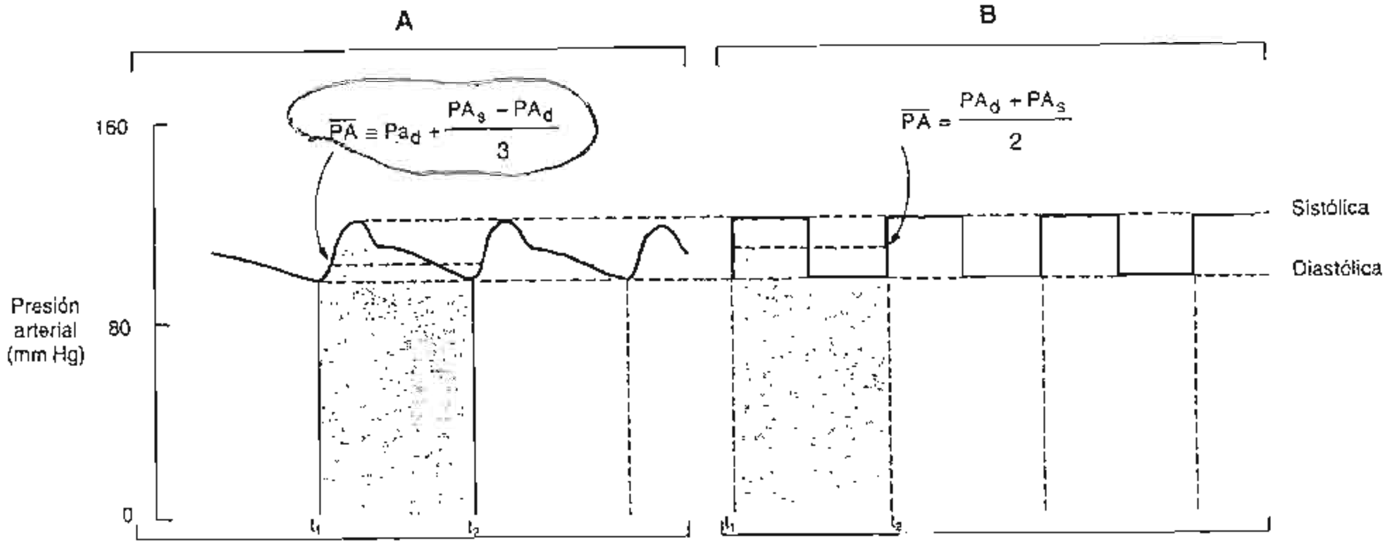
Ludwig, en 1847, le agregó en su extremo un flotador conectado a una pluma. Si la pluma era acercada a un tambor que giraba a una velocidad determinada, se podían registrar entonces las modificaciones de la PA (fig. 25-10). Estos sistemas poseen mucha inercia y la columna mercurial no alcanza a ascender hasta los valores de la presión sistólica ni a descender hasta los de la diastólica. La columna oscila en torno de la PA media. Estas oscilaciones pueden disminuirse aún más reduciendo el calibre de la cánula y amortiguando así en mayor medida el sistema, lo que permite obtener la PA media.

En 1896, un fisiólogo de Turín, Scipione Riva Rocci, midió con un manguito inflable la PA sistólica en seres humanos. En 1905, un cirujano ruso, Nikolai Korotkoff, explicó que si se auscultaban los ruidos con un estetoscopio, en vez de palpar el pulso radial (como lo sugería Riva Rocci), era posible determinar la presión sistólica y la diastólica. Este es el método usado hoy día y explicado en el capítulo 28. Es interesante observar los intervalos entre los descubrimientos que posibilitaron arribar a las técnicas usadas hoy día y lo cosmopolita de las contribuciones. Llevó 172 años a un inglés, un francés, un alemán, un italiano y un ruso lo que hoy día es algo tan común en la práctica médica.

Presión arterial media

La figura 25-11, *A* corresponde a un trazado de PA que muestra cómo fluctúa ésta durante el ciclo cardíaco. Ha sido registrado con un manómetro electrónico de poca inercia.

La PA media no es la suma de la presión diastólica más la presión sistólica dividida por 2. Esto sería cierto sólo si el trazado de la PA fuera del tipo en "guarda griega" (fig. 25-11, *B*), en el cual los valores de la presión diastólica permanecieran el mismo tiempo que los de la sistólica. Como esto no es así, la PA media se calcula: a) con un sistema amortiguado como el manómetro de mercurio o "amortiguando" electrónicamente, como lo hacen los registradores modernos; b) determinando la superficie sombreada y dividiendo por el período, lo cual permite obtener un promedio ponderado de las presiones; c) estimándola mediante el cálculo de presión diastólica + un tercio de la diferencial (diferencial = presión sistólica – presión diastólica).



$$\overline{PA} = \frac{\int_{t_1}^{t_2} PA.dt}{t_2 - t_1}$$

Fig. 25-11. Como la curva de presión arterial no es simétrica como la guarda griega (en este caso la media sería [diastólica + sistólica]/2), para calcular la presión arterial media se determina el área y ésta se divide por la base. Una aproximación consiste en sumarle a la presión diastólica un tercio de la presión diferencial (la diferencial es la presión sistólica menos la presión diastólica).

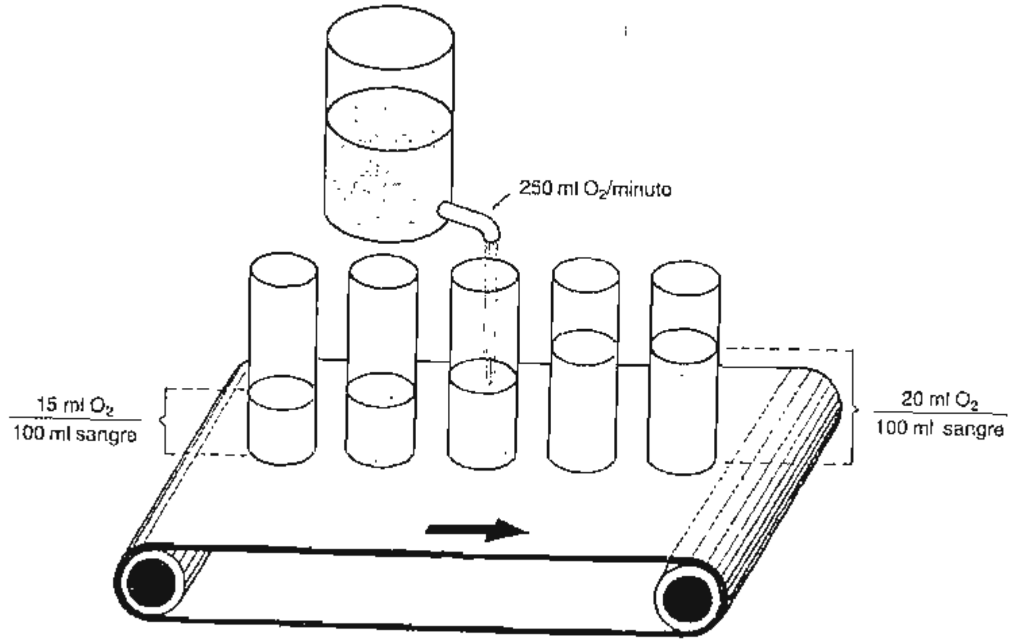


Fig. 25-12. Si del recipiente del que fluye el "oxígeno" se determina que éste lo hace a razón de 250 ml/min, y si los recipientes antes y después de recibir el flujo de oxígeno difieren en 5 ml O_2, tendrán que haber atravesado la línea 250 ml/min/5 ml = 50 recipientes. Como cada uno de éstos representa 100 ml de sangre, el volumen minuto será de 50 × 100 ml = 5.000 ml/min.

VOLUMEN MINUTO

La PA y el VM son, como hemos dicho, los dos parámetros que caracterizan al árbol circulatorio. Harvey, al describir en 1628 el carácter circulante de la sangre, esbozó el concepto de VM y estableció que éste es igual al volumen que eyecta un ventrículo multiplicado por las veces que lo hace en un minuto.

Las primeras determinaciones, bastante engorrosas, se realizaron con métodos de acetileno. Luego comenzaron a hacerse las primeras determinaciones basadas en el principio de Fick; en 1940 empezó a aplicarse el principio de Stewart-Hamilton, y ya en las décadas de 1950-60 la aplicación de este principio a la termodilución permitió introducir esta técnica en la práctica cardiológica.

Principio de Fick

⑦

Este método ha sido y es usado con frecuencia. El principio fue descrito por Fick en 1870 y adaptado posteriormente para su empleo en el ser humano.

El principio se basa en que si conocemos cuánto O_2 consumen los tejidos por minuto y si sabemos qué cantidad de O_2 "descargan" los tejidos, digamos 100 ml de sangre, podemos calcular cuál es el caudal necesario (l/min) para proveer esa cantidad de O_2 a los tejidos. La figura 25-12 esquematiza este principio. Para aplicarlo a un organismo es necesario conocer (fig. 25-13): a) el O_2 consumido por minuto; b) el contenido de O_2 en 100 ml de sangre arterial; c) el contenido de O_2 en 100 ml de sangre venosa mixta, es decir, la resultante del drenaje de todos los órganos. Esta última debe obtenerse de la aurícula derecha, del ventrículo derecho o, mejor aún, de la arteria pulmonar, donde ya se completó la mezcla. A pesar de que catéteres que llegaran hasta las cavidades cardíacas fueron introducidos en animales de experimentación por Claude Bernard, Jean Chauveau y Ethienne Marey, en 1844 y 1861, respectivamente, en el ser humano existía el consenso de "no tocar" el corazón con ningún cuerpo extraño por el riesgo de producir paro cardíaco y muerte. La aplicación del cateterismo al ser humano en 1929 por Forssmann, quien se introdujera a sí mismo un catéter opaco a los rayos X por la vena del codo hasta las cavidades derechas, permitió la difusión de esta técnica.[4] Forssmann, Cournand y Richards

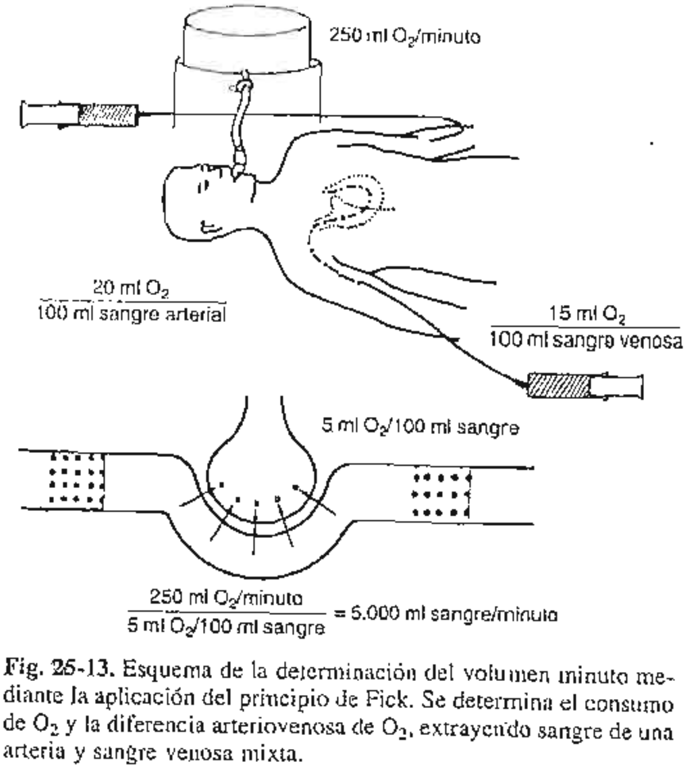

250 ml O₂/minuto
20 ml O₂ / 100 ml sangre arterial
15 ml O₂ / 100 ml sangre venosa
5 ml O₂/100 ml sangre
250 ml O₂/minuto / 5 ml O₂/100 ml sangre = 5.000 ml sangre/minuto

Fig. 25-13. Esquema de la determinación del volumen minuto mediante la aplicación del principio de Fick. Se determina el consumo de O_2 y la diferencia arteriovenosa de O_2, extrayendo sangre de una arteria y sangre venosa mixta.

---

[4] Forssmann había finalizado recientemente su carrera de médico y se encontraba en Alemania (Ebergwalde, cerca de Berlín) en 1929 para su formación en cirugía. En julio de 1929 se introdujo un catéter vertical opaco a los rayos X, 65 cm desde el pliegue del codo, y en la sala de rayos la radiografía mostró que la punta de este catéter estaba en la aurícula derecha.

(Jr.) recibieron el premio Nobel en 1956 por el aporte de esta técnica a las ciencias médicas, con la cual se destruyó el tabú de "órgano intocable" para el corazón.

Principio de Stewart-Hamilton (dilución de colorantes)

7

Este principio fue descrito por Stewart en 1892 y 1921 y aplicado por Hamilton en 1940. Así como el de Fick, se basa en el principio de conservación de la energía. Si inyectamos una sustancia, veremos que ésta se diluye en el torrente que circula y aumenta su concentración hasta llegar a un máximo, para luego comenzar a disminuir hasta desaparecer. Si uno pudiera colocar una probeta justo desde el comienzo de la aparición del colorante y retirarla exactamente cuando deja de aparecer, y midiéramos su concentración en la probeta, digamos 4 mg/l (inyectamos 16 mg), si la probeta permaneció durante 1 minuto inferiremos que los 16 mg habrían de estar en 16 mg/4 mg/l = 4 l. Como es prácticamente imposible colocar la probeta exactamente cuando comienza a aparecer el colorante y retirarla al terminar éste, se puede medir la concentración del colorante en muestras sucesivas y realizar una curva. La figura 25-14, *A* ilustra esto último; la concentración media (equivalente a la obtenida en la probeta) se obtiene a partir de la superficie de la curva, mientras que el tiempo es la base del gráfico que indica cuándo comienza a aparecer el colorante y cuando finaliza. Por lo tanto, el caudal será:

$$\boxed{\text{Caudal} = \frac{q}{E \times t}}$$

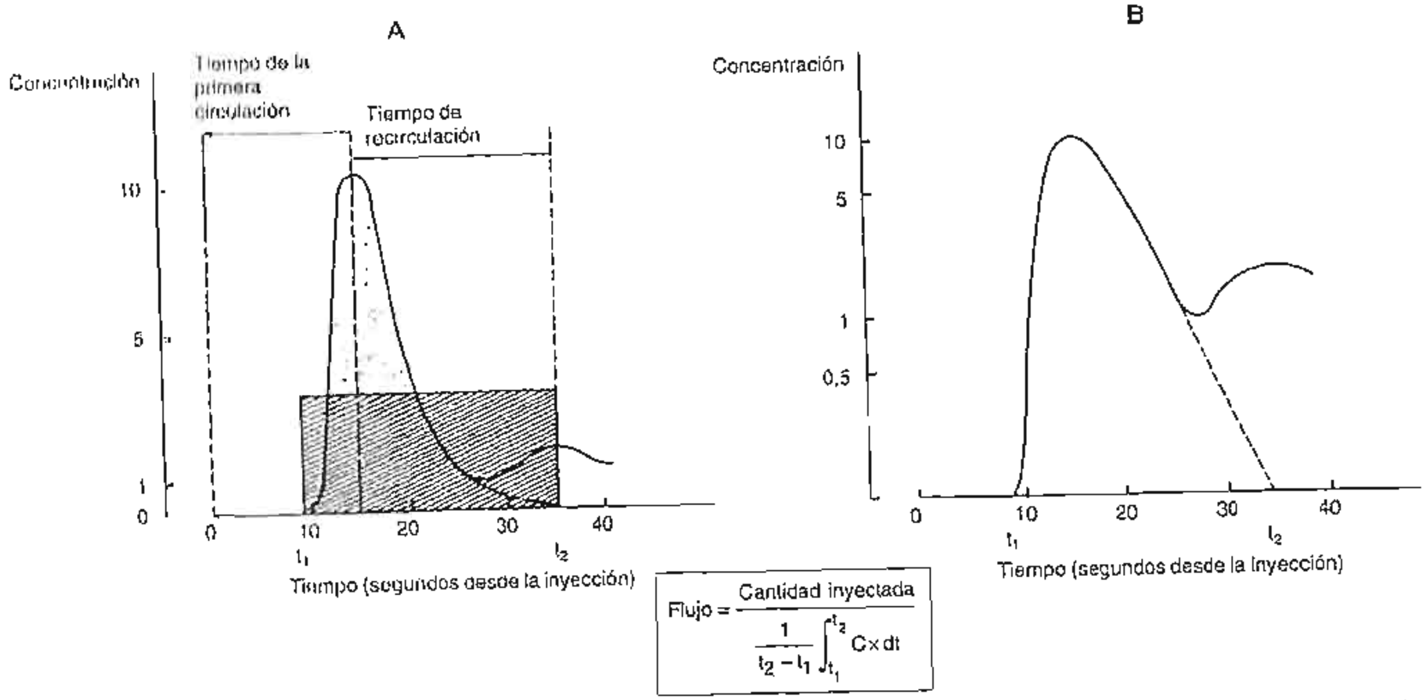
donde q es la cantidad inyectada, E la concentración promedio y t la duración del pasaje del colorante.

Si se aplica este principio a la circulación humana y se inyecta la sustancia en una vena y se extraen muestras arteriales, se puede construir una curva similar, con la diferencia de que antes de que termine de pasar la sustancia habrá comenzado a recircular nuevamente el colorante que ya había sido detectado en ese punto previamente. Dado que la caída es exponencial, si el trazado se lleva a papel semilogarítmico, obtendremos una recta y podremos extrapolar t_2 y conocer Δt como si no hubiese recirculado el colorante (fig. 25-14, *B*).

Las sustancias inyectadas han sido varias; sin embargo, lo que permitió el uso masivo de esta técnica fue la idea de inyectar como indicador coloreado una cantidad de solución fisiológica a baja temperatura y detectar los cambios de temperatura más allá del punto donde se inyecta. Esto posee las ventajas de que permite realizar numerosas mediciones sin riesgo de "colorear" al paciente por varias semanas y de que no se detecta la recirculación, puesto que el cambio de temperatura se desvanece.

A todo ello se le debe agregar el adelanto técnico representado por un catéter especial opaco a los rayos X por donde se inyecta la solución y que permite detectar los cambios de temperatura mediante un termistor que posee en la punta, los que son registrados por un equipo especial (catéter de Swan-Ganz) (fig. 25-15).

Este catéter posee en su extremo un globo inflable que permite que la corriente sanguínea lo dirija. Llega así a la aurícula derecha, luego al ventrículo derecho y después a la arteria pulmonar. Con el balón desinflado (fig. 25-16) se puede registrar la presión en la arteria pulmonar. Si se lo avanza un poco más y se infla el balón, se mide la presión de enclavamiento o presión "capilar pulmonar", que refleja la presión auricular izquierda. Este catéter posee cuatro vías: por una (*C*) se infla o desinfla el balón; otra (*D*) se conecta con la punta para medir la presión donde ella se encuentre; la tercera (*A*) es una abertura separada aproximadamente 25 cm de la punta por la cual fluye la solución fisiológica fría, que será detectada por la cuarta (*B*), conectada al termistor que sensa el cambio de temperatura.



$$\text{Flujo} = \frac{\text{Cantidad inyectada}}{\frac{1}{t_2 - t_1}\int_{t_1}^{t_2} C \times dt}$$

Fig. 25-14. Al inyectar un trazador (sustancia colorante, isótopo o líquido a otra temperatura), se obtiene un área que presenta recirculación (*A*). Para eliminar ésta y poder calcular el tiempo Δt, se grafica en papel semilogarítmico y se extrapola (*B*). La termodilución no presenta recirculación puesto que el cambio de temperatura se disipa y no alcanza a detectarse en una segunda vuelta.

Otros métodos de medición del volumen minuto

El método más empleado en la actualidad para determinar el VM es el de termodilución, dada su sencillez. La correlación entre los VM determinados por el método de Fick, por colorantes o por termodilución es excelente. Los equipos de termodilución registran la temperatura del líquido inyectado, realizan la integración de la curva y muestran el VM en forma digital.

También se utilizan en la actualidad métodos angiográficos que se basan en inyectar una sustancia opaca a los rayos X en el ventrículo izquierdo y filmar (cineangiografía) el tamaño de la cavidad en diástole y en sístole (fig. 27-17) (para mayor exactitud se pueden usar las imágenes en dos planos). A partir de estas áreas se calculan los volúmenes sistólico y diastólico. La diferencia de volumen corresponde al volumen eyectado (VS), el cual, multiplicado por la frecuencia, nos da el VM. En clínica cardiológica se emplean también métodos ecocardiográficos (véase cap. 27) y con radioisótopos.

Un método recientemente aceptado para medir los volúmenes intraventriculares en el laboratorio de hemodinamia es el catéter de conductancia, que se introduce por una arteria y se avanza a través de la válvula sigmoidea aórtica hasta el VI. El catéter genera un campo eléctrico entre electrodos situados en la punta del corazón y cerca de la válvula aórtica. Posee también electrodos múltiples que registran el potencial generado por la corriente eléctrica. Midiendo la inversa de la resistencia eléctrica, es decir, la conductancia, se calcula el eje mayor del VI y se estima el volumen en diástole y en sístole.

En experimentación animal se usan también mediciones de flujo electromagnéticas o basadas en el efecto Doppler, que consisten en colocar alrededor de la aorta o la arteria en cuestión un "manguito". El manguito que abraza al vaso posee cristales enfrentados (uno transmite el ultrasonido y otro lo recibe). La sangre conductora circula así por un campo electromagnético y genera una diferencia de potencial que es proporcional a su velocidad (véase fig. 24-3, flujo aórtico). Si la sangre no circula, el sonido transmitido y el reflejado tendrán la misma frecuencia. Cuando la sangre circula, la frecuencia del sonido reflejado se altera por el efecto Doppler y la diferencia entre la frecuencia del sonido emitido y el reflejado es proporcional a la velocidad de la sangre.

REGULACIONES CIRCULATORIAS

La regulación de la PA se estudia en el capítulo 28. En el capítulo 24 analizamos, al describir las curvas de función ventricular, cuáles son los determinantes del volumen eyectado (VS). En el capítulo 30 se discuten los factores que regulan la frecuencia cardíaca (FC). Estos últimos dos parámetros, VS y FC, proporcionan el VM, el cual determina la PA según la magnitud de la RP.

La figura 25-18 esquematiza la interrelación entre estos factores. La PA, como ya señalamos, es determinada por el VM y la FC. El VM, a su vez, depende de dos factores, VS y FC. Los factores que determinan el VS son la contractilidad, la poscarga y el mecanismo de Frank-Starling (precarga).

Sin embargo, debemos recalcar, frente a este esquema, que el aumento de la FC no eleva proporcionalmente el VM

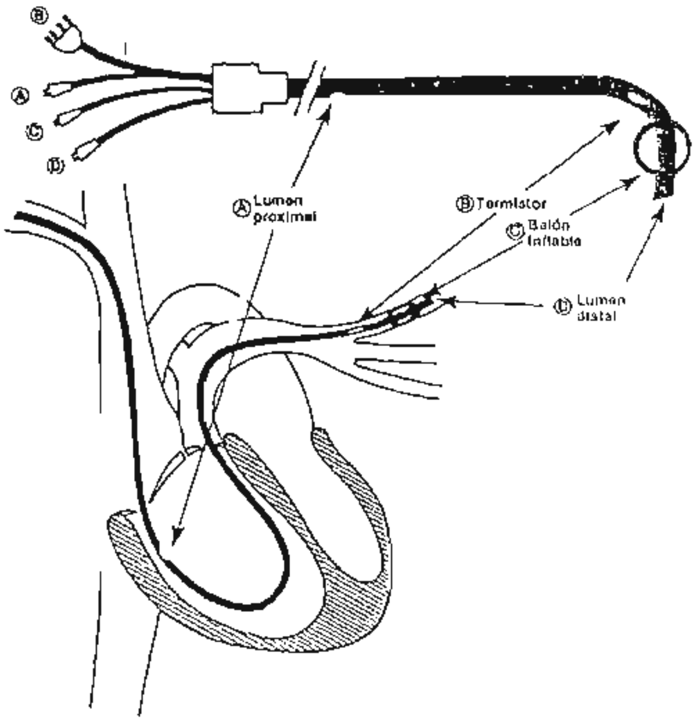


Fig. 25-15. Esquema del catéter de Swan-Ganz de cuatro vías (véase el texto). Este catéter se introduce por una vena del codo y luego se infla un pequeño globo cerca de su punta, lo que permite que el sentido del flujo lo dirija y pueda llegar a la arteria pulmonar. Aquí, si la vía que comunica con la punta del catéter se conecta a un transductor de presión, puede medirse la presión en la arteria pulmonar. Avanzando más el catéter e inflando el globo se mide la presión de enclavamiento, que refleja la presión en la aurícula izquierda y la presión diastólica final del VI (si es que no existe estrechez de la válvula mitral).

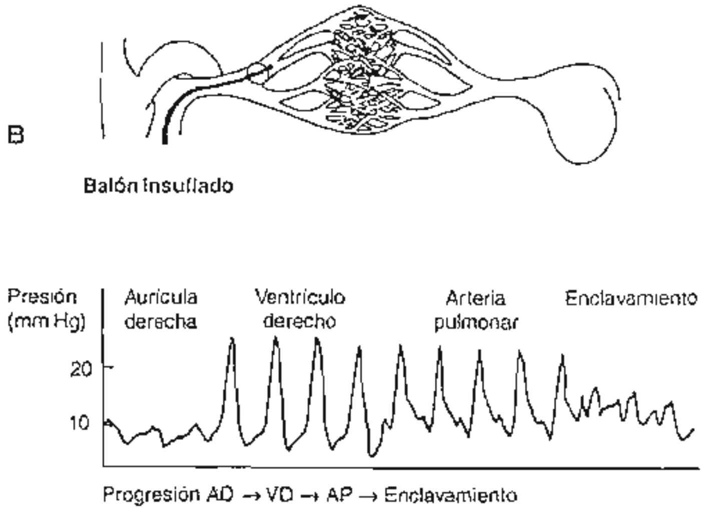


Fig. 25-16. Esquema que ilustra cómo se obtiene la presión capilar pulmonar o de enclavamiento con el catéter de Swan-Ganz.

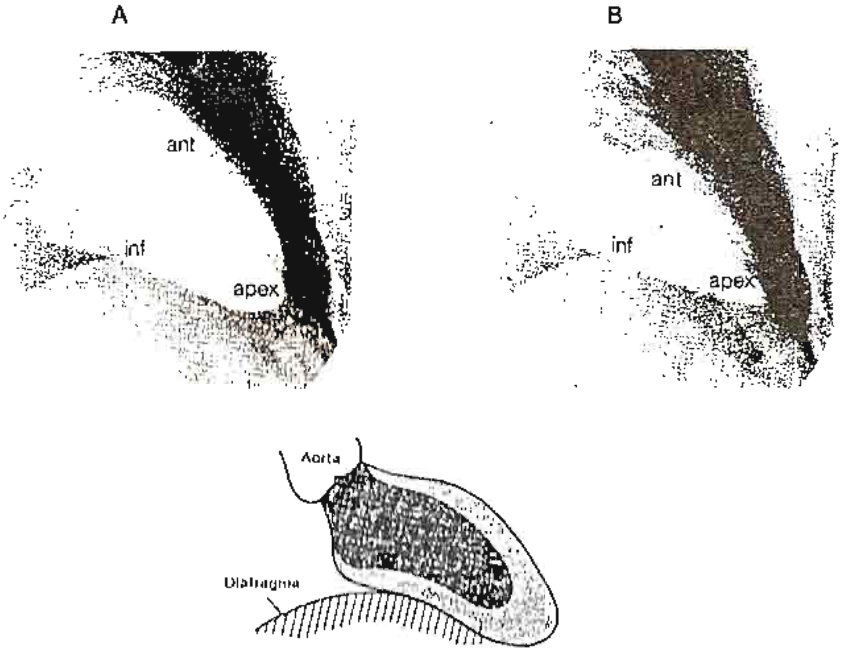

A
B
ant
inf
apex
ant
inf
apex
Aorta
Diafragma

Fig. 25-17. Siluetas de fin de diástole (*A*) y de fin de sístole (*B*) en proyección oblicua anterior derecha. *ant*, segmento anterior; *inf*, segmento inferior; *apex*, segmento apical. Proyectando estas imágenes en dos proyecciones y midiendo la superficie de la imagen y el eje mayor en diástole y en sístole, se calculan los volúmenes de fin de diástole y de fin de sístole. La diferencia es el volumen eyectado (volumen sistólico). Las dos proyecciones permiten obtener los dos diámetros menores (el anteroposterior y el lateral). Luego se aplica una ecuación que considera al ventrículo izquierdo como un elipsoide.

(un aumento al doble de la FC no doblará el VM) debido a que el VS disminuye. Aun en ciertas circunstancias el VM se mantiene constante a pesar del incremento de la FC. Ello se debe a que el factor limitante es el retorno venoso.

La figura 25-19 ilustra dos posibilidades: en *A* existe retorno venoso disponible y el aumento de la FC producirá incremento del VM; en *B* hay limitación al retorno venoso, y al aumentar la FC el VM no variará, o sea, se acompañará

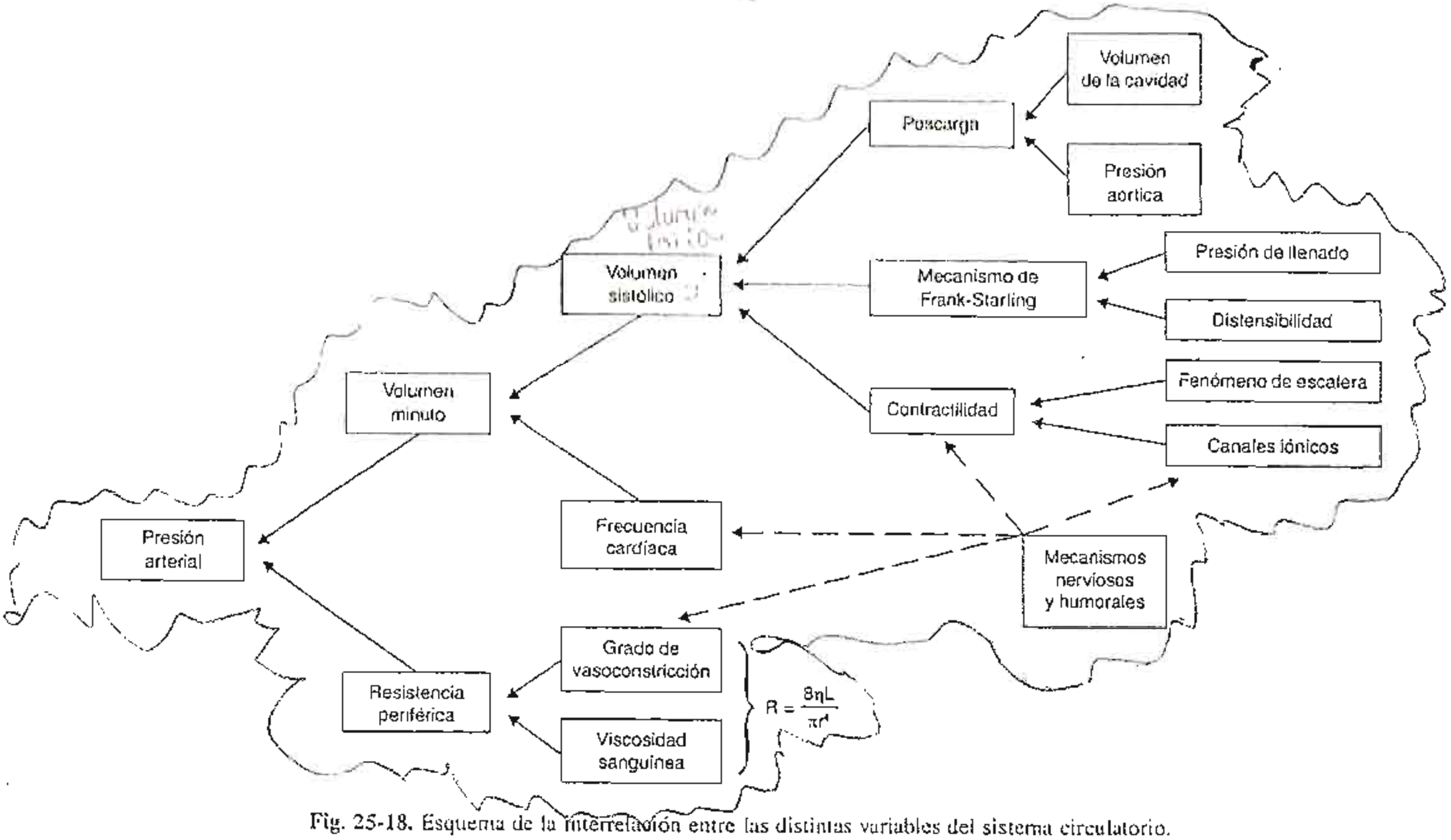

Volumen de la cavidad
Poscarga
Presión aórtica
Volumen sistólico
Mecanismo de Frank-Starling
Presión de llenado
Distensibilidad
Volumen minuto
Contractilidad
Fenómeno de escalera
Canales iónicos
Presión arterial
Frecuencia cardíaca
Mecanismos nerviosos y humorales
Grado de vasoconstricción
Resistencia periférica
Viscosidad sanguínea
R = 8ηL / πr⁴

Fig. 25-18. Esquema de la interrelación entre las distintas variables del sistema circulatorio.

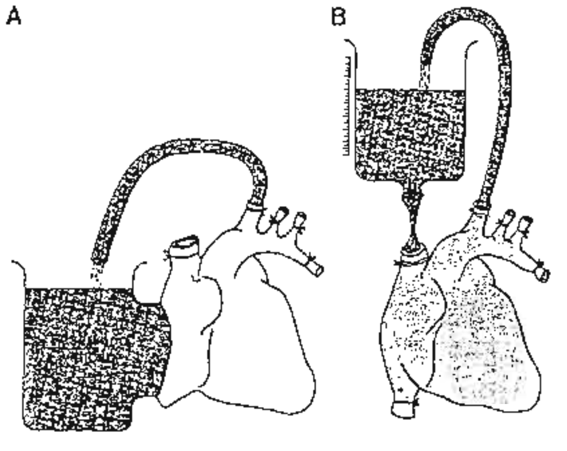


Fig. 25-19. Se ilustran aquí dos conceptos: en *A* el corazón tiene mucho volumen de sangre a su disposición y su capacidad de bombeo es la que limita el VM. En *B* el retorno venoso es limitante; el corazón no puede bombear más sangre de la que le llega.

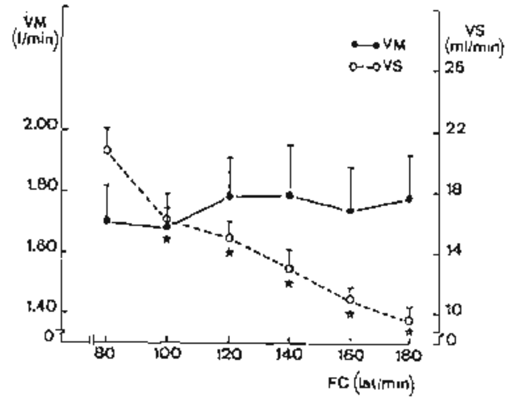


Fig. 25-20. Valores de VM y VS en función del aumento de la FC desde 80 a 180 lat/min en el perro anestesiado. (De Gelpi, Mosca y Cingolani. Acta Physiol. Pharmacol. Latinoam. 34:219-228, 1984.)

de una disminución concomitante del VS (fig. 25-20). En condiciones normales, dentro de ciertos límites funciona el esquema *A*, y dentro de otros el esquema *B*. En condiciones experimentales puede observarse sólo el esquema *A* o el *B*. Recordemos que los valores del VM en condiciones normales son de 4 a 5 l, y que puede elevarse hasta 20 a 30 l en trabajos corporales muy intensos.

En estas circunstancias, el ejercicio aumenta la FC y el VS. Si el individuo está entrenado, aumenta principalmente el VS. Si no lo está, principalmente la FC (en este caso el VM no se incrementa tanto como en el individuo entrenado). La PA se mantiene pese al gran aumento del VM porque la RP cae (en realidad, durante el ejercicio la PA sistólica aumenta).

Hay otros factores importantes que es menester considerar ante el esfuerzo físico: 1) incremento de la frecuencia (que además, por el efecto Bowditch, aumenta el inotropismo); 2) elevación del tono simpático; 3) mecanismo de Frank-Starling; 4) disminución de la RP. Los cuatro factores contribuyen al aumento del VM.

[illegible]

BIBLIOGRAFIA

Gelpi, R. J.; Mosca, S. M. y Cingolani, H. E.: *Efectos hemodinámicos de los cambios de la frecuencia cardíaca*. Acta Physiol. Pharmacol. Latinoam. 34:219-228, 1984.

Green, J. F. (ed.): Fundamental Cardiovascular and Pulmonary Physiology. An Integrated Approach for Medicine. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982.

Guyton, A. G.; Jones, C. E. and Coleman, T. G. (eds.): Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Saunders. Philadelphia-London-Toronto, 1973.

Highsmith, R. F.: Endothelin. Humana Press, New Jersey, 1998.

Hillis, L. D.; Firth, B. G. and Winniford, M. D.: Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output. Am. J. Cardiol. 56.764-768, 1985.

Steendijk, P.; van der Velde, E. T. and Baan, J.: Left ventricular stroke volume by single and dual excitation of conductance catheter in dogs. Am. J. Physiol. 269:H2198-207, 1993.

Vaartjes, S. R. and Boom, H. B. K.: Left ventricular internal resistance and unloaded ejection flow assessed from pressure flow relations. a flow clamp study on isolated rabbit hearts. Circ. Res. 60 (5):727-737, 1987

26

Circulación coronaria y consumo miocárdico de oxígeno

Horacio E. Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

CIRCULACION CORONARIA

Consideraciones generales y anatómicas

Las arterias coronarias, derecha e izquierda (figs. 26-1 y 26-2), son las primeras ramas de la aorta. Nacen por detrás de las cúspides (derecha e izquierda) de la válvula sigmoidea. Su función, como la de todas las arterias de la economía, es la de proveer el aporte sanguíneo necesario, en este caso al corazón. Este aporte sanguíneo deberá adecuarse a las necesidades miocárdicas; así, el corazón recibe en condiciones normales o de reposo aproximadamente 0,6 a 1 ml de sangre/min/gramo de tejido (unos 200 ml/min para un corazón de 250 g), pero esta cantidad puede llegar a ser cuatro o cinco veces superior cuando el miocardio lo necesita. El miocardio requerirá mayor aporte sanguíneo cada vez que aumente su necesidad de O_2 (la extracción de O_2 es casi máxima), y si no lo recibe sobreviene la isquemia miocárdica. La figura 26-3 esquematiza el principio de Fick (véase cap. 25) aplicado al corazón. La sangre arterial posee una concentración de O_2 de aproximadamente 20 ml O_2/100 ml de sangre, y, luego de atravesar el miocardio, la sangre venosa tiene sólo unos 4 o 5 ml O_2/100 ml de sangre. El miocardio ha extraído aproximadamente un 70% del O_2 aportado. Si el consumo miocárdico de O_2 (MV_{O_2}) tan sólo se duplicara, sería imposible satisfacer esa demanda de O_2 sin aumentos del flujo, aunque el miocardio pudiese extraer el 100% del O_2 de la sangre arterial. En realidad es muy poco lo que puede aumentar la extracción ya que ésta es casi máxima aun en condiciones basales.

La isquemia miocárdica es producto del desequilibrio entre el aporte y el consumo de O_2, y se traduce frecuentemente por un dolor retroesternal que Heberden, en 1768, denominó *angina pectoris* (angina de pecho). El conocimiento de los factores que regulan este flujo y el MV_{O_2} reviste, por tanto, gran importancia médica. La causa anatómica más frecuente de la isquemia miocárdica es la disminución del calibre arterial por placas ateromatosas, lo que limita el aumento del flujo necesario cuando el MV_{O_2} se incrementa. La interrupción total y permanente del flujo produce el infarto de miocardio, es decir, el daño irreversible de las células miocárdicas.

Las figuras 26-1 y 26-2 ilustran las ramas principales de las arterias coronarias derecha (ACD) e izquierda (ACI). La ACD irriga principalmente el ventrículo y la aurícula derechos. La ACI, que se divide precozmente en dos ramas,

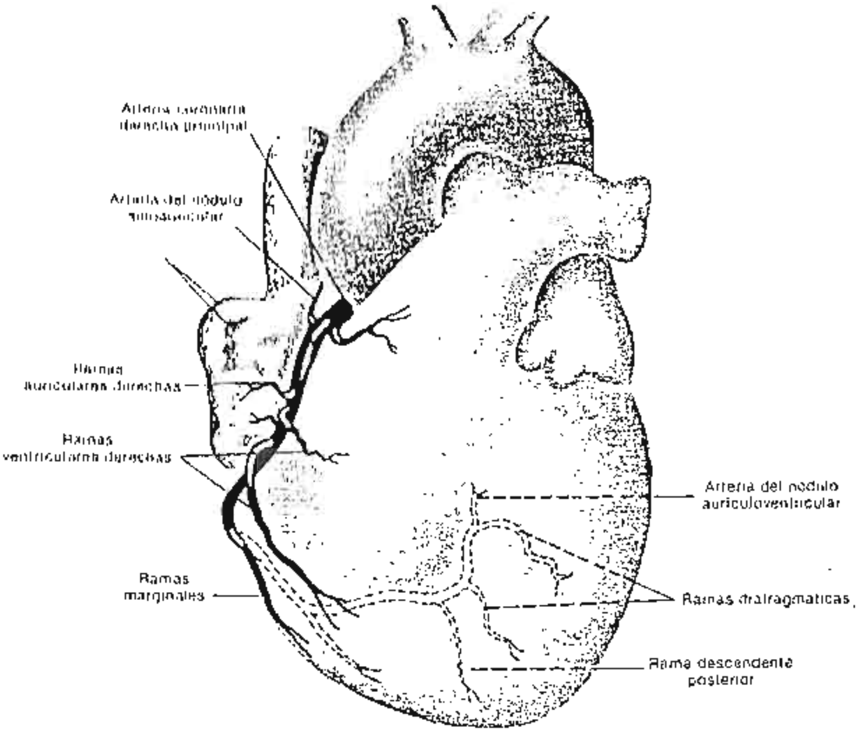

Arteria coronaria derecha principal
Arteria del nódulo sinoauricular
Ramas auriculares derechas
Ramas ventriculares derechas
Arteria del nódulo auriculoventricular
Ramas marginales
Ramas diafragmáticas
Rama descendente posterior

Fig. 26-1. Esquema de la arteria coronaria derecha y sus ramas. (Modificada de Favaloro, R. G.: Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1970.)

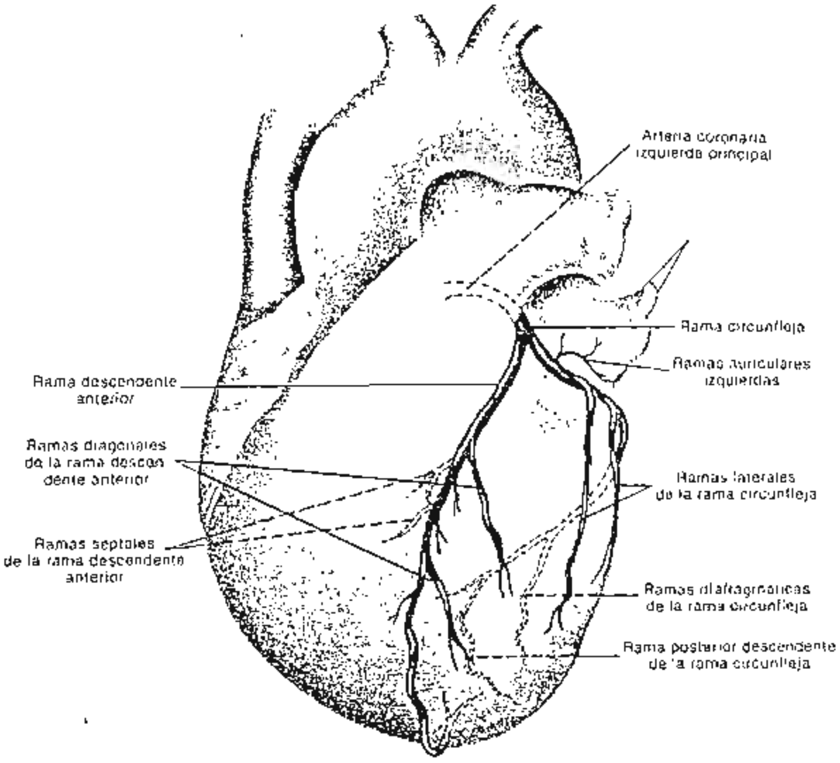
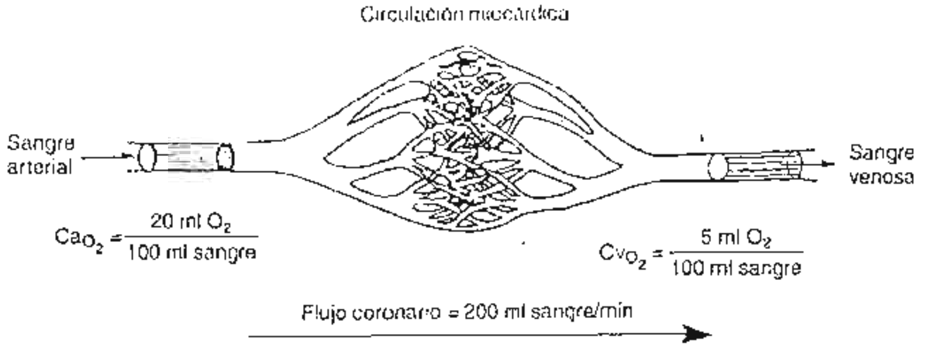

Arteria coronaria izquierda principal
Rama circunfleja
Ramas auriculares izquierdas
Rama descendente anterior
Ramas diagonales de la rama descendente anterior
Ramas laterales de la rama circunfleja
Ramas septales de la rama descendente anterior
Ramas diafragmáticas de la rama circunfleja
Rama posterior descendente de la rama circunfleja

Fig. 26-2. Esquema de la arteria coronaria izquierda y sus ramas. (Modificada de Favaloro, R. G.: Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1970.)

la descendente anterior y la circunfleja, irriga principalmente el ventrículo y la aurícula izquierdos. Pero existe cierta variabilidad y superposición de las áreas irrigadas. Así, en el ser humano (80% de los casos) la ACD puede ser dominante. En este caso corre desde su nacimiento por el surco auriculoventricular y da origen a la descendente posterior. En otra proporción de personas (aproximadamente 10%) la ACI es dominante y la descendente posterior es rama de la circunfleja (izquierda). En aproximadamente otro 10% hay una distribución intermedia. De cualquier manera, el término dominante no debe ser malinterpretado; aunque la arteria derecha sea dominante, la mayor parte del músculo cardíaco, es decir, ventrículo izquierdo y tabique, es perfundida por medio de la coronaria izquierda. En caso de ACD dominante la pared diafragmática del VI será irrigada por la ACD (fig. 26-1).

Las arterias de mayor tamaño transcurren por el epicardio y dan origen a arterias más pequeñas, las cuales emiten diminutas arterias que corren en ángulo recto por la pared ventricular. Algunas de éstas, casi sin emitir ramas, se dirigen al endocardio, mientras que otras se subdividen precozmente. Estos vasos se denominan intramurales, por oposición a los epicárdicos, y poseen la particularidad de que se comprimen rítmicamente durante la sístole. A las arteriolas les siguen esfínteres precapilares y una alta densidad de capilares. Estos constituyen una red de aproximadamente 3.000 o 4.000 capilares/mm^2, y su densidad es mayor en las capas más profundas (subendocardio).

Luego de realizado el intercambio a nivel de los capilares, la sangre venosa retorna por venas que transcurren junto a las arterias para convergir en una gran vena (el seno coronario) que desemboca en la aurícula derecha. Este vaso es de un tamaño tal que permite introducir en él un catéter por vía venosa; la sangre proveniente del seno coronario se reconoce inmediatamente por su color oscuro producto de su bajo contenido de O_2 (4 o 5 ml O_2/100 ml de sangre, o sea, una saturación del 26%). Por el seno coronario drena alrededor del 85% de la sangre que atraviesa el corazón y casi la totalidad de la que perfunde el ventrículo izquierdo. La sangre que ha irrigado el ventrículo y la aurícula dere-


Circulación miocárdica
Sangre arterial
Sangre venosa
Flujo coronario = 200 ml sangre/min

$$Ca_{O_2} = \frac{20 \text{ ml } O_2}{100 \text{ ml sangre}} \qquad Cv_{O_2} = \frac{5 \text{ ml } O_2}{100 \text{ ml sangre}}$$

$$M\dot{V}_{O_2} = (Ca_{O_2} - Cv_{O_2}) \times \text{Flujo coronario} =$$

$$= \frac{15 \text{ ml } O_2}{100 \text{ ml sangre}} \times \frac{200 \text{ ml sangre}}{\text{minuto}} = \frac{30 \text{ ml } O_2}{\text{minuto}}$$

Fig. 26-3. La sangre que atraviesa el miocardio extrae gran cantidad de O_2. Su consumo se puede calcular sobre la base de la diferencia arteriovenosa de O_2 multiplicada por el flujo coronario.

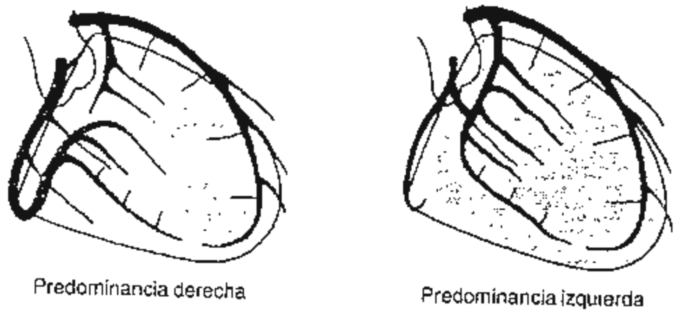


Fig. 26-4. Esquemas que muestran circulaciones coronarias con derecha e izquierda dominante, respectivamente.

chos drena por medio de numerosos orificios en la cavidad de la aurícula o el ventrículo derechos. Una pequeña fracción puede drenar en la cavidad del ventrículo izquierdo, a través de los vasos de Tebesio.

Existen vasos colaterales que permiten que la sangre fluya de una arteria a otra (entre ramas de la misma coronaria o aun entre ramas de la coronaria derecha y la izquierda). Esta circulación colateral es abundante en algunas especies como el perro y escasa en los cerdos y en las personas normales. La circulación colateral se incrementa en el ser humano en caso de obstrucción de las arterias coronarias.

El tiempo circulatorio coronario[1] es de aproximadamente 9 segundos: el flujo representa un 5% del volumen minuto, es decir, 250 ml/min (en un individuo adulto) o aproximadamente 1 ml/min/g de corazón.

La medición del flujo coronario requiere de técnicas complicadas cuando se desea obtener este dato en el ser humano. En el animal de experimentación se comenzó midiendo el caudal que se obtenía a nivel del seno coronario (aproximadamente 70% del total). Luego se usaron otros equipos hasta llegar al medidor de flujo electromagnético. En la figura 26-6 se muestran trazados obtenidos con este equipo. Estas técnicas requieren la exposición del corazón y de las arterias coronarias y, por lo tanto, en el ser humano sólo se aplican intraoperatoriamente.

Usando procedimientos similares a los descritos para medir el VM (véase cap. 25), se ha recurrido a la termodilución para calcular el flujo coronario en los seres humanos. Se inyecta la solución fría en la arteria coronaria y se registra su aparición en el seno coronario. En la actualidad se emplean otras técnicas que permiten estimar el flujo coronario en seres humanos, tales como la inyección de microburbujas y su observación mediante ecocardiografía y también tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear.

Regulación del flujo coronario

La circulación coronaria posee, además de las características generales de toda circulación, algunas particularidades que la distinguen.

Como toda circulación a través de un órgano, el flujo depende de la diferencia de presiones entre dos extremos y de la resistencia al flujo (véase cap. 25). La diferencia de presiones en la circulación coronaria es la que existe entre la presión en la raíz de la aorta (donde emergen las arterias coronarias) y la registrada en la desembocadura de la sangre venosa en el seno coronario, es decir, la aurícula derecha. Si estimamos que la presión aórtica es de 85 mm Hg y la auricular derecha de 2 a 3 mm Hg (podríamos despreciar este valor), la diferencia de presiones que determina el flujo será de unos 80 mm Hg. La resistencia, a su vez, dependerá, como en toda circulación (ley de Poiseuille), principalmente del radio de los vasos de resistencia y de las arteriolas.

Es evidente que el corazón se nutre a través de las arterias coronarias y que genera, además, la presión necesaria para su perfusión. A esta característica se agrega el hecho de que estas arterias son comprimidas durante la sístole (fig. 26-5), lo cual plantea que la resistencia coronaria posee, además de los rasgos generales de otros vasos, un componente extravascular, denominado también *soporte extravascular*. Es necesario pensar que a la resistencia típica de un vaso se agrega una segunda resistencia proporcionada por el miocardio.

La figura 26-6 ilustra un trazado de presión aórtica y un trazado de flujo en las arterias coronarias izquierda y derecha. Se observa que el flujo en la coronaria izquierda disminuye durante la sístole ventricular y aumenta durante la diástole. Esto no ocurre en la coronaria derecha, cuyos vasos son comprimidos menos en virtud de la menor masa ventricular derecha (fig. 26-7); por lo tanto, el trazado de flujo semeja al de presión aórtica, lo que demuestra que esta última es una determinante mayor del flujo coronario en la coronaria derecha.

La resistencia coronaria izquierda aumenta entonces (por la compresión rítmica) durante la sístole y disminuye durante la diástole. A los efectos de estudiar la importancia

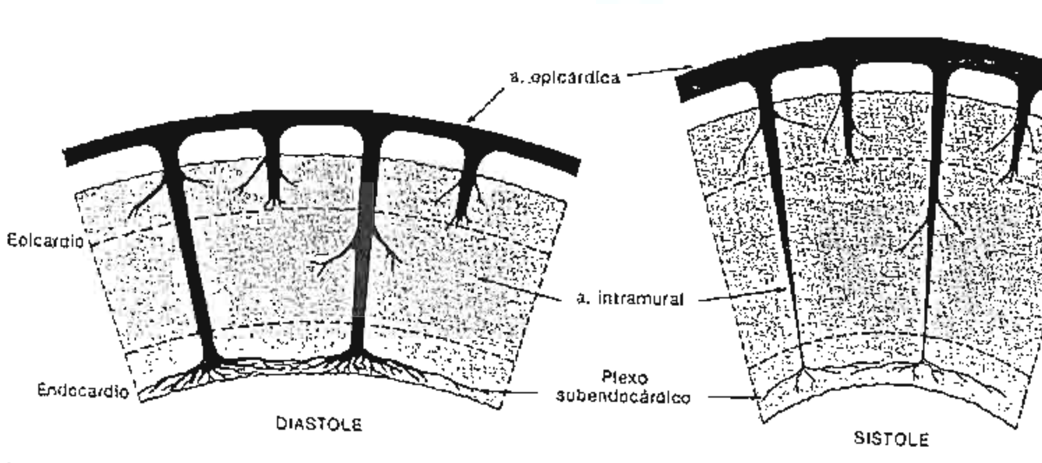


Fig. 26-5. En sístole la compresión de los vasos intramiocárdicos es mayor en las capas profundas (endocardio). El endocardio se nutre principalmente en diástole. Aun así recibe un flujo ligeramente superior al del epicardio merced a su mayor vascularidad.

---

[1] Tiempo que tarda una partícula inyectada en el orificio coronario en desembocar en el seno coronario.

de este fenómeno externo al vaso, algunos autores propusieron medir la resistencia coronaria en diástole, cuando la compresión es menor. La relación entre la presión y el flujo en ese instante se independiza en gran parte del soporte extravascular, y puede así obtenerse un valor que es más representativo de la resistencia *vascular* coronaria propiamente dicha (fig. 26-8), aunque no de la total (la resistencia coronaria total es la suma de la vascular y la extravascular). El hecho de que la resistencia sea mínima en diástole ha sido aprovechado en clínica cardiológica para aumentar el flujo en pacientes con miocardio dañado y baja presión. El método se denomina contrapulsación aórtica, y consiste en introducir un catéter con un globo inflable que llega hasta la raíz de la aorta; allí, el globo se infla durante la diástole y se desinfla durante la sístole. Este procedimiento aumenta la presión de perfusión coronaria en diástole, cuando la resistencia es menor.

El miocardio, además de comprimir rítmicamente las arterias coronarias y de complicar la medición de la resistencia vascular, modifica la resistencia de las arterias coronarias (la resistencia vascular propiamente dicha) según los requerimientos de O_2 miocárdico. Esta regulación metabólica es el principal mecanismo de control del flujo coronario, y se cree que es mediada por la mayor o menor producción de adenosina por la célula miocárdica. La adenosina, vasodilatador potente, es producida por la célula miocárdica en mayor cantidad cuanto menor es su P_{O_2}, la cual dependerá del balance entre aporte y demanda de O_2 (fig. 26-20). El MV_{O_2} se torna entonces en la mayor determinante del flujo coronario por medio de la producción de adenosina. La figura 26-9 esquematiza la hipótesis de la adenosina.

Determinantes del flujo coronario

Como dijimos, el flujo coronario, que en condiciones de reposo es de aproximadamente 1 ml/min/g de tejido, puede incrementarse cuatro o cinco veces cuando es necesario.

Los factores determinantes del flujo coronario son: 1) la presión aórtica, y 2) la resistencia coronaria, la cual a su vez tiene, como ya mencionamos, un componente vascular propiamente dicho y otro extravascular, también llamado "soporte extravascular".

Presión aórtica. La ley de Poiseuille establece que el caudal a través de un tubo es función de: 1) la diferencia de presiones en los extremos de éste (ΔP), y 2) la resistencia al flujo ($8\eta L/\pi r^4$). Dado que esta resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio, pequeñas modificaciones del radio generarán grandes cambios de la resistencia y, por ende, del flujo (si el radio se duplica, la resistencia cae 16 veces y el caudal se incrementará en igual magnitud si los otros factores permanecen constantes). La ecuación de Poiseuille indica además que si ΔP aumenta al doble, el flujo se duplicará.

Estos principios son válidos para cualquier arteria y podríamos aplicarlos al caso particular de la circulación coronaria. La figura 26-10 muestra que esto es cierto para el árbol coronario sólo en el caso de que los vasos estén dilatados al máximo. Sin embargo, en condiciones normales, en un rango que fluctúa entre 50 y 130 o 140 mm Hg, el cambio de presión altera poco el flujo coronario. Este fe-

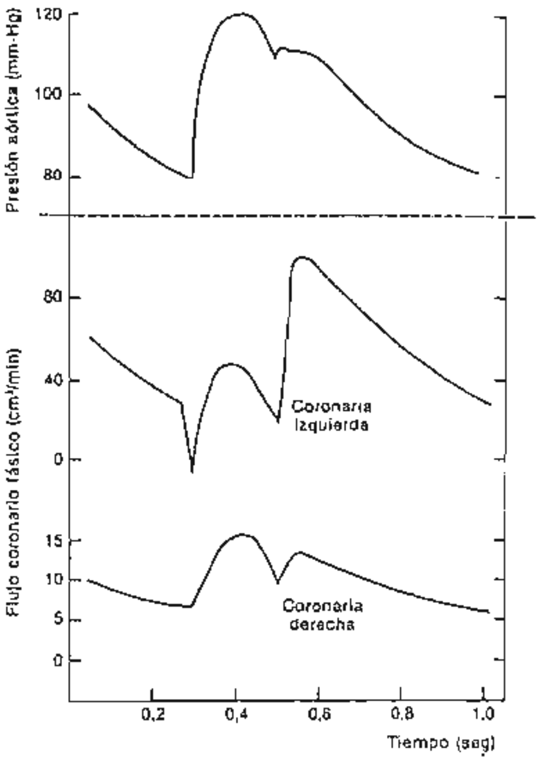


Fig. 26-6. Trazados de presión aórtica y flujos coronarios izquierdo y derecho. Nótese la disminución del flujo durante la sístole y el aumento durante la diástole en la coronaria izquierda.

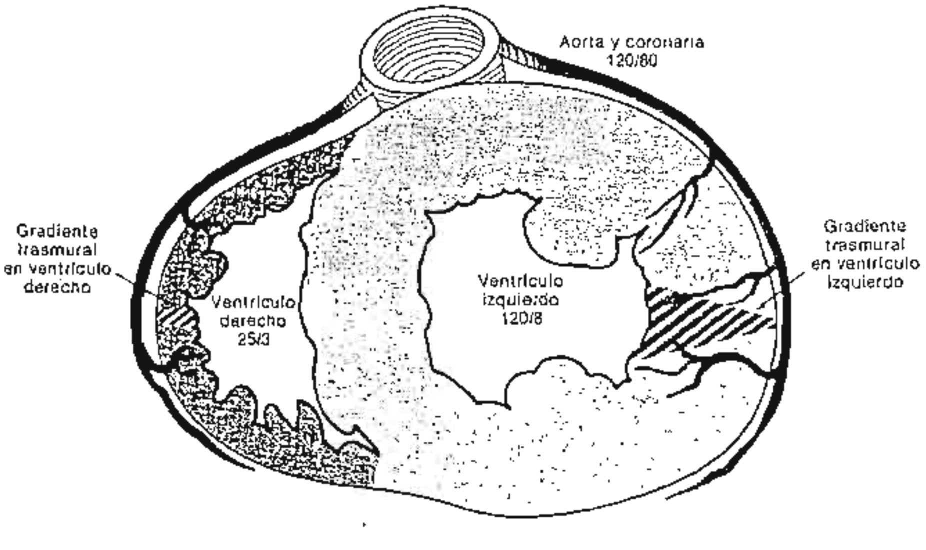

Aorta y coronaria
120/80
Gradiente trasmural en ventrículo derecho
Ventrículo derecho
25/3
Ventrículo izquierdo
120/8
Gradiente trasmural en ventrículo izquierdo

Fig. 26-7. Esquema que muestra la diferente compresión a que están sujetas las ramas coronarias derecha e izquierda.

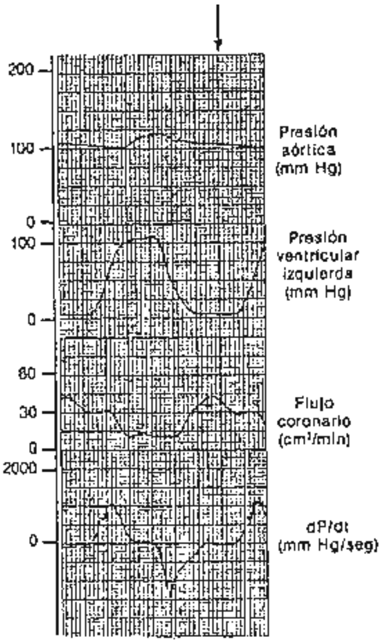


Fig. 26-8. La flecha señala en qué momento medir la relación entre presión y flujo para calcular la resistencia vascular sin demasiada influencia de la sístole.

nómeno, que determina que al aumentar la presión de perfusión la resistencia aumente e, inversamente, que al bajar la presión la resistencia disminuya, se denomina *autorregulación del flujo coronario.*

La figura 26-10 también muestra que para una presión de perfusión dada pueden existir tres niveles de flujo coronario. La curva inferior representa el flujo coronario autorregulado para un $M\dot{V}_{O_2}$ determinado. La curva superior, el flujo también autorregulado, pero con un $M\dot{V}_{O_2}$ mayor (podría ser por mayor frecuencia cardíaca o mayor inotropismo) y, por lo tanto, mayor vasodilatación metabólica secundaria. La línea que cumple en parte la ley de Poiseuille indica la máxima vasodilatación posible producida por la adenosina. A igual presión de perfusión se encuentran los puntos *1*, *2* y *3*, aunque con distintos valores de flujo coronario. De *1* a *2* hay mayor flujo por mayor $M\dot{V}_{O_2}$, mientras que el punto *3* representa un incremento de 100 ml sobre 2. Esta diferencia se denomina *reserva coronaria.* Constituye el máximo flujo logrado por vasodilatación. Para poder usar esta reserva es necesario que las arterias de conductancia no estén estenosadas, que la producción de adenosina tenga lugar tras el incremento del $M\dot{V}_{O_2}$ y que, habiéndose producido, sea capaz de dilatar las arteriolas. Tras un ejercicio intenso, el uso total de la reserva coronaria puede verse imposibilitado por una arteria estenosada, y se presenta entonces la *angina de esfuerzo*. Se ha descrito también angina de esfuerzo en pacientes con arterias coronarias normales que parecen no responder a la adenosina en forma adecuada. Finalmente, la angina puede producirse sin esfuerzo físico apreciable por contracción de una rama de las arterias coronarias de conductancia (espasmo coronario).

El mecanismo exacto de la autorregulación no ha sido determinado, pero, aunque existan otras alternativas posibles, la hipótesis de la adenosina lo pretende explicar de la siguiente manera. El aumento de la presión de perfusión produce,[2] según la ley de Poiseuille, incremento del flujo y mayor aporte de O_2, con el consiguiente ascenso de la

---

[2] Los cambios de la presión de perfusión se logran perfundiendo las coronarias con cánulas especiales y sin que varíe la poscarga ventricular; la frecuencia cardíaca también se mantiene constante. De esta manera, el miocardio no modifica su $M\dot{V}_{O_2}$.

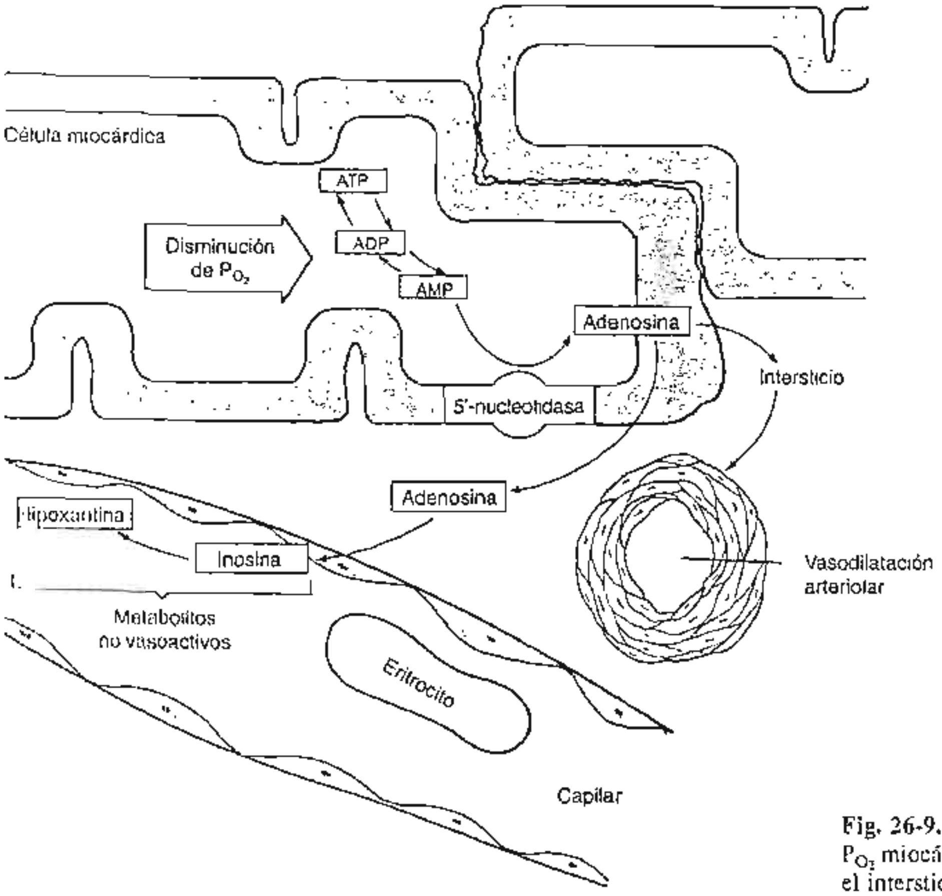


Fig. 26-9. Esquema de la hipótesis de la adenosina. La P_{O_2} miocárdica va a determinar el nivel de adenosina en el intersticio (véase el texto).

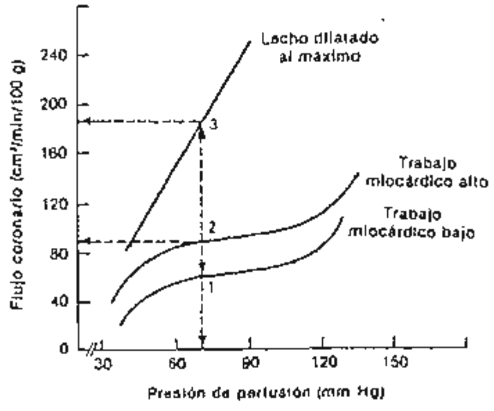


Fig. 26-10. El incremento de la presión de perfusión produce aumentos proporcionales del flujo coronario sólo en lechos vasculares dilatados al máximo. Si esto último no ocurre, es poco el cambio de flujo producido por el cambio de presión (autorregulación) (véase el texto).

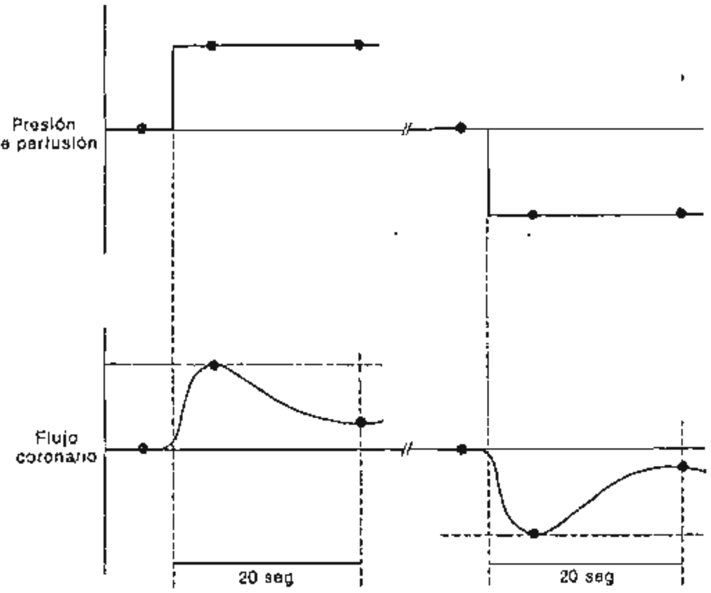


Fig. 26-11. El aumento súbito de la presión de perfusión coronaria (dentro de ciertos límites) produce un incremento del flujo coronario que luego desciende hacia los valores controles (autorregulación). Inversamente, el descenso de la presión aórtica induce un descenso del flujo coronario que luego se minimiza. La hipótesis de la adenosina podría explicar la autorregulación.

P_{O_2} miocárdica; la célula miocárdica elabora entonces menos adenosina y los vasos reducen su calibre, con aumento de la resistencia coronaria (fig. 26-9). Inversamente, la disminución de la presión de perfusión produce una caída transitoria del flujo que origina descenso de la P_{O_2} miocárdica; aumenta así la producción de adenosina, que dilata las arteriolas, y la resistencia coronaria se reduce. De no ser así, el ascenso de la presión arterial, al incrementar la poscarga, acarreará aumento del $M\dot{V}_{O_2}$ y liberación de adenosina. La figura 26-11 esquematiza lo que ocurre en función del tiempo. La respuesta inmediata al incremento de la presión de perfusión es un aumento del flujo coronario que tiende a seguir la ley de Poiseuille. Sin embargo, al cabo de unos segundos, el flujo disminuye (la resistencia aumenta) y se minimiza el incremento de flujo que debería producirse ante la elevación de la presión. Lo mismo sucede, aunque en sentido inverso, si disminuimos súbitamente la presión de perfusión. Si las arteriolas están totalmente dilatadas por la administración de adenosina, este fenómeno no se produce y se observa la relación casi lineal entre ΔP y flujo que establece la ley de Poiseuille.

Un fenómeno similar lo constituye la hiperemia reactiva. Si interrumpimos el flujo en una arteria coronaria por un período de 10 o 20 segundos veremos que, al restablecerse el flujo, éste muestra un aumento desmedido (fig. 26-12). Según la teoría de la adenosina, se interpreta que la interrupción del flujo disminuye la P_{O_2} miocárdica, estimula la producción de adenosina y dilata las arteriolas, con la consiguiente caída de la resistencia coronaria al restablecerse el flujo. En el capítulo 23 examinamos la función que cumplen las células endoteliales arteriales, la cual es de particular importancia en las arterias coronarias. Cuando estas células endoteliales están dañadas, se presentan alteraciones del flujo coronario (disfunción endotelial). Las principales consecuencias de la disfunción endotelial provienen de la dificultad para elaborar el factor de relajación endotelial o NO. La acetilcolina, que como vimos en el capítulo 23 dilata las arterias coronarias normales, induce vasoconstricción en los sitios donde el endotelio está dañado. Esta vasoconstricción localizada puede visualizarse por coronariografía tras la inyección de acetilcolina.

Resistencia coronaria. *Soporte extravascular.* La figura 26-13 muestra el cálculo de la resistencia coronaria durante el ciclo cardíaco a partir de valores de presión y flujo instantáneos. La resistencia coronaria total aumenta durante la sístole y disminuye durante la diástole a causa de la compresión rítmica a que están sujetas las ramas intramurales. Es por esto que para tratar de analizar el tono vascular independientemente de este factor miocárdico se ha propuesto medir la relación entre la presión y el flujo en diástole, cuando la influencia del soporte extravascular es mínima.

La compresión miocárdica no es uniforme desde el epicardio al endocardio. Las fuerzas de compresión son máximas en el endocardio y disminuyen hacia el epicardio, tal como se esquematizó en la figura 26-7. Esto plantea algunos interesantes problemas, tales como el de la distribución del flujo en el corazón. Midiendo la distribución del flujo coronario en el espesor de la pared ventricular con técnicas como la de microesferas radiactivas, se observa que, pese a que la compresión es mayor en las capas más profundas, el endocardio recibe más sangre por unidad de masa ventricular en la unidad de tiempo que el epicardio. Es decir que la distribución del flujo coronario no es uniforme en todo el espesor de la pared.

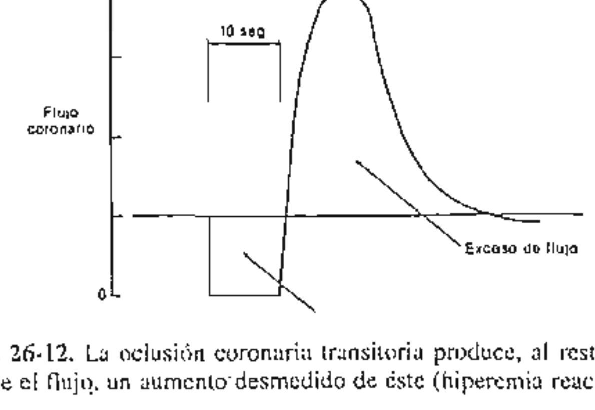


Fig. 26-12. La oclusión coronaria transitoria produce, al restablecerse el flujo, un aumento desmedido de éste (hiperemia reactiva).

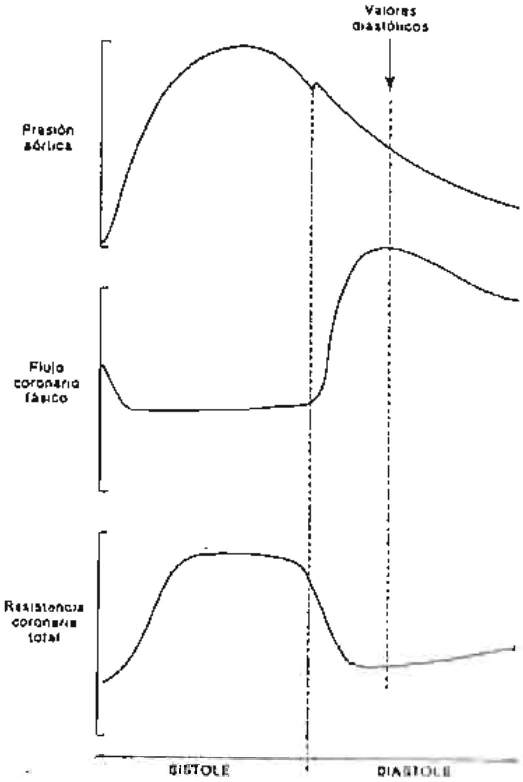


Fig. 26-13. Calculando instantáneamente la relación entre la presión y el flujo (resistencia) se ve que ésta aumenta durante la sístole y disminuye durante la diástole. La flecha indica en qué momento se la mide generalmente (véase fig. 26-8).

La técnica de medición y examen de la distribución del flujo con microesferas consiste en inyectar en el árbol arterial esferas de aproximadamente 10 μm de diámetro que emiten radiactividad gamma, las que quedan atrapadas en los vasos de diámetro igual o inferior a ese tamaño. Así, la radiactividad que posea una unidad de masa de endocardio o de epicardio será proporcional al flujo que recibe. Si una porción determinada de endocardio presenta una radiactividad doble que la de una porción igual de epicardio, cabe inferir que el flujo hacia esa zona duplica al flujo epicárdico. Usando diferentes radioisotopos, se pueden realizar varias inyecciones antes y después de administrar un fármaco o realizar una intervención y comprobar qué efecto tuvieron éstos en el flujo y en su distribución. El hecho de que el flujo en las capas profundas sea superior pese a que los factores mecánicos lo desfavorezcan se puede explicar por la mayor vascularidad de esas capas. En apoyo de esta hipótesis, en un corazón detenido se comprueba que el flujo hacia el endocardio prácticamente duplica al flujo epicárdico. Se ha sugerido también que los vasos que irrigan el subendocardio experimentarían una mayor dilatación "metabólica" (mayor $M\dot{V}_{O_2}$ del endocardio) y, por lo tanto, que la reserva coronaria sería menor (fig. 26-10).

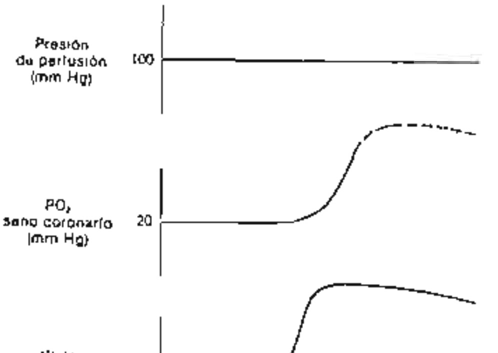


Fig. 26-14. Manteniendo la presión de perfusión coronaria constante, el cese de la actividad mecánica produce aumento del flujo inmediato y elevación de la P_{O_2} por disminución de $M\dot{V}_{O_2}$.

El soporte extravascular es entonces una determinante de la resistencia coronaria total y va a depender de la fuerza con la cual el miocardio comprime las arterias durante la contracción. Esta fuerza es función de la presión intraventricular y del volumen de esa cavidad (ley de Laplace, véase cap. 24) y, como ya dijimos, es mayor en el endocardio. Dado que esa fuerza se ejerce rítmicamente cierta cantidad de veces por minuto, la frecuencia cardíaca pasa a ser una determinante de la resistencia extravascular. El aumento de la frecuencia cardíaca actúa también de manera indirecta sobre la resistencia vascular a través de un mecanismo dominante como es el incremento del $M\dot{V}_{O_2}$, el cual, por medio de la producción de adenosina, dilata las arteriolas y eleva el flujo coronario al disminuir la resistencia vascular coronaria (figs. 26-9 y 26-19). Sin embargo, a frecuencias muy altas el flujo coronario decrece debido a que se reduce el tiempo diastólico total por minuto, fase del ciclo cardíaco en que tiene lugar la mayor parte de él.

Durante muchos años se discutió si esta compresión rítmica de las arterias era favorable o desfavorable para el flujo coronario; en otras palabras, si la compresión actuaba disminuyendo el flujo o si "exprimía" la sangre y facilitaba su pasaje a través del miocardio. La interrelación de los complejos fenómenos que regulan el flujo coronario oscurecía el conocimiento del papel que cada uno de ellos cumplía independientemente. Si se aumenta experimentalmente la frecuencia cardíaca con el objeto de incrementar las compresiones por minuto, el $M\dot{V}_{O_2}$ también se eleva y, por medio del mecanismo de la adenosina, se produce dilatación secundaria de las arteriolas y aumento del flujo coronario (hasta cierto límite). Esto podría malinterpretarse en el sentido de que la compresión favorece el flujo. Si se incrementa la fuerza que comprime las arterias, ya sea elevando la presión o la contractilidad miocárdica, ocurre algo similar: el $M\dot{V}_{O_2}$ asciende y las arteriolas se dilatan. Sin embargo, un experimento definitorio es el que se ilustra en la figura 26-14.

Si un corazón canino es perfundido a través de sus coronarias y se detiene bruscamente la actividad cardíaca por paro o asistolia por fibrilación ventricular provocada experimentalmente, se observa que el flujo coronario aumenta de inmediato. Si la presión de perfusión coronaria no varía, como en este experimento en que se la mantuvo constante,[3] el incremento del flujo denota disminución de la resistencia, la que obedeció a la supresión de la compresión o soporte extravascular. Se puede observar aquí que la P_{O_2} a nivel del seno coronario aumenta debido a que el cese de la actividad mecánica cardíaca reduce el $M\dot{V}_{O_2}$. Este descenso del consumo de O_2 miocárdico (y mayor P_{O_2} miocárdica) hará que decrezca la producción de adenosina; por ende, los vasos reducirán lentamente su calibre, y esto se traducirá en la progresiva disminución del flujo que se observa al cabo de 3 o 4 segundos. Pero antes que se produzca el

---

[3] Las coronarias son perfundidas a presión constante a través de cánulas especiales y desde un reservorio externo.

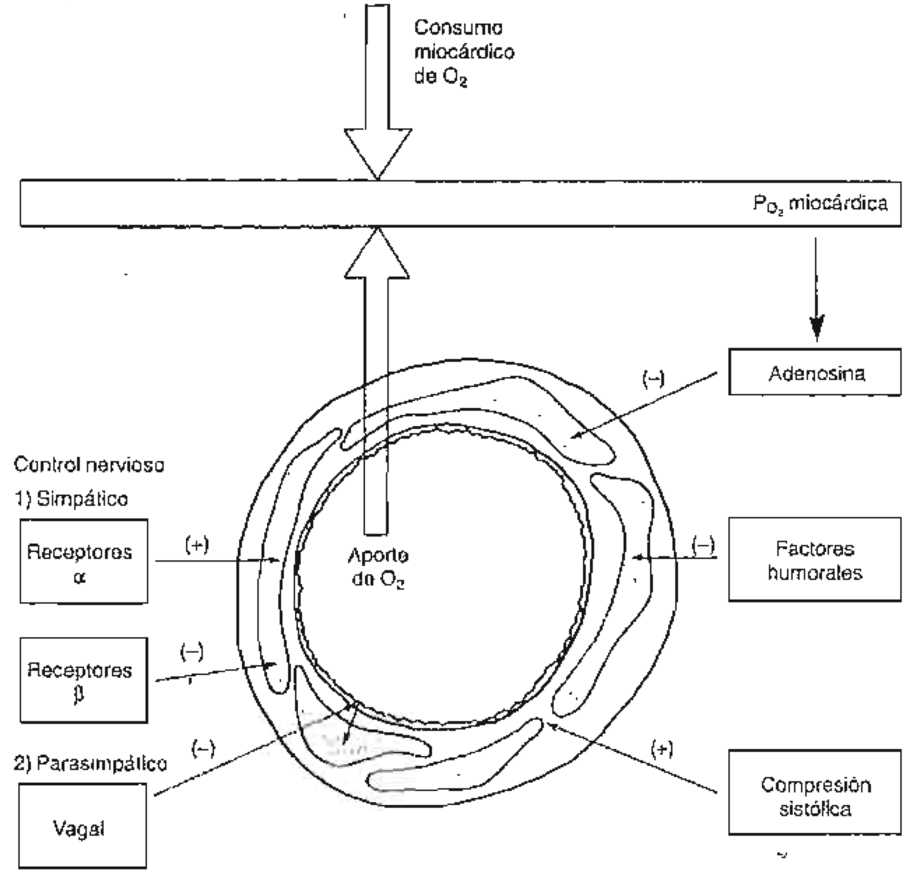


Fig. 26-15. Esquema de los factores que actúan sobre la resistencia coronaria extravascular y vascular. El signo (+) indica aumento de resistencia (vasoconstricción); el signo (–) denota vasodilatación. Nótese que el estímulo vagal se indicó como vasodilatación a partir de la acción del factor de relajación endotelial (véase el texto por posibles diferencias de especie).

ajuste de la resistencia al nuevo M$\dot{V}_{O_2}$ se puede comprobar entonces el efecto desfavorable de la compresión mecánica sobre el flujo coronario.

Resistencia vascular. La resistencia vascular depende principalmente del calibre de los vasos de resistencia, y los factores que la determinan —esquematizados en la figura 26-15— no son muy diferentes de los que actúan en el resto de las arterias. Sin embargo, durante muchos años existió el convencimiento de que las arterias coronarias diferían en cuanto a su comportamiento y en especial en la respuesta a los estímulos simpático y parasimpático. No obstante, hoy día se sabe que la interrelación entre los factores oscurecía los mecanismos en juego, de modo similar a lo expuesto respecto del soporte extravascular. El estímulo simpático, por ejemplo, aumenta la frecuencia cardíaca, la presión aórtica y la contractilidad, factores que, además de actuar sobre el soporte extravascular, incrementan el M$\dot{V}_{O_2}$, disminuyen la P_{O_2} miocárdica y llevan por tanto a una *vasodilatación secundaria* que podría explicarse por la hipótesis de la adenosina.

Un experimento realizado por Berne y Levy ayuda a ilustrar este fenómeno (fig. 26-16). En un corazón canino bajo ciertas condiciones experimentales, se miden el flujo coronario (con un sensor electromagnético colocado alrededor de la coronaria izquierda) y la presión parcial de O_2 (P_{O_2}) en la sangre que drena el corazón a través del seno coronario. Si en estas condiciones estimulamos el simpático o inyectamos noradrenalina (la presión de perfusión coronaria y la frecuencia cardíaca se mantienen constantes), a menudo se observa una disminución inicial del flujo coronario que es seguida de un aumento progresivo. La disminución inicial representa el efecto directo del estímulo simpático sobre el músculo liso coronario (mediado por los receptores α que predominan), que provoca vasoconstricción; el aumento que sigue es la vasodilatación secundaria debida al efecto metabólico (hipótesis de la adenosina): la célula miocárdica, al incrementar su consumo de O_2, disminuye su P_{O_2}, libera adenosina y dilata secundariamente los vasos coronarios. En este experimento, controlando las variables, se observa además la disminución del contenido de O_2 en el seno coronario (la cantidad de O_2 en la sangre arterial es constante), reflejo del aumento del M$\dot{V}_{O_2}$.

Experimentos similares en perros conscientes (sin anestesia), realizados por Vatner y col., muestran que la primera manifestación de la inyección de noradrenalina, calculando la resistencia coronaria sobre la base de la presión y el flujo, es un aumento de la resistencia coronaria, seguido

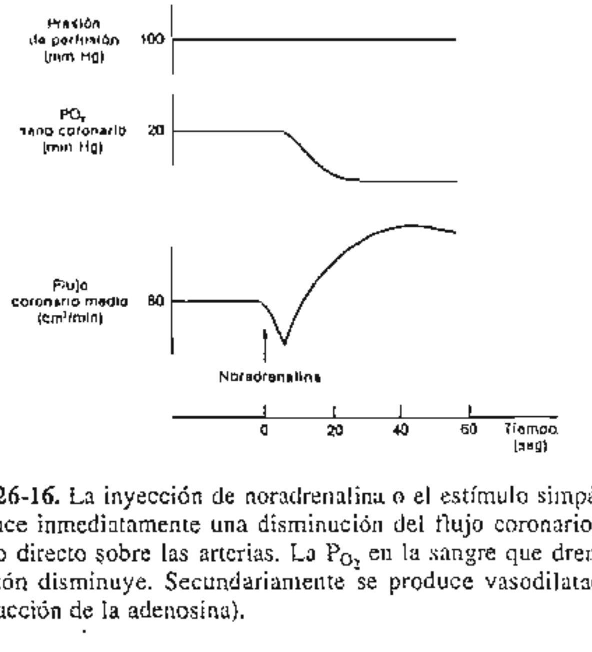


Fig. 26-16. La inyección de noradrenalina o el estímulo simpático produce inmediatamente una disminución del flujo coronario por efecto directo sobre las arterias. La P_{O_2} en la sangre que drena el corazón disminuye. Secundariamente se produce vasodilatación (por acción de la adenosina).

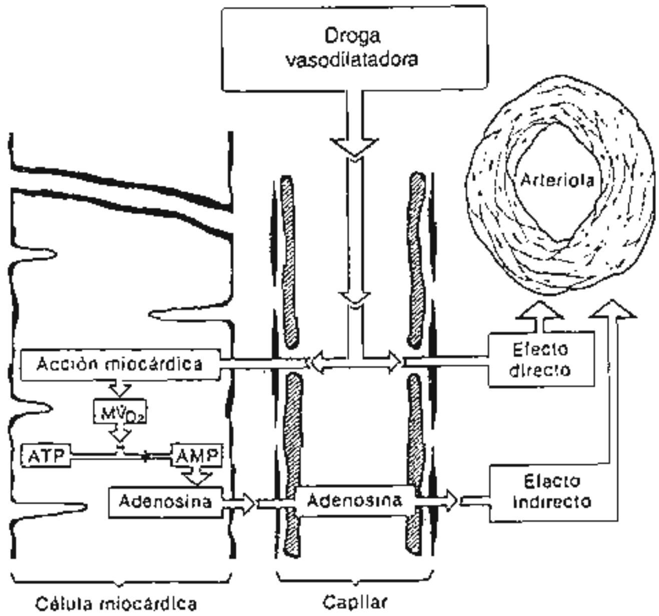


Fig. 26-17. Una droga presuntamente vasodilatadora puede tener un efecto directo sobre las arteriolas. También puede actuar sobre el miocardio, el cual producirá adenosina que dilatará indirectamente las coronarias. Puede poseer asimismo una suma de acciones directas e indirectas.

por la reducción de ésta debida a la vasodilatación metabólica secundaria.

El recurso experimental de medir el contenido de O_2 en la sangre que drena el corazón es de sumo valor para evaluar un aumento del flujo coronario producido por una droga u otra intervención, pues ayuda a reconocer si la vasodilatación coronaria es primaria (acción directa sobre los vasos) o secundaria a un incremento del $M\dot{V}_{O_2}$. En el primer caso, el contenido de O_2 en la sangre venosa aumenta. En el segundo, disminuye o no se modifica apreciablemente. En este último caso se puede sospechar que el aumento del flujo coronario ha sido secundario al incremento del $M\dot{V}_{O_2}$. El análisis del mecanismo íntimo del cambio de flujo es importante no sólo desde el punto de vista académico, sino por su aplicación médica. Cuando se quiere mejorar el aporte sanguíneo de O_2 al miocardio, se emplean vasodilatadores coronarios. De nada sirve usar drogas que lo incrementen secundariamente al elevar el $M\dot{V}_{O_2}$. Se deberán administrar fármacos que actúen directamente sobre la musculatura lisa coronaria.

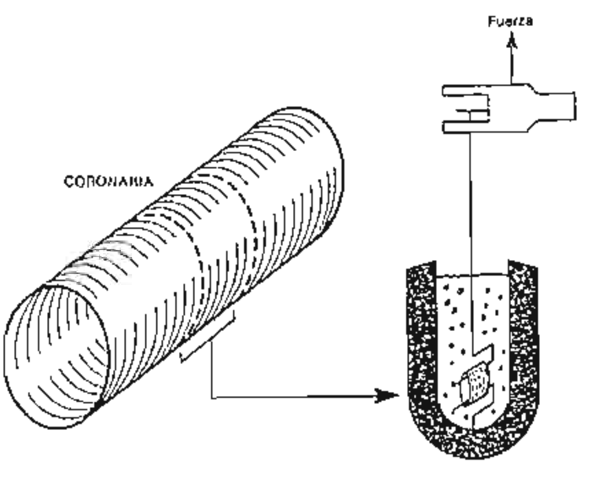


Fig. 26-18. Esquema de una coronaria aislada. Se usa experimentalmente para estudiar los efectos sobre el grado de vasoconstricción o vasodilatación sin influencias miocárdicas.

La figura 26-17 esquematiza dicho principio. Un fármaco vasodilatador que ejerciera un efecto directo sobre el músculo liso arterial provocaría aumento del flujo y, como el $M\dot{V}_{O_2}$ no se incrementa, elevaría el contenido de O_2 en la sangre venosa. La droga podría actuar también sobre el miocardio, elevar el $M\dot{V}_{O_2}$ y, de esta manera, incrementar la producción de adenosina y dilatar en mayor o menor medida los vasos de resistencia. Esta dilatación es secundaria y no se acompaña de incremento del contenido de O_2 en la sangre venosa. Como es obvio, la droga podría tener todas las combinaciones posibles de efectos directos e indirectos, y el flujo coronario resultante dependerá de la suma algebraica de estos factores.

A nivel del miocardio, como hemos visto, el conocimiento de los factores que regulan el flujo coronario se ha complicado a causa de dos acciones interrelacionadas: actividad mecánica y efecto metabólico (adenosina). La figura 26-18 ilustra un recurso experimental destinado a estudiar el efecto de las drogas sobre el tono arterial coronario. Un anillo de arteria coronaria aislada se sumerge en solución de Ringer oxigenada y se mide la fuerza que ejerce al contraerse, la cual tiende a disminuir su luz. Si la fuerza aumenta, ello implica que la droga ensayada en la cámara produce un efecto vasoconstrictor directo. Si la fuerza disminuye, el efecto es vasodilatador directo. De esta manera, el músculo liso coronario de esta arteria de conductancia no difiere mucho del músculo liso de otras arterias de tamaño similar. Estos factores están esquematizados en la figura 26-15. El estímulo simpático o la inyección de noradrenalina contrae las arterias; esta acción es mediada por los receptores α, los cuales predominan tras la excitación simpática. Si se bloquean los receptores α se puede detectar vasodilatación, mediada por los receptores β. El estímulo parasimpático dilata las arterias coronarias siempre y cuando las células endoteliales no estén dañadas. La acidosis las dilata y la alcalosis las contrae.

En experimentos realizados en animales conscientes (no anestesiados) se observa que la inyección de acetilcolina aumenta el flujo, pero si previamente se lesiona el endotelio de las arterias coronarias la misma droga produce vasoconstricción.

El efecto del estímulo simpático sobre el flujo coronario ha sido motivo de controversia por años. Ya hemos señalado por qué razón resultó difícil elucidar esta cuestión. El estímulo simpático aumenta la frecuencia cardíaca, el inotropismo y la presión arterial. Estos factores van a actuar sobre el componente extravascular de la resistencia coronaria (soporte extravascular) y sobre el componente vascular en forma indirecta (por incremento del $M\dot{V}_{O_2}$), a lo cual se suma la acción directa del estímulo sobre los receptores de las células musculares lisas y endoteliales (fig. 26-19). Como el mecanismo dominante es el de la adenosina, el resultado experimental final es el aumento del flujo en las arterias coronarias, y esto se interpretó como un comportamiento diferente de esos vasos frente al estímulo simpático. Sin embargo, los experimentos posteriores de Berne y Levy, y recientemente de Vatner, mostraron que la vasoconstricción precede a la vasodilatación secundaria luego del estímulo simpático. Si se inyecta además una droga de acción estimulante α exclusiva como la metoxamina, se puede detectar la vasoconstricción y la disminución del flu-

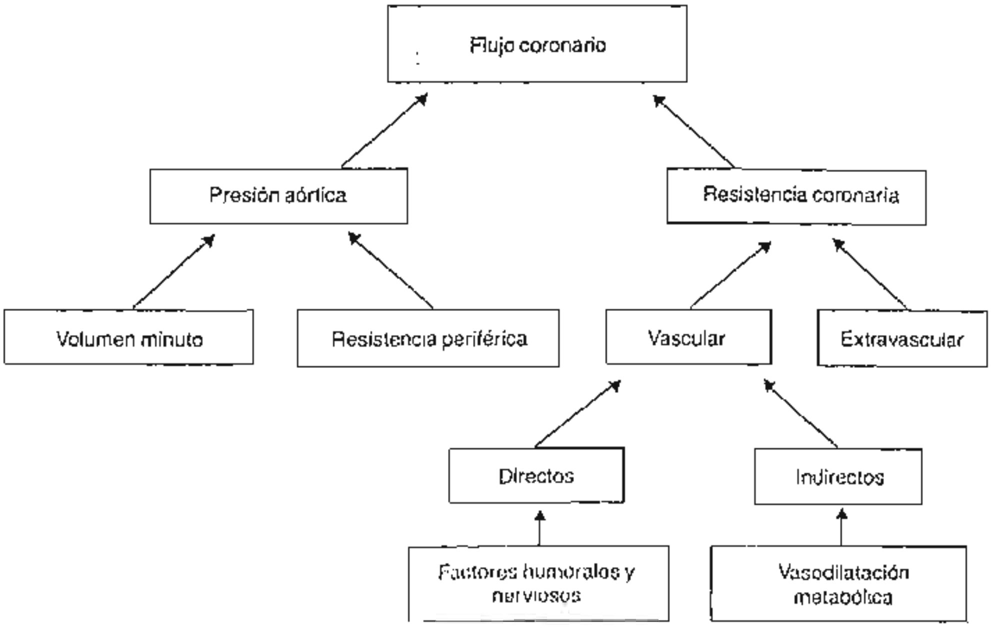


Fig. 26-19. Determinantes del flujo coronario.

jo. Si se bloquean también los receptores β, responsables de los efectos cronotrópico e inotrópico, se observa vasoconstricción coronaria tras el estímulo simpático. A fin de dilucidar esta cuestión se aplicó el experimento esquematizado en la figura 26-18; sin embargo, debemos considerar que en general las arterias usadas en estos experimentos son arterias de conductancia (arterias mayores), cuya contribución a la resistencia coronaria es menor. Podría argüirse —y se lo ha hecho— que el comportamiento de los vasos de resistencia (arteriolas) podría diferir ya que éstos se dilatarían con el estímulo simpático.

El problema que plantea el estímulo parasimpático es mayor. Como lo adelantáramos, el estímulo parasimpático disminuye la frecuencia, la presión arterial y el inotropismo, todos ellos factores que reducen el $M\dot{V}_{O_2}$ y, por ende, provocan disminución del calibre vascular en forma indirecta. Sin embargo, en animales de experimentación se comprobó, en forma similar aunque opuesta a lo que ocurre con el estímulo simpático, que el estímulo parasimpático dilata las arterias. En el experimento *in vitro* esquematizado en la figura 26-18, la acetilcolina contrae las arterias si el endotelio está dañado y las relaja si está intacto. Adicionalmente, existen diferencias aún no aclaradas entre especies, y Ginsburg y colaboradores han presentado pruebas de que las arterias coronarias humanas se contraen frente a estímulos parasimpáticos aunque el endotelio esté intacto. Esto se suma a un comportamiento similar (contracción de arterias por drogas colinérgicas) descrito por Sakai y por Cohen y colaboradores en primates.

CONSUMO MIOCARDICO DE OXIGENO ($M\dot{V}_{O_2}$)

El corazón, como vimos, recibe una cantidad de sangre por minuto, su flujo coronario. Esta sangre le aporta oxígeno y las sustancias que utilizará en su metabolismo.

La gran actividad mecánica que realiza el miocardio hace que sea un tejido rico en mitocondrias y que el O_2 en su sangre venosa sea muy bajo (elevada extracción de O_2). La tabla 26-1 muestra las sustancias que el miocardio utiliza en su metabolismo energético y cómo contribuyen al $M\dot{V}_{O_2}$.

Desde principios del siglo XX, diferentes investigadores se interesaron en el estudio del $M\dot{V}_{O_2}$ debido al esfuerzo energético a que está sometido este órgano. Evans y Matsuoka, trabajando con el preparado corazón-pulmón de Starling (véase cap. 24 [fig. 24-14]) modificaron el trabajo cardíaco externo[4] y analizaron los cambios que se producían en el $M\dot{V}_{O_2}$. Estos investigadores llamaron la atención sobre el hecho de que el aumento del trabajo cardíaco secundario al incremento de la presión aórtica se acompañaba de un aumento proporcional del $M\dot{V}_{O_2}$. Sin embargo, el incremento del $M\dot{V}_{O_2}$ era comparativamente menor cuando el aumento del trabajo cardíaco era generado por un incremento del volumen sistólico (véase fig. 26-23).

Si llamamos *eficiencia* a la relación entre trabajo cardíaco externo y $M\dot{V}_{O_2}$ (la podemos expresar por minuto o por latido), vemos así que la eficiencia aumenta al incrementar el trabajo cardíaco externo por mayor volumen minuto y disminuye si incrementamos el trabajo cardíaco externo por elevaciones de la presión aórtica. El trabajo por presión cuesta más O_2 que el trabajo por volumen. Esto nos revela entonces que el trabajo cardíaco externo no es una buena medida del O_2 consumido por el miocardio.

Investigaciones posteriores llevaron a delimitar con mayor precisión las determinantes del $M\dot{V}_{O_2}$, las cuales revisten importancia médica práctica. Una limitación en la provisión de O_2 al miocardio puede producir un "desequilibrio" (fig. 26-20) que origine una isquemia miocárdica. Al actuar farmacológicamente sobre las determinantes del $M\dot{V}_{O_2}$, disminuyéndolas, se puede restablecer el equilibrio y suprimir la isquemia.

---

[4] Recordemos que trabajo cardíaco externo en un latido es igual a volumen sistólico × presión aórtica media; la energía cinética (aproximadamente 5%) puede despreciarse.

Tabla 26-1. Sustratos utilizados por el miocardio (porcentaje de cada uno de ellos en el $M\dot{V}_{O_2}$)

Acidos grasos	67%
Glucosa	18%
Lactato	16%
Aminoácidos	6%
Cuerpos cetónicos	4%

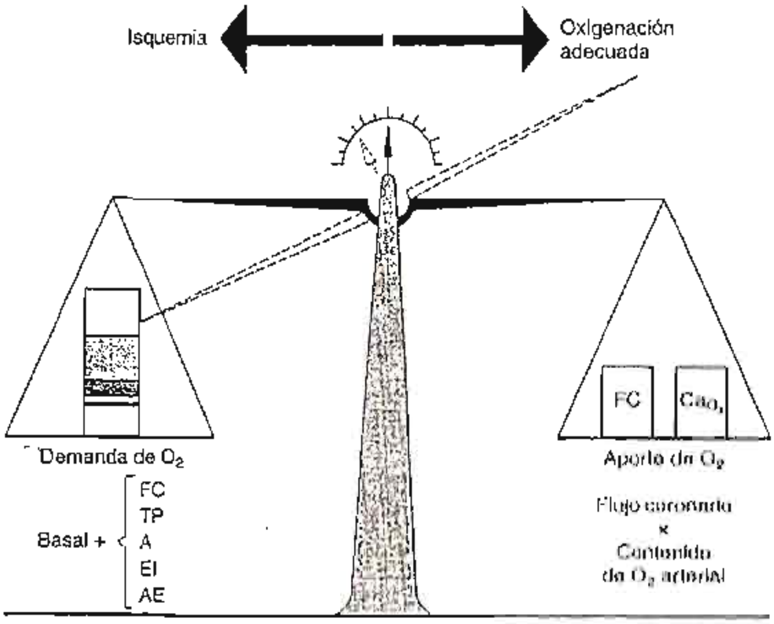


Fig. 26-20. El miocardio recibe un aporte de O_2 igual al contenido de éste en la sangre arterial multiplicado por el flujo coronario, el cual se equilibra con el consumo miocárdico de O_2 ($M\dot{V}_{O_2}$). El consumo está compuesto por un consumo basal, al que se le suman el ocasionado por la frecuencia cardíaca (*FC*), la tensión parietal (*TP*), el acortamiento (*A*), el inotropismo (*EI*) y la activación (*AE*). Los dos primeros son los más importantes. El último es despreciable.

Determinantes del $M\dot{V}_{O_2}$

Existen determinantes del $M\dot{V}_{O_2}$ menores y mayores, que en gran parte guardan relación con la actividad mecánica del miocardio. Sin embargo, de no existir actividad contráctil alguna, el miocardio consume cierta cantidad de O_2 destinada a los procesos celulares basales, tales como el de mantener la asimetría iónica necesaria para la vida. Comúnmente se estima que este consumo basal de O_2 representa un 20% del total (fig. 26-21). Sin embargo, este consumo basal, que es de alrededor de 2 ml/min/100 g de miocardio, asumirá un porcentaje diferente respecto del total según la actividad mecánica miocárdica. En condiciones de reposo (aunque con desarrollo de tensión), en las cuales el $M\dot{V}_{O_2}$ es de unos 10 ml/min/100 g de miocardio, será del 20%, pero en caso de incremento del $M\dot{V}_{O_2}$ a 20 o 30 ml/min/100 g de miocardio pasará a constituir un porcentaje menor del total.

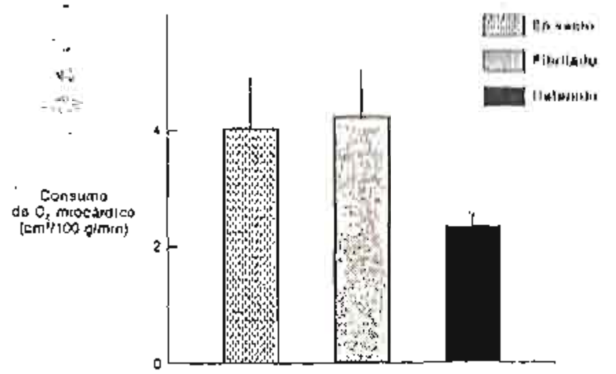


Fig. 26-21. $M\dot{V}_{O_2}$ en corazones que laten en vacío (sin desarrollar tensión), fibrilados y sin actividad mecánica. Nótese que sin actividad mecánica el $M\dot{V}_{O_2}$ es de aproximadamente 2 ml O_2/min/100 g de corazón. Si se desarrolla tensión, será de aproximadamente 10 ml/min/100 g.

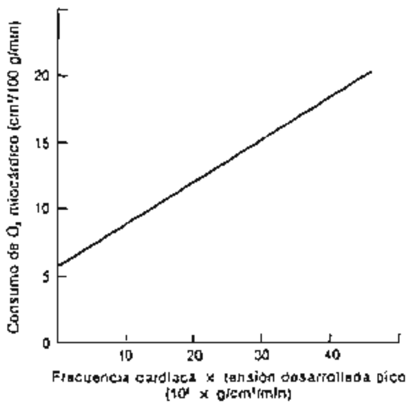


Fig. 26-22. Correlación entre la tensión miocárdica y el $M\dot{V}_{O_2}$. (Modificada de McDonald, J. R.; Taylor, R. R. y Cingolani, H. E. Am. J. Physiol. 211 (3):667-673, 1966.)

Se ha tratado de elucidar si, independientemente del $M\dot{V}_{O_2}$ basal, el miocardio consume oxígeno en su proceso de activación eléctrica. En experimentos en los cuales se produjo el desacoplamiento excitocontráctil luego de quelar el ion Ca^{2+} y se registró actividad eléctrica sin actividad mecánica, se comprobó que el costo de O_2 producido por la actividad eléctrica es muy pequeño. Sin embargo, se desconoce cuál es el costo en O_2 del funcionamiento de la bomba de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático.

Tensión parietal miocárdica. La tensión parietal miocárdica (véase cap. 24 [fig. 24-9]), o poscarga, es la principal determinante del $M\dot{V}_{O_2}$. Como ya lo establecimos, según la ley de Laplace, $T = (P \times r)/2h$, donde T es la tensión o estrés (g/mm²); P la presión, r el radio de la cavidad y h el espesor de la pared.

La figura 26-22 muestra la correlación entre tensión o estrés parietal y $M\dot{V}_{O_2}$. La figura 26-23 ilustra cómo los incrementos del trabajo cardíaco externo generados por mayor volumen elevan menos el $M\dot{V}_{O_2}$ que aquellos producidos por presión.

Dado que la tensión parietal es la principal determinante del $M\dot{V}_{O_2}$, y puesto que es función directa de la presión, no es de extrañar que muchos índices del $M\dot{V}_{O_2}$ que contemplan la presión arterial tengan una buena correlación con el $M\dot{V}_{O_2}$. Un índice muy difundido es el índice tensión-tiempo de Sarnoff, esquematizado en la figura 26-26. En realidad no es una medida de la tensión, sino un índice de este parámetro, pero se correlaciona bien con el $M\dot{V}_{O_2}$ porque considera la presión y la duración de la eyección, y ésta aumenta ligeramente al aumentar el volumen sistólico.

Otro índice muy usado es el de Katz, que considera la presión sistólica y la frecuencia cardíaca ($M\dot{V}_{O_2}$ = FC × PA sistólica). El lector deberá recordar que, según la ley de Laplace, los aumentos de la presión producen elevaciones proporcionales de la tensión. Sin embargo, los aumentos del volumen incrementan el radio en una proporción mucho menor. Esto hace que al duplicar la presión la tensión se duplique, pero que al aumentar el volumen al doble, el radio, y por ende la tensión, se incremente sólo en un 25% aproximadamente. Esto lleva a que toda ecuación destinada a estimar el $M\dot{V}_{O_2}$ que considere la presión y la frecuencia cardíaca lo haga razonablemente bien, y que su valor predictivo sea aún mayor si en ella se tiene en cuenta, aunque con menor peso, el volumen de la cavidad.

Frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca es, junto con la tensión parietal miocárdica, una de las principales determinantes del $M\dot{V}_{O_2}$. Al mencionar la ecuación propuesta por L. N. Katz, ya vimos que el producto de la presión sistólica por la frecuencia cardíaca es un índice del $M\dot{V}_{O_2}$. Esto significa que el $M\dot{V}_{O_2}$ cambia en forma proporcional a la variación de la frecuencia cardíaca. Duplicar la frecuencia cardíaca supone aumentar aproximadamente al doble el $M\dot{V}_{O_2}$. Esto es sólo aproximado, pues hay que considerar la existencia de un consumo basal y el hecho de que la frecuencia cardíaca conlleva, por efecto Bowditch, un aumento del inotropismo. La figura 26-24 ilustra el efecto de la frecuencia cardíaca sobre el $M\dot{V}_{O_2}$.

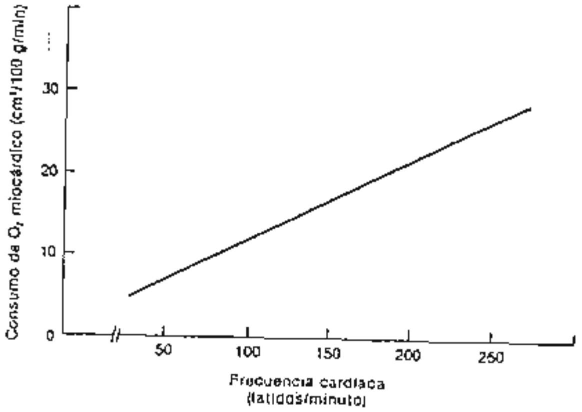


Fig. 26-24. Relación entre la frecuencia cardíaca y el $M\dot{V}_{O_2}$.

Volumen sistólico (acortamiento). Durante cada eyección el ventrículo, al acortarse, expulsa una determinada cantidad de sangre. Este parámetro es uno de los componentes del trabajo cardíaco externo. Ya mencionamos que Evans y Matsuoka demostraron que su aumento implicaba menor costo de oxígeno que incrementos similares de la presión.

Al elevarse el volumen ventricular por el mecanismo de Frank-Starling y a la vez incrementarse el grado de acortamiento y por ende el volumen sistólico (volumen eyectado), tienen lugar dos modificaciones: 1) un incremento del radio de la cavidad que, de acuerdo con la ley de Laplace, entraña aumento de la tensión parietal, y 2) un aumento del acortamiento. El primer factor actúa elevando el $M\dot{V}_{O_2}$ en la medida en que se incrementa el radio y por ende la poscarga (recordemos que es necesario aumentar al doble el volumen para incrementar el radio en un 25%), fenómeno ya analizado al estudiar el efecto de la tensión parietal (poscarga). El segundo, más difícil de investigar, también participa en el $M\dot{V}_{O_2}$, según se ha comprobado. La figura 26-25 ilustra cómo, a iguales niveles de tensión parietal, los corazones con mayor volumen sistólico (mayor acortamiento) presentan un $M\dot{V}_{O_2}$ ligeramente superior. El mecanismo de Frank-Starling produce entonces incremento del $M\dot{V}_{O_2}$ por dos mecanismos: 1) de acuerdo con la Ley de Laplace, al aumentar la tensión en forma directamente proporcional a la raíz cúbica del volumen, y 2) por aumento del acortamiento. Sin embargo, ni aun la combinación de ambos mecanismos alcanza a superar el costo de O_2 producido por incrementos significativos de la tensión parietal (poscarga) o de la frecuencia cardíaca. Esto se debe a que los aumentos del volumen de la cámara al doble sólo elevan la poscarga en aproximadamente un 23%. Si a esto se le agrega el pequeño costo de O_2 producido por el incremento del acortamiento, veremos que estas dos determinantes no superan los aumentos de $M\dot{V}_{O_2}$ producidos por ascensos de la poscarga o de la frecuencia de apenas 30%.

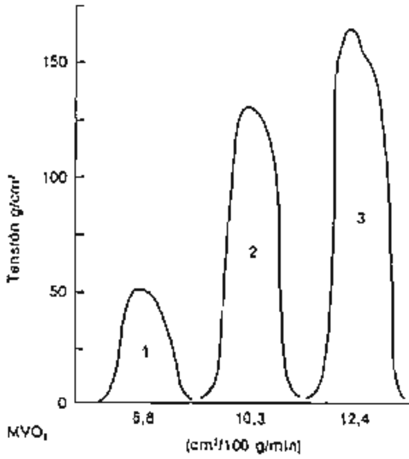


Fig. 26-23. De *1* a *2*, la tensión transmural se incrementa al aumentar la presión aórtica media de 50 a 115 mm Hg y sin que se modifique el VS. De *2* a *3* la presión aórtica se mantuvo constante y se duplicó el VS. Nótese que el $M\dot{V}_{O_2}$ se correlaciona con la tensión. (Modificada de McDonald, J. R.; Taylor, R. R. y Cingolani, H. E. Am. J. Physiol. 211 (3):667-673, 1966.)

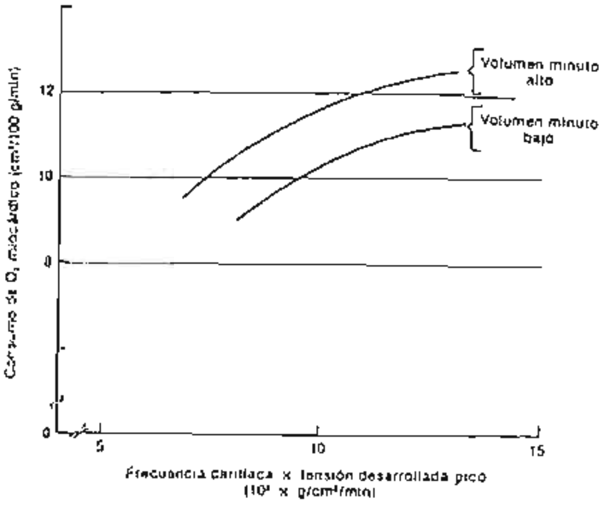


Fig. 26-25. Efecto del volumen sistólico sobre el $M\dot{V}_{O_2}$. Para una tensión parietal dada el $M\dot{V}_{O_2}$ es ligeramente superior cuando el VS es mayor. (Modificada de Taylor, R. R.; Cingolani, H. E. y McDonald, J. R. Am. J. Physiol. 211 (3):674-680, 1966.)

Inotropismo. Si los factores ya mencionados (tensión parietal, frecuencia cardíaca y acortamiento) permanecen constantes y se modifica el estado inotrópico, el $M\dot{V}_{O_2}$ se altera. Los agentes inotrópicos positivos, como el calcio, la

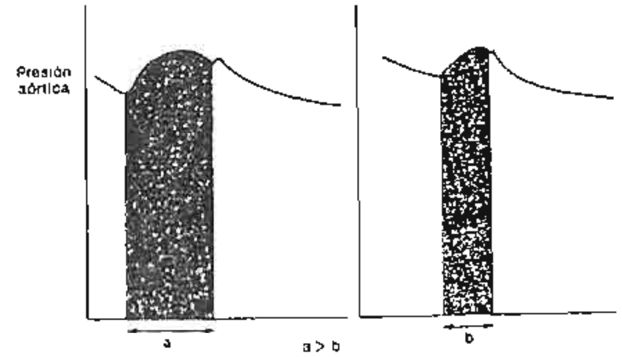


Fig. 26-26. El índice-tensión tiempo puede disminuir y el $M\dot{V}_{O_2}$ aumentar tras un efecto inotrópico positivo; a pesar de igual presión media y frecuencia cardíaca, la disminución de la duración de la eyección que acompaña al efecto inotrópico positivo disminuye el área (desciende el ITT), pero el $M\dot{V}_{O_2}$ aumenta.

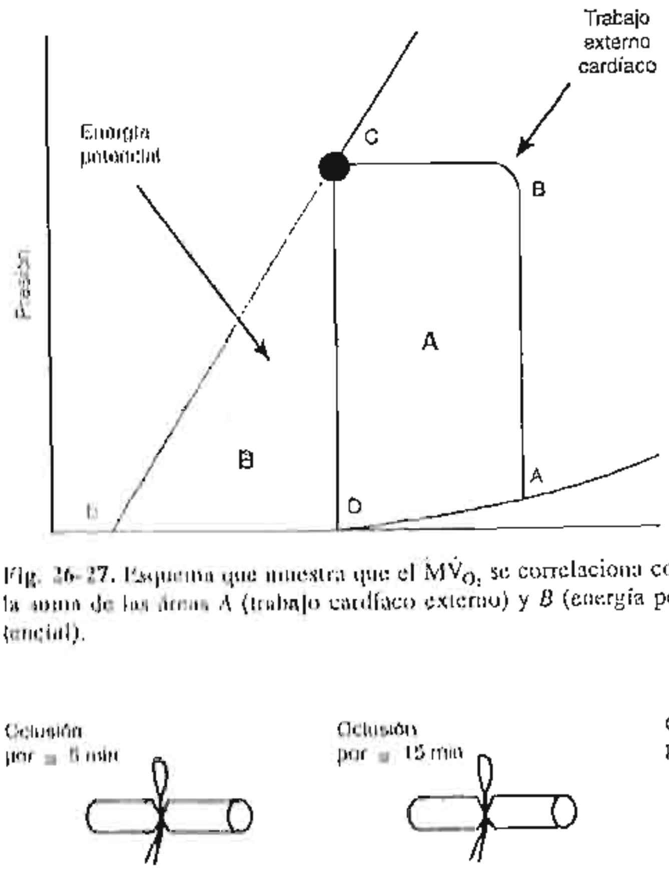


Fig. 26-27. Esquema que muestra que el $M\dot{V}_{O_2}$ se correlaciona con la suma de las áreas *A* (trabajo cardíaco externo) y *B* (energía potencial).

noradrenalina o la digital, producen aumento del $M\dot{V}_{O_2}$ aunque no se alteren la tensión parietal, el acortamiento ni la frecuencia cardíaca. A la inversa, los agentes inotrópicos negativos, como el pentobarbital o el propranolol, disminuyen el $M\dot{V}_{O_2}$.

Esto determina que puedan existir cambios en el $M\dot{V}_{O_2}$ aunque índices como el de Katz o el de Sarnoff (que no consideran el inotropismo) no se modifiquen. Aun el índice tensión-tiempo puede disminuir y el $M\dot{V}_{O_2}$ aumentar tras la administración de catecolaminas. La figura 26-26 ilustra este efecto.

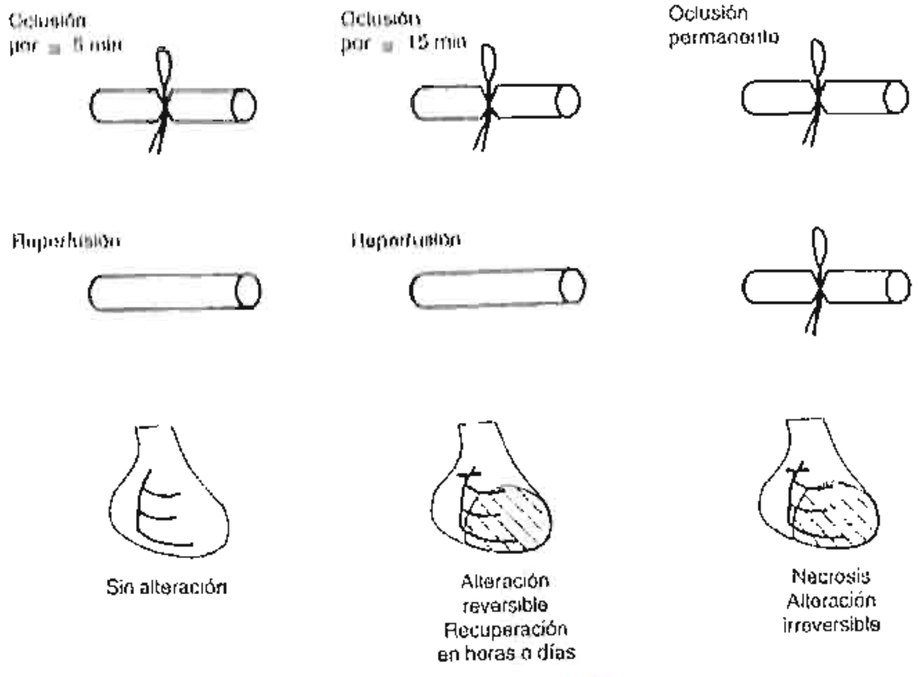
El mecanismo íntimo del incremento del $M\dot{V}_{O_2}$ por el inotropismo no se conoce. El aumento de la velocidad de contracción o de la energía usada por el retículo sarcoplasmático podrían contribuir a este costo energético.

El costo en O_2 de la relajación miocárdica no se ha estudiado extensamente, pero se ha sugerido que el 85% del $M\dot{V}_{O_2}$ de una contracción total ya ha sido alcanzado cuando ésta llega al pico de la presión intraventricular, es decir, antes de haber comenzado la relajación.

Recientemente, Suga propuso un índice que se correlaciona con el $M\dot{V}_{O_2}$ y que resulta de la suma de dos áreas (fig. 26-27), una que encierra el bucle del trabajo cardíaco externo (véase cap. 24 [fig. 24-4]) y otra que encierra la energía usada para estirar elementos elásticos (que conceptualmente equivaldría a graficar el hecho de que durante el período isovolumétrico sistólico se genera presión sin acortamiento del músculo, pero éste se contrae y los elementos contráctiles estiran a los elementos elásticos).

Síndromes isquémicos

Ya mencionamos que un desequilibrio entre el aporte y el consumo miocárdico de O_2 genera isquemia (fig. 26-20). La interrupción del flujo (o un aumento desproporcionado de la demanda en relación al aporte) por períodos relativamente breves (aproximadamente 5 minutos hasta que se produzca la reperfusión) no altera la función contráctil. Una interrupción por tiempo indeterminado acarrea, en cambio, la muerte definitiva o la necrosis con pérdida de la función contráctil.



▨ Alteración contráctil

Fig. 26-28. Esquema de los síndromes isquémicos. La oclusión por períodos breves puede no ocasionar alteración contráctil. Si la oclusión es permanente produce alteración irreversible (necrosis). Oclusiones intermedias pueden provocar "atontamiento".

Entre estos dos extremos, por ejemplo, en caso de interrupciones de aproximadamente 15 minunos, existe la posibilidad de que sobrevenga una disminución de la actividad contráctil que persiste por horas o días luego de restablecido el flujo coronario. Esto se denomina *corazón atontado*. La figura 26-28 esquematiza estos síndromes.

Recientemente se ha señalado que una isquemia transitoria podría proteger al miocardio de una isquemia posterior más prolongada. Este fenómeno recibe el nombre de *precondicionamiento isquémico*. Esta protección dura alrededor de dos horas y luego desaparece (primera ventana), para luego volver a presentarse aproximadamente a las 24 horas y persistir por 72 horas más. El mecanismo protector es endógeno, propio del miocito, y parece involucrar la liberación de adenosina, la activación de la proteína-cinasa C (PKC) y la apertura de canales de K^+ dependientes de ATP.

BIBLIOGRAFIA

Amiel, M.; Maseri, A.; Petitier, H.; Vasile, N.: Coronary Artery Diseases. Diagnosis and Therapeutic Imaging Approaches. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1984.

Berne, R.M.: The Coronary Circulation. In Langer, G. A. and Brady, A. J. (eds.): The Mammalian Myocardium. John Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1974, pp. 251-281.

Boerth, R.; Covell, J.; Pool, P.; Ross, J. Jr.: Increased myocardial O_2 consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs. Circ. Res. 24:725, 1969.

Favaloro, R. G.: Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1970.

Feigl, E. O.: Coronary physiology. Physiol. Rev. 63 (1):1-205, 1983.

Feigl, E. O.; Buffington, C. W.; Nathan, H. J.: Adrenergic coronary vasoconstriction during myocardial underperfusion. Circulation 75 (Suppl. I):I1-I5, 1987.

Gibbs, C. L.; Chapman, J. B.: Cardiac heart production. Ann. Rev. Physiol. 41:507-519, 1979.

Ginsburg, R.; Bristow, M. R.; Davis, K.; Dibiase, A.; Billingham, M. E.: Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. Circulation 69:430-440, 1984.

Graham, T. P. Jr.; Covell, J. W.; Sonnenblick, E. H.; Ross, J. Jr.; Braunwald, E.: Control of myocardial oxygen consumption: relative influence of contractile state and tension development. J. Clin. Invest. 47:375-385, 1968.

Grattan, M. T.; Hanley, F. L.; Stevens, M. B.; Hoffman, J. I. E.: Transmural coronary flow reserve patterns in dogs. Am. J. Physiol. 250 (Heart Circ. Physiol. 19):H276-H283, 1986.

Hoffman, J. I. E.: A critical view of coronary reserve. Circulation 75 (Suppl. I):I6-I11, 1987.

Hutchins, G. M.; Moore, G. W.; Hatton, E. V.: Arterial venous relationships in the human left ventricular myocardium: anatomic basis for countercurrent regulation of blood flow. Circulation 74 (6):1195-1202, 1986.

Keef, K. D.; Ross, G.: Rhythmic coronary arterial contractions: changes with time and membrane potential. Am. J. Physiol. 250 (Heart Circ. Physiol. 19):H524-H529, 1986

Klocke, F. J.; Ellis, A. K.: Control of coronary blood flow. Ann. Rev. Med. 31:489-508, 1980.

Kroll, K.; Feigl, E. O.: Adenosine is unimportant in controlling coronary blood flow in unstressed dog hearts. Am. J. Physiol. 249 (Heart Circ. Physiol. 18):H1176-H1187, 1985.

McKenzie, J. E.; Steffen, R. P.; Haddy, F. J.: Relationships between adenosine and coronary resistance in conscious exercising dogs. Am. J. Physiol. 242 (Heart Circ. Physiol. 11):H24-H29, 1982.

Nagata, Y.; Araki, H.; Tomoike, H.; Nakamura, M.: Vasoconstrictor agents correlatively alter diameter and tension development in isolated pig coronary arteries. Basic Res. Cardiol. 80:210-217, 1985.

Sakai, K.: Vasoconstriction produced by intracoronary cholinomimetic drugs in isolated donor-perfused hearts of rhesus monkeys: comparison with pig, dog, and rabbit hearts. J. Cardiovasc. Pharmacol. 3:500-509, 1981.

Schaper, W.: Heterogeneity in the coronary circulation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7 (Suppl.3):S31-S35, 1985.

Suga, H.: Ventricular energetics. Physiol. Rev. 70:247, 1990.

Taira, N.; Satoh, K.; Maruyama, M.; Yamashita, S.: Sustained coronary constriction and its antagonism by calcium-blocking agents in monkeys and baboons. Circ. Res. 52 (Suppl.I):I40-I46, 1983.

Willerson, J. T.; Hillis, L. D.; Buja, L. M.: Ischemic Heart Disease. Clinical and Pathophysiological Aspects. Raven Press, New York, 1982.

Yellon, D. M.; Baxter, G.; García-Dorado, D.; Heusch, G.; Sumeray, M. S.: Ischaemic preconditioning: present position and future directions. Cardiovasc. Res. 37:21-33, 1998.

Young, M. A.; Vatner, S. F.: Regulation of large coronary arteries. Circ. Res. 59:579-596, 1986.

27 Registros gráficos externos de la actividad mecánica cardíaca

Eduardo Escudero

www.el12cirujano.blogspot.com

La actividad mecánica del corazón genera movimientos vibratorios en las diferentes estructuras cardíacas que se propagan hacia la superficie torácica. Algunas de esas vibraciones son identificadas por el oído humano, como se puede observar en la figura 27-1, y constituyen los ruidos cardíacos. Los movimientos vibratorios de menor frecuencia, detectados por la visualización o la palpación de expansiones y retracciones en determinadas regiones de la superficie, configuran los diferentes pulsos. A su vez, el advenimiento de nuevas técnicas, como la utilización de los ultrasonidos, ha permitido obtener en forma incruenta una información importante que contribuye a mejorar el conocimiento de los diferentes aspectos de la actividad mecánica del corazón.

RUIDOS CARDIACOS

Como se señaló anteriormente, los ruidos cardíacos son los fenómenos vibratorios resultantes de la actividad mecánica del corazón que pueden ser identificados por el oído humano.

En toda la superficie torácica próxima al corazón se auscultan dos ruidos cardíacos, definidos como primero (1°) y segundo (2°) ruido. Estos coinciden con el comienzo y el final de la sístole ventricular, respectivamente, y brindan una idea secuencial de los fenómenos que ocurren durante el ciclo cardíaco. Con menor frecuencia se pueden auscultar otros dos ruidos que se reconocen como tercero (3°) y cuarto (4°).

Génesis de los ruidos cardíacos

Primer ruido cardíaco. El primer ruido cardíaco se produce por movimientos vibratorios generados en las válvulas auriculoventriculares (mitral y tricúspide) y en las estructuras próximas a ellas. Las vibraciones tienen lugar en el momento del cierre valvular y coinciden con el comienzo de la contracción ventricular o sístole ventricular.

En este ruido predominan vibraciones de baja frecuencia que le confieren una característica auditiva grave, comparable al sonido que se produce al pronunciar la palabra "dum".

La zona donde se ausculta mejor y se obtiene el mejor registro gráfico del primer ruido es la región próxima a la punta del corazón y el área correspondiente a la base del esternón, debido a la proximidad a la superficie torácica de las estructuras que lo generan.

El registro gráfico de ese ruido (intensidad de la frecuen-

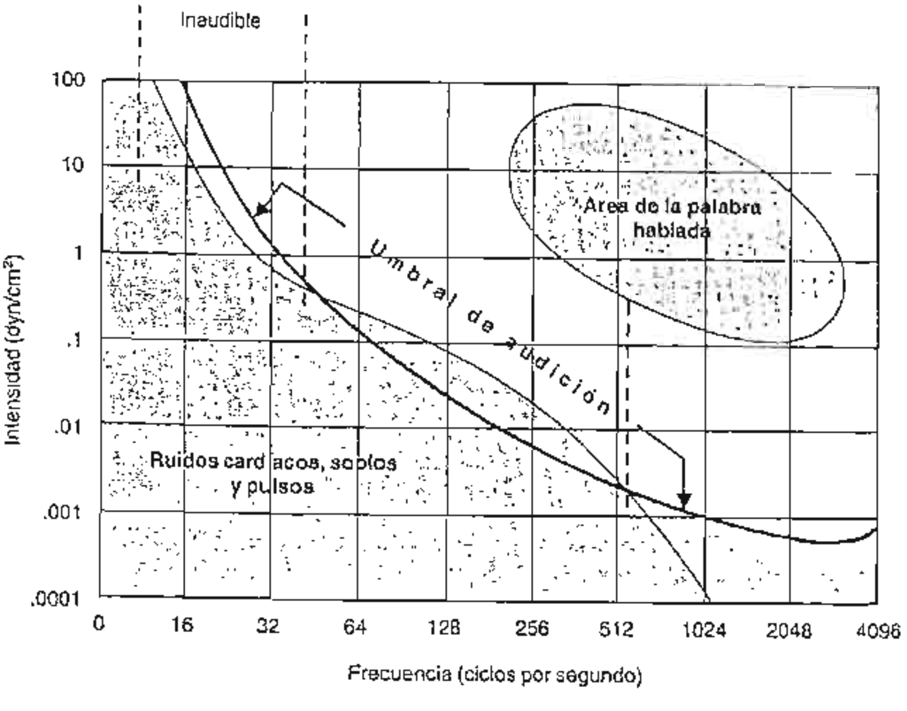
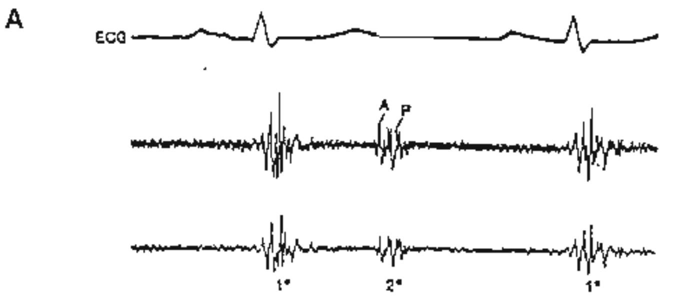


Fig. 27-1. Umbral de audibilidad del oído humano. El gráfico muestra la correlación entre la frecuencia de vibración de un sonido en ciclos por segundo (*abscisas*) y su intensidad en unidades de fuerza por superficie (*ordenadas*). La percepción de los sonidos por el oído humano, en relación con su frecuencia e intensidad, tiene un umbral que se señala en la figura. Se grafica el área de la palabra hablada y la correspondiente a los movimientos vibratorios generados por la actividad cardíaca. Se puede ver la limitada porción del espectro vibratorio del corazón que se encuentra por encima de ese umbral (dentro del área de audición).



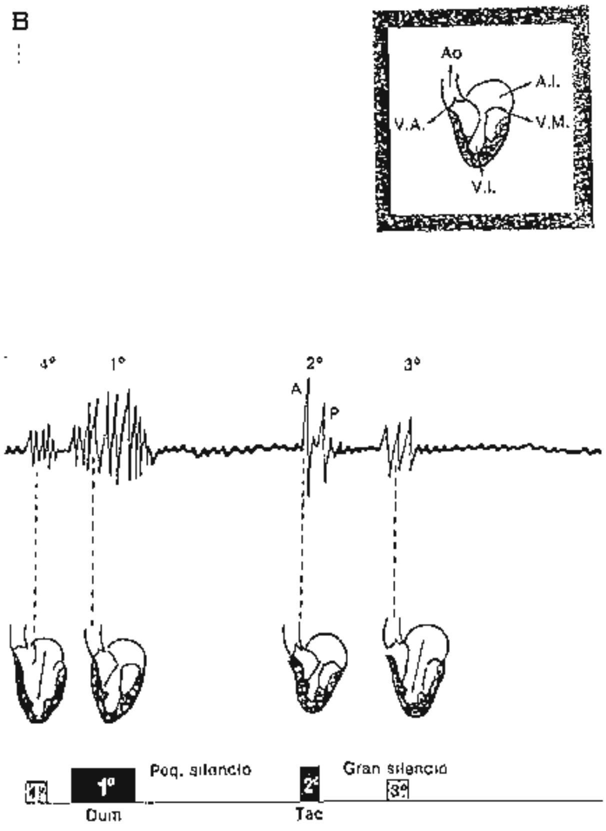


Fig. 27-2. Registro gráfico de los ruidos cardíacos. *A*. Se observa un registro fonocardiográfico tomado en un paciente simultáneamente con un electrocardiograma. El micrófono fue ubicado en el área ventricular izquierda próximo a la punta del corazón. Las señales registradas con un solo micrófono fueron filtradas de diferente forma para su graficación en dos canales (en el canal superior se utilizaron filtros que permitieron registrar movimientos vibratorios de mayor frecuencia). Se aprecian las vibraciones correspondientes al primero (*1°*) y segundo (*2°*) ruido. *B*. En la parte superior se muestra un esquema del registro fonocardiográfico. En la porción media, una representación del ventrículo izquierdo, la aorta y la aurícula izquierda que señala cómo se encuentran las distintas estructuras en el momento de producción de los ruidos. En la parte inferior se esquematiza su auscultación y la ubicación de los silencios. *Ao*, aorta; *AI*, aurícula izquierda; *VI*, ventrículo izquierdo; *VA*, válvula aórtica; *VM*, válvula mitral; *A*, componente aórtico del segundo ruido; *P*, componente pulmonar del segundo ruido; *3°*, tercer ruido; *4°*, cuarto ruido.

cia vibratoria en función del tiempo), conocido como fonocardiograma, muestra un grupo central de vibraciones de intensidad moderada con frecuencia vibratoria de 120 a 142 ciclos por segundo (cps), precedido y seguido por movimientos vibratorios menos intensos y de frecuencias menores (entre 30 y 100 cps), rasgos que pueden ser analizados en la figura 27-2.

El primer ruido cardíaco coincide con el comienzo de la sístole ventricular; tiene una duración de 0,10 a 0,12 seg y ocupa el período isovolumétrico sistólico y la porción inicial de la eyección.

Segundo ruido cardíaco. Al cerrase las válvulas aórtica y pulmonar se generan movimientos vibratorios en ellas y en las paredes de los grandes vasos que determinan la producción del 2° ruido. La conformación anatómica de esas estructuras le da al segundo ruido características auditivas diferentes: es más breve (0,07 a 0,10 seg) y de tonalidad más aguda (frecuencia vibratoria entre 150 y 170 cps) que el primer ruido, y semeja al sonido producido al pronunciar la palabra "tac".

Por razones de proximidad topográfica, y si bien se lo puede identificar en toda la región anterior del tórax, el sitio donde se lo ausculta y registra mejor es a nivel del segundo espacio intercostal, tanto a la izquierda del esternón (se identifica mejor el componente pulmonar del segundo ruido) como a la derecha (se identifica mejor el componente aórtico).

El registro gráfico del segundo ruido (fig. 27-2) muestra dos grupos de vibraciones de frecuencia e intensidad mayores que las correspondientes al primer ruido. El primer grupo se genera a consecuencia del cierre de la válvula aórtica y el segundo al de la válvula pulmonar.

La producción del segundo ruido indica el fin de la sístole ventricular y el comienzo de la diástole.

Tercer ruido cardíaco. El tercer ruido cardíaco es auscultado en casi todos los niños y adolescentes sin enfermedad cardíaca; su prevalencia auscultatoria es menor a medida que aumenta la edad en individuos sanos (23% en una población de ambos sexos entre 36 y 37 años de edad). Su presencia en adultos mayores de 40 años obliga a descartar enfermedad cardíaca.

La producción de este ruido está directamente vinculada a las vibraciones de la pared ventricular durante el llenado ventricular rápido. El ingreso de un volumen significativo de sangre en la porción inicial de la diástole y su brusca desaceleración posterior se consideran los principales responsables de esas vibraciones. Si bien este comportamiento se produce en ambos ventrículos, izquierdo y derecho, no existen elementos que certifiquen que el tercer ruido auscultado en individuos sanos (tercer ruido fisiológico) pueda originarse primariamente en el ventrículo derecho.

El tercer ruido presenta a la auscultación una tonalidad más grave que el primero (frecuencia vibratoria entre 20 y 70 cps), y se ubica en la diástole más próximo al segundo ruido, en coincidencia con el comienzo de la fase de llenado ventricular rápido.

El registro gráfico del tercer ruido cardíaco muestra un grupo de vibraciones de baja frecuencia ubicadas a unos 150 mseg de la finalización del segundo ruido que duran entre 0,04 y 0,05 seg, como se representa en la figura 27-2.

Cuarto ruido cardíaco. El cuarto ruido, también de auscultación poco frecuente en adultos sanos, coincide con la última parte del llenado ventricular, secundaria a la contracción auricular. Es precedido por la onda P del registro electrocardiográfico (véase fig. 24-3) y sigue inmediatamente a la contracción auricular.

Este ruido cardíaco está asociado con la vibración de las paredes ventriculares durante el ingreso de sangre secundario a la sístole auricular. Su auscultación en adultos puede obedecer a la presencia de un volumen de sangre superior al normal en la aurícula en ese momento del ciclo cardíaco, y es indicativa de una disminución del llenado ven-

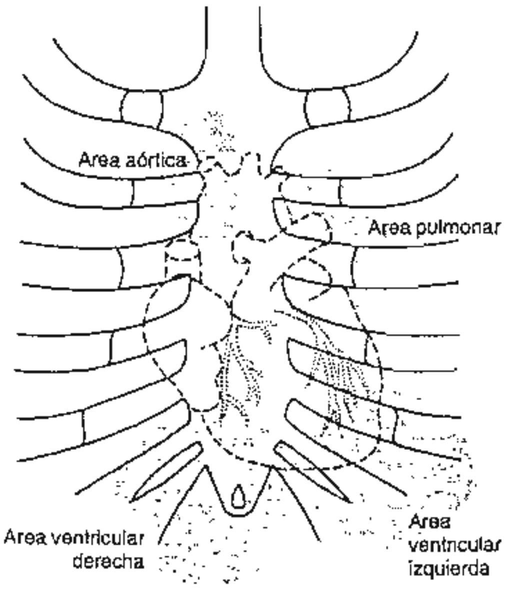


Fig. 27-3. Áreas de auscultación y registro de los ruidos cardíacos. El diagrama ilustra la posición en la superficie torácica de las áreas donde se pueden auscultar o registrar preferentemente los ruidos cardíacos. Ellas están determinadas por la proyección topográfica en la superficie de los elementos responsables de sus orígenes. Si bien los dos ruidos se auscultan en todas las áreas señaladas, en la ventricular izquierda se identifican mejor las vibraciones del primer ruido correspondientes al componente mitral; en la del ventrículo derecho, el componente tricuspídeo del primer ruido. En las áreas aórtica y pulmonar se auscultan y/o registran principalmente los componentes aórtico y pulmonar del segundo ruido, respectivamente. Nótese que, debido a la dirección de la raíz aórtica desde el nacimiento del ventrículo izquierdo, el área donde mejor se reconoce el ruido producido por el cierre valvular aórtico se encuentra a la derecha del esternón. El tercero y cuarto ruido son auscultados y/o registrados con mayor precisión en las áreas ventricular izquierda o derecha según se originen en el ventrículo izquierdo o derecho.

tricular durante la diástole temprana debido a alteraciones de la relajación ventricular (véase cap. 24).

Las vibraciones reponsables de este ruido, generadas, como hemos señalado, en la pared ventricular, son de tonalidad grave (frecuencia vibratoria de 20 a 50 cps) y poca intensidad, por lo que a veces son confundidas, dada su ubicación en el ciclo cardíaco, con componentes del primer ruido (fig. 27-2).

Auscultación y registro gráfico de los ruidos cardíacos

La auscultación de los ruidos cardíacos puede efectuarse apoyando el oído en diferentes regiones de la superficie anterior del tórax o utilizando un instrumento especialmente designado para ese fin, llamado *estetoscopio*.[1] Este instrumento permite seleccionar áreas más definidas de auscultación y aumentar la intensidad con que se perciben los ruidos sin distorsionar sus características.

El primero y segundo ruido se auscultan en toda la superficie anterior del tórax. En el intervalo entre ambos no se producen normalmente vibraciones audibles y se establece un silencio auscultatorio. A este silencio, coincidente con la sístole ventricular, se lo identifica como pequeño silencio. Desde el segundo ruido y hasta la aparición del primer ruido siguiente se produce otro silencio auscultatorio de mayor duración, en coincidencia con la diástole ventricular, definido como gran silencio. Cuando se ausculta el tercero o cuarto ruido, generados, como ya se señaló, por vibraciones de la pared ventricular al ingresar la sangre en esa cavidad, se ubican en el gran silencio.

Esta vinculación de los ruidos cardíacos y los silencios auscultatorios con las fases del ciclo cardíaco permite definir otros fenómenos audibles generados en situaciones especiales, por ejemplo, los soplos, como sistólicos o diastólicos según coincidan con el pequeño o el gran silencio.

Las relaciones topográficas entre las estructuras responsables de la génesis de los ruidos y la superficie torácica determinan la existencia de áreas de auscultación, representadas en la figura 27-3, que permiten identificar con mayor exactitud los diferentes fenómenos auscultatorios.

Sin embargo, debemos tener en cuenta, por un lado, que el oído humano resulta a veces insuficiente para caracterizar con precisión todos los fenómenos audibles generados por el corazón, y, por otro, que los distintos examinadores pueden mostrar diferente sensibilidad para identificar señales acústicas similares.

El registro gráfico de los ruidos cardíacos o *fonocardiograma*, al graficar la intensidad de las vibraciones en función del tiempo, permite un mejor análisis de esos fenómenos y superar así, de alguna manera, las limitaciones anteriormente señaladas. Para la obtención de un fonocardiograma se utilizan micrófonos que se ubican en la distintas áreas de auscultación, amplificadores y sistemas generales de registro como los analizados en el capítulo 24.

En la tabla 27-1 se analizan los diferentes elementos vinculados con el origen de los ruidos cardíacos, el momento del ciclo cardíaco en que se ubican, su duración, las áreas de auscultación preferenciales y sus características vibratorias.

PULSOS

Los pulsos, generados por la actividad mecánica del corazón, son una serie de movimientos vibratorios de muy baja frecuencia que producen expansiones visibles o palpables en diferentes partes de la superficie corporal. Su análisis aporta elementos de importancia para el estudio de la función mecánica del corazón.

Pulsación cardíaca externa

Al palpar la pared torácica a nivel del cuarto o quinto espacio intercostal izquierdo, algo por dentro de la línea mamilar, se percibe una sensación de levantamiento cada

---

[1] «Fui consultado en 1816 por una muchacha que presentaba los síntomas generales de enfermedad cardíaca y en la que la palpación y la percusión brindaban escasa información a causa de la obesidad de la paciente. Su edad y sexo excluían un examen (por auscultación directa). Entonces recordé un hecho acústico muy conocido: si se aplica el oído al extremo de un tablón, es fácil escuchar el ruido generado al raspar con un alfiler el otro extremo. Concebí la posibilidad de aplicar esa propiedad de la materia al caso en cuestión. Tomé un cuadernillo de papel, lo enrollé en forma muy compacta y apliqué un extremo del rollo contra el precordio; luego incliné mi oído al otro extremo, y quedé sorprendido y complacido al escuchar el latido del corazón de manera mucho más clara que si hubiera aplicado mi oído directamente sobre el pecho.» (R. T. H. Laennec, 1826.) (Tomada de Hurst, J. W. y Schlant, R. C.: Principles of auscultation. In Hurst, J. W. (ed.): The Heart. McGraw-Hill, New York, 1978.) La evolución del moderno estetoscopio ha continuado en estos 175 años a partir de la descripción citada.

Tabla 27-1. Análisis de diferentes elementos correspondientes a los ruidos cardíacos

Ruido	*Origen*	*Momento del ciclo cardíaco*	*Duración*	*Area de auscultación preferencial*	*Frecuencia vibratoria*
Primero	Contracción ventricular Cierre de válvulas auriculoventriculares Vibración de paredes vasculares	Comienzo de la sístole ventricular (período isovolumétrico y comienzo de expulsión)	0,10 a 0,12 seg	Región apical	36 a 142 cps ("dum")
Segundo	Cierre de semilunares Vibración de paredes vasculares	Fin de sístole ventricular (fin de expulsión)	0,07 a 0,10 seg	Región basal	50 a 170 cps ("tac")
Tercero	Vibraciones de la pared ventricular	Diástole ventricular Llenado ventricular	0,04 a 0,05 seg	Región apical	20 a 70 cps
Cuarto	Vibraciones de la pared ventricular	Diástole ventricular Presístole	0,03 a 0,05 seg	Región apical	20 a 50 cps

vez que el corazón se contrae. Esa percepción se conoce como *latido apexiano* (del latín *apex*, vértice, punta o extremidad), *pulsación cardíaca externa* o *choque de la punta*.

Los cambios de volumen y de forma que sufre el corazón durante la contracción, el aumento sistólico de tensión de la pared ventricular y la torsión de la punta en ese momento del ciclo cardíaco son considerados los principales factores determinantes de ese latido.

Las variaciones de amplitud de la pulsación cardíaca externa en función del tiempo (*apexcardiograma*) pueden inscribirse utilizando los métodos de registro que ya fueron analizados en el capítulo 24.

Colocando el transductor para el registro del apexcardiograma exactamente sobre el lugar del choque de la punta, se obtiene una inscripción de morfología similar a la de la curva de presión intraventricular izquierda (véase cap. 24). Es necesario enfatizar que, pese a esa similitud, el apexcardiograma no puede utilizarse para estimar las presiones intracavitarias.

Como se aprecia en la figura 27-4, durante la contracción ventricular se registra una inscripción ascendente (hacia arriba de la línea de base), vinculada al aumento de presión dentro de la cavidad ventricular izquierda, de rápida velocidad a partir de un punto denominado *c*. Al comenzar la expulsión ventricular el ascenso rápido se revierte y, tras un pico definido como punto *e*, se observa un leve descenso en el registro con posterior mantenimiento a nivel constante hasta el final de la sístole ventricular. Producido el cierre de las válvulas sigmoideas aórticas, se inscribe un descenso brusco del trazado que coincide con la caída de la presión intraventricular registrada durante el período isovolumétrico diastólico. Ese descenso culmina en un punto coincidente con el momento de apertura de la válvula mitral (punto *o*). Luego de este punto se observa un desplazamiento ascendente vinculado al llenado ventricular (onda de llenado rápido), que cambia a una pendiente más lenta (onda de llenado lento) y culmina con una onda *a* como consecuencia de la contracción auricular.

Pulso arterial

Al vaciarse el ventrículo izquierdo, durante la fase de expulsión las paredes de la aorta se expanden y producen una onda de pulso. Esta onda se transmite a lo largo de

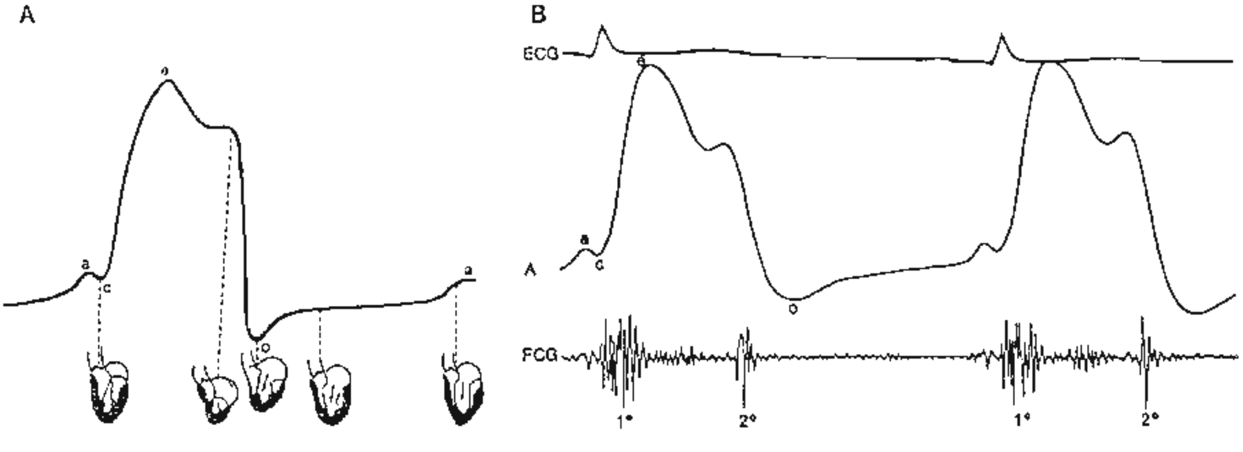


Fig. 27-4. Pulsación cardíaca externa (apexcardiograma). *A*. Representación gráfica de un apexcardiograma con la correspondiente esquematización en la parte inferior de las cavidades izquierdas como en la figura 27-2. *B*. Registro simultáneo de apexcardiograma, electrocardiograma y fonocardiograma en un paciente. El transductor para analizar el desplazamiento de la punta del corazón está ubicado exactamente sobre el choque de la punta. El registro de los ruidos cardíacos se obtiene con el micrófono colocado en el área ventricular izquierda. *ECG*, electrocardiograma; *A*, apexcardiograma; *FCG*, fonocardiograma; *1°*, primer ruido cardíaco; *2°*, segundo ruido cardíaco.

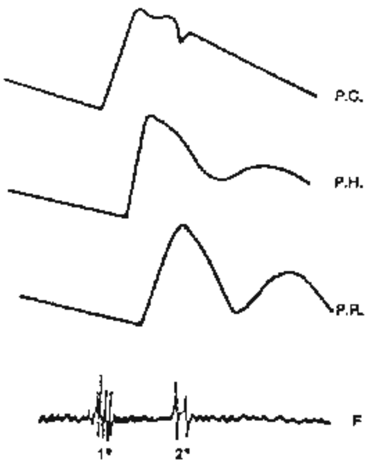


Fig. 27-5. Pulso arterial (arteriograma). Representación gráfica de los movimientos de expansión de la pared arterial secundarios a la onda de pulso tomada en diferentes sitios del árbol circulatorio. En la parte inferior se representa un fonocardiograma para analizar la coincidencia cronológica de los accidentes del arteriograma con diferentes momentos del ciclo cardíaco. Obsérvese el retraso en el comienzo de la señal de expansión y el cambio en la morfología del trazado a medida que la arteria se localiza más distante del origen de la aorta. *PC*, pulso carotídeo; *PH*, pulso humeral; *PR*, pulso radial; *F*, fonocardiograma; *1°*, primer ruido; *2°*, segundo ruido.

todo el árbol arterial y puede ser detectada mediante la palpación o el registro gráfico (arteriograma) en aquellas arterias que, por su ubicación anatómica, se encuentran próximas a la superficie del cuerpo.

Los pulsos más frecuentemente explorados son el carotídeo (sobre la carótida primitiva), el radial (sobre la arteria radial), el femoral, el poplíteo, el tibial posterior y el pedio, sobre las regiones topográficas donde las arterias respectivas se aproximan a la superficie externa.

Las características morfológicas de la onda de pulso generada en la raíz de la aorta van cambiando a medida que la onda se transmite por el árbol arterial. En la figura 27-5 se puede observar la diferente morfología de la onda del pulso según se la registre en la región carotídea, humeral o radial.

Pulso carotídeo. El fácil acceso a la palpación de la carótida común y su proximidad al origen de los vasos en el corazón transforman al registro gráfico del pulso carotídeo (*carotidograma*) en el arteriograma de elección para estudiar las características del pulso arterial central.

La morfología de ese registro es similar a la de una curva de presión intraarterial, como lo muestra la figura 27-6.

El carotidograma presenta un ascenso inicial de rápida velocidad, a partir de un punto reconocido como pie de ascenso, coincidente con el comienzo de la eyección. El trazado continúa mostrando un ascenso de velocidad decreciente a medida que progresa la expulsión. Una vez alcanzado el punto de máximo desplazamiento, el ascenso se detiene, y en algunos trazados puede llegar a observarse una verdadera meseta. Durante la parte final de la eyección y con posterioridad a esa meseta, comienza a inscribirse una señal descendente que presenta en su porción inicial un accidente llamado *incisura dicrótica*, a consecuencia del cierre de la válvula aórtica. El registro continúa con un descenso gradual luego de la inscripción de la incisura, hasta el comienzo de la fase de eyección de la sístole siguiente.

Tiempos sistólicos. El registro simultáneo del carotidograma, del electrocardiograma y del fonocardiograma permite realizar una serie de mediciones para obtener los tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo. Estos, como se muestra en la tabla 27-2 y en la figura 27-7, son:

1. *Intervalo Q-A_2*. Es el tiempo transcurrido entre la onda Q del electrocardiograma (comienzo de la despolarización ventricular, como se analizó en el capítulo 21) y el inicio de las vibraciones del componente aórtico del segundo ruido obtenido con el fonocardiograma. Este intervalo mide la duración de la sístole electromecánica desde el comienzo de la despolarización de la fibra miocárdica hasta el final de la sístole ventricular.
2. *Tiempo de expulsión (TE)*. Es el intervalo entre el pie de ascenso del carotidograma y la incisura dicrótica. Señala la duración del período expulsivo del ventrículo izquierdo.
3. *Período preexpulsivo (PPE)*. Representa la diferencia entre la duración del período expulsivo (TE) y el intervalo Q-A_2. El PPE muestra una correlación aceptable con la duración del período isovolumétrico sistólico.

Los valores así obtenidos al analizar la duración de diferentes momentos de la sístole ventricular izquierda pueden aplicarse al estudio de la función sistólica de ese ventrículo.

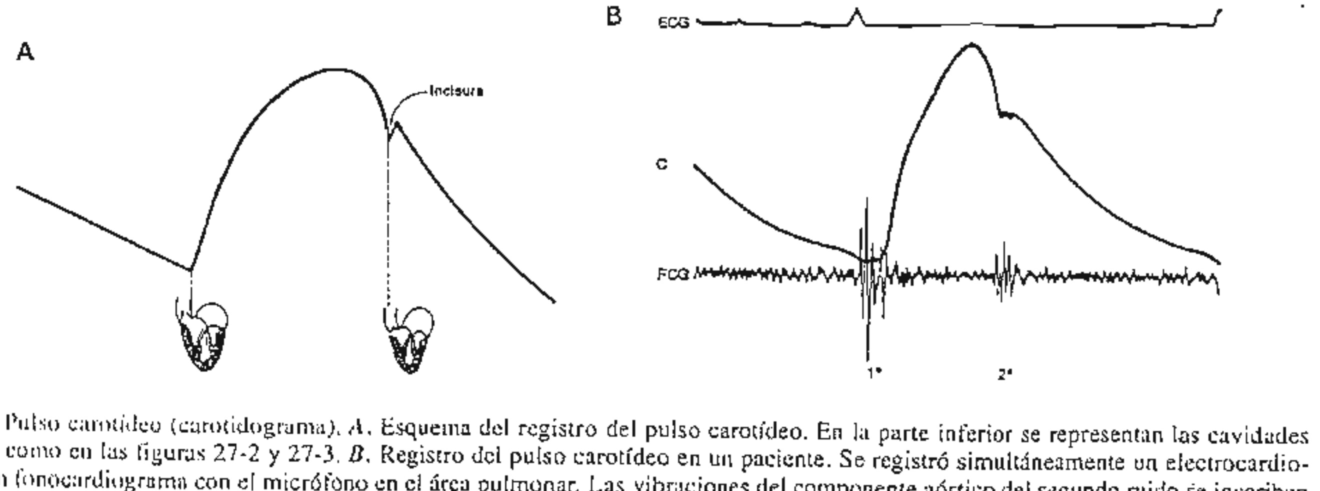


Fig. 27-6. Pulso carotídeo (carotidograma). *A*, Esquema del registro del pulso carotídeo. En la parte inferior se representan las cavidades izquierdas como en las figuras 27-2 y 27-3. *B*, Registro del pulso carotídeo en un paciente. Se registró simultáneamente un electrocardiograma y un fonocardiograma con el micrófono en el área pulmonar. Las vibraciones del componente aórtico del segundo ruido se inscriben antes que la incisura del carotidograma debido al retardo necesario para la transmisión de la onda del pulso desde el origen de la aorta hasta el sitio de registro del pulso en la carótida primitiva. *ECG*, electrocardiograma; *C*, carotidograma; *FCG*, fonocardiograma; *1°*, primer ruido; *2°*, segundo ruido.

Tabla 27-2. Tiempos sistólicos

Tiempo	Obtención		Corresponde
	Desde	Hasta	
Q-A$_2$	Onda Q del ECG	Comienzo del 2° ruido en el fonocardiograma	Sístole electromecánica
Tiempo de expulsión (TE)	Pie de ascenso del carotidograma	Incisura del carotidograma	Período expulsivo del ventrículo izquierdo
Período preexpulsivo (PPE)	(Q-A$_2$) – (TE)		Período isovolumétrico sistólico del ventrículo izquierdo

Pulso venoso

Los pulsos venosos se producen a consecuencia de las variaciones de presión y de volumen en las venas próximas a la aurícula derecha como resultado de la actividad mecánica del ventrículo derecho. El registro de esas variaciones de volumen en función del tiempo configura el *flebograma*.

El registro gráfico de las variaciones de volumen de la vena yugular interna (*yugulograma*) es considerado, por el fácil acceso para su estudio y la proximidad a las cavidades derechas, el más representativo para analizar las características del pulso venoso central. En algunas ocasiones el análisis del yugulograma permite interpretar alteraciones funcionales del ventrículo derecho.

La morfología del yugulograma, como lo muestra la figura 27-8, es similar a la de la curva de presión de la aurícula derecha (véase cap. 24). Se inscriben tres accidentes positivos (inscripciones hacia arriba de la línea de base), definidos como ondas *a*, *c* y *v*, y dos negativos (inscripciones hacia abajo de la línea de base), las ondas *x* e *y*.

La onda *a* se produce a consecuencia de la contracción auricular. Ante el vaciamiento de la aurícula derecha luego de esa contracción, el volumen de las grandes venas próximas al corazón comienza a disminuir por el paso de sangre hacia la cavidad auricular vacía. Esta modificación del volumen venoso produce un inscripción hacia abajo de la línea de base, la onda *x*. La porción inicial de ese descenso se ve interrumpida por la inscripción de la onda positiva *c*, coincidente con el cierre de la válvula tricúspide y el comienzo de la contracción del ventrículo derecho. Luego de esa onda, el trazado prosigue su descenso (onda *x*) como resultado de la relajación auricular y del movimiento hacia la punta del corazón del anillo auriculoventricular secundario a la contracción del ventrículo derecho. La acumulación de sangre en la aurícula derecha, al continuar el retorno venoso, genera un aumento de volumen de esa cavidad que se traduce en el yugulograma en una inscripción ascendente (onda *v*). El punto culminante de esta onda coincide con la apertura de la válvula tricúspide. Desde ese momento el volumen de la aurícula derecha comienza a disminuir por el vaciamiento hacia el ventrículo derecho y aparece en el registro un trazado descendente (onda *y*), hasta la nueva positivización del trazado (onda *a*) con la siguiente contracción de la aurícula derecha.

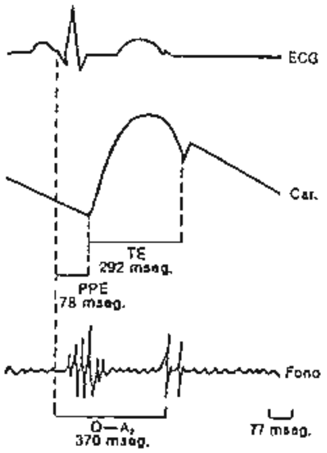


Fig. 27-7. Tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo. El gráfico muestra la forma de obtener los tiempos sistólicos por medio del registro electrocardiográfico (*ECG*), fonocardiográfico (*Fono*) y del pulso carotídeo (*Car.*). Desde el comienzo de la despolarización ventricular (onda Q del ECG) hasta el pie de ascenso del carotidograma se mide el período preeyectivo (*PPE*), cuyo valor de 78 mseg es considerado dentro de límites normales. Desde el pie de ascenso del registro del pulso carotídeo y hasta la incisura se obtiene el tiempo de eyección (*TE*), con un valor de 292 mseg dentro de lo normal. El intervalo Q-A$_2$ se mide desde la onda Q del ECG y hasta el comienzo de las vibraciones del componente aórtico del segundo ruido (el valor registrado en la figura es normal).

En la tabla 27-3 se encuentra un resumen de la forma de registro y la información obtenida al estudiar los pulsos externos.

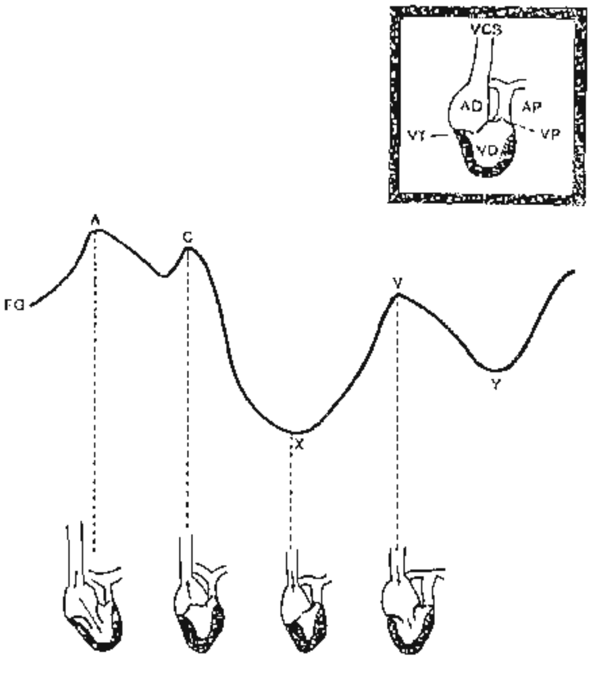


Fig. 27-8. Pulso venoso yugular (yugulograma). Representación gráfica de un registro de las variaciones de volumen de la vena yugular interna a lo largo del ciclo cardíaco. En la parte inferior se observa un esquema de las cavidades derechas y su situación en el momento de la inscripción de las diferentes ondas. *FG*, flebograma; *VCS*, vena cava superior; *AD*, aurícula derecha; *VT*, válvula tricúspide; *VD*, ventrículo derecho; *AP*, arteria pulmonar; *VP*, válvula pulmonar.

Tabla 27-3. Pulsos externos frecuentemente registrados

Ubicación del transductor	*Estructura analizada*	*Pulso obtenido*	*Principal información*
4° o 5° espacio intercostal izquierdo, línea medioclavicular	Punta del corazón (ventrículo izquierdo)	Apexcardiograma	Eventos sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo
Región anterior del cuello, borde anterior del esternocleidomastoideo	Arteria carótida primitiva	Carotidograma	Análisis de la expulsión ventricular izquierda
Región anterior del cuello, entre haces esternales y claviculares del esternocleidomastoideo	Vena yugular interna	Yugulograma	Análisis de acontecimientos ocurridos en cavidades derechas

UTILIZACION DE ULTRASONIDOS PARA ANALIZAR LAS ACTIVIDADES MECANICAS DEL CORAZON

Los ultrasonidos pueden ser utilizados en forma no invasiva para identificar la morfología y función de las estructuras cardíacas. Esta aplicación de los ultrasonidos al estudio del corazón se conoce como ecocardiografía, método de fácil empleo y alta confiabilidad. La ecocardiografía resulta de gran utilidad para acortar las distancias entre los conocimientos teóricos y su aplicación práctica, principalmente en esta etapa de iniciación en el estudio de la fisiología cardíaca en que se encuentran nuestros lectores.

Las imágenes de las estructuras anatómicas del corazón obtenidas por ecocardiografía pueden mostrar el movimiento real de éstas durante la actividad cardíaca, lo que permite una correcta evaluación de sus funciones mecánicas.

Cuando al estudio ecocardiográfico de imágenes se le asocia el análisis de los sonidos reflejados según el efecto Doppler, como se verá más adelante, se tiene la posibilidad de evaluar además las características de los flujos sanguíneos en diferentes partes del corazón y de los vasos.

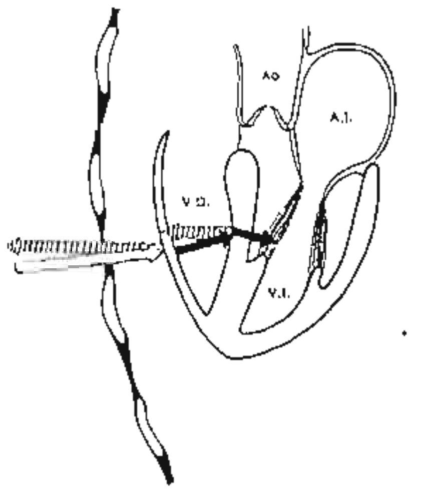


Fig. 27-9. Reflexión y refracción de los ultrasonidos. Diagrama ilustrativo de la trayectoria de los ultrasonidos desde la superficie del tórax hasta alcanzar las estructuras cardíacas. La *flecha blanca* representa el haz emitido por el transductor. Al encontrar una interfase (pared libre del ventrículo derecho), parte de los ultrasonidos se reflejan (*flecha rayada*) y parte se refractan (*flecha oscura*). Estos ultrasonidos continúan su trayectoria en el interior del corazón con un cambio de dirección hasta encontrar una nueva interfase, donde volverán a reflejarse y refractarse. Los ultrasonidos que retornan a la superficie luego de su reflexión son utilizados para elaborar las señales que configuran el ecocardiograma. *Ao*, aorta; *AI*, aurícula izquierda; *VD*, ventrículo derecho; *VI*, ventrículo izquierdo.

Ultrasonidos: origen, propiedades físicas, procesamiento de la información, obtención de imágenes

Para lograr una interpretación más conceptual de la significación del ultrasonido en el estudio de la fisiología cardíaca, será necesario analizar previamente algunos aspectos básicos sobre: a) la generación de ultrasonidos por cristales piezoeléctricos; b) la reflexión y refracción de los ultrasonidos en medios de diferente impedancia acústica; c) la modificación de la longitud de onda del sonido reflejado por interfases en movimiento (efecto Doppler), y d) la generación de imágenes a partir de las señales reflejadas.

Generación de ultrasonidos. Los ultrasonidos son movimientos vibratorios de frecuencia mayor de 20.000 ciclos por segundo (cps), no audibles por el oído humano. Para la realización de estudios ecocardiográficos, los ultrasonidos son generados por la vibración de determinados cristales que se deforman ante la llegada de impulsos eléctricos (cristales piezoeléctricos). En estos estudios se utilizan ultrasonidos cuyas frecuencias oscilan entre 1.000.000 y 10.000.000 cps (1 MHz a 10 MHz)*.

La emisión de ultrasonidos por el cristal piezoeléctrico, ubicado en un compartimiento llamado transductor, se produce en forma de pulsos intermitentes de 1 μseg de duración cada uno (aproximadamente 1.000 pulsos por segundo). Los sonidos reflejados en las estructuras cardíacas retornan e impactan nuevamente sobre el cristal piezoeléctrico del transductor, que actúa de esa forma como emisor y receptor. El cristal deformado por las vibraciones sonoras transforma ahora la señal mecánica en señal eléctrica. De acuerdo con las características de la emisión y recepción de la señal, como se analizó más arriba, el transductor opera la mayor parte del tiempo esperando la llegada de los sonidos reflejados.

Reflexión y refracción. Los ultrasonidos emitidos son reflejados o refractados al atravesar medios con diferentes propiedades acústicas (fig. 27-9). La información final se obtiene a partir del procesamiento de la señal reflejada.

Los ultrasonidos son reflejados por las estructuras cardíacas y retornan al transductor con mayor o menor intensidad de acuerdo con el ángulo de incidencia del haz y las propiedades acústicas de esas estructuras.

Efecto Doppler. Si los ultrasonidos emitidos encuentran objetos en movimiento, como por ejemplo los glóbulos rojos, se reflejan con longitudes de onda diferentes de las de su emisión. En la figura 27-10 se observa en forma esqueulsos externos frecuentemente registrados

---

* 1 Hz = 1 ciclo por segundo; 1 MHz = 1.000.000 ciclos por segundo.

alizada	Pulso obtenido	Principal información
azón (ventrículo	Apexcardiograma	Eventos sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo
da primitiva	Carotidograma	Análisis de la expulsión ventricular izquierda
interna	Yugulograma	Análisis de acontecimientos ocurridos en cavidades derechas

LIZAR
ZON

forma no in-
ón de las es-
trasonidos al
grafía, méto-
ocardiografía
cias entre los
ca, principal-
de la fisiolo-
ctores.
s del corazón
el movimien-
o que permi-
necánicas.
mágenes se le
gún el efecto
a posibilidad
lujos sanguí-
. vasos.

Diagrama ilus-
a superficie del
echa blanca re-
rar una interfase
ultrasonidos se
oscura). Estos
del corazón con
interfase, donde
s que retoman a
para elaborar las
rta; *AI*, aurícula
zquierdo.

Ultrasonidos: origen, propiedades físicas, procesamiento de la información, obtención de imágenes

Para lograr una interpretación más conceptual de la significación del ultrasonido en el estudio de la fisiología cardíaca, será necesario analizar previamente algunos aspectos básicos sobre: a) la generación de ultrasonidos por cristales piezoeléctricos; b) la reflexión y refracción de los ultrasonidos en medios de diferente impedancia acústica; c) la modificación de la longitud de onda del sonido reflejado por interfases en movimiento (efecto Doppler), y d) la generación de imágenes a partir de las señales reflejadas.

Generación de ultrasonidos. Los ultrasonidos son movimientos vibratorios de frecuencia mayor de 20.000 ciclos por segundo (cps), no audibles por el oído humano. Para la realización de estudios ecocardiográficos, los ultrasonidos son generados por la vibración de determinados cristales que se deforman ante la llegada de impulsos eléctricos (cristales piezoeléctricos). En estos estudios se utilizan ultrasonidos cuyas frecuencias oscilan entre 1.000.000 y 10.000.000 cps (1 MHz a 10 MHz)*.

La emisión de ultrasonidos por el cristal piezoeléctrico, ubicado en un compartimiento llamado transductor, se produce en forma de pulsos intermitentes de 1 µseg de duración cada uno (aproximadamente 1.000 pulsos por segundo). Los sonidos reflejados en las estructuras cardíacas retornan e impactan nuevamente sobre el cristal piezoeléctrico del transductor, que actúa de esa forma como emisor y receptor. El cristal deformado por las vibraciones sonoras transforma ahora la señal mecánica en señal eléctrica. De acuerdo con las características de la emisión y recepción de la señal, como se analizó más arriba, el transductor opera la mayor parte del tiempo esperando la llegada de los sonidos reflejados.

Reflexión y refracción. Los ultrasonidos emitidos son reflejados o refractados al atravesar medios con diferentes propiedades acústicas (fig. 27-9). La información final se obtiene a partir del procesamiento de la señal reflejada.

Los ultrasonidos son reflejados por las estructuras cardíacas y retornan al transductor con mayor o menor intensidad de acuerdo con el ángulo de incidencia del haz y las propiedades acústicas de esas estructuras.

Efecto Doppler. Si los ultrasonidos emitidos encuentran objetos en movimiento, como por ejemplo los glóbulos rojos, se reflejan con longitudes de onda diferentes de las de su emisión. En la figura 27-10 se observa en forma esque-

---

* 1 Hz = 1 ciclo por segundo; 1 MHz = 1.000.000 ciclos por segundo.

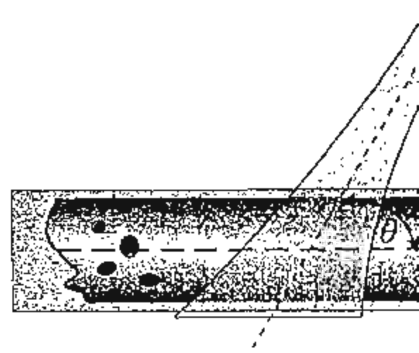


Fig. 27-10. Efecto Doppler. Los ultrasonid
cuencia determinada son reflejados por in
(en la sangre esas interfases son los glóbul
una frecuencia vibratoria diferente de la e
La diferencia de la frecuencia vibratoria en
do y el recibido (f_d) depende de la veloc
(V), de su dirección en relación al transdu
jándose de él), del coseno del ángulo for
sónico y el eje del movimiento de los glób
frecuencia del sonido emitido (f_o) y de la v
del sonido en los tejidos (c):

$$f_d = \frac{2\,f_o}{c} \times V \times \cos\theta$$

mática la reflexión de un sonido al en
en el interior de un vaso. Analizando
como efecto Doppler, se pueden estu
direcciones de los flujos dentro de lo

Generación de imágenes. El anál
jada permite estudiar las estructura
formas: modo A (los ecos se represe
altura es proporcional a la intensida
las diferentes estructuras); modo B (
tan como puntos cuyo brillo es prop
dad del ultrasonido reflejado), o mo
tos del modo B son representados en

Analizando el efecto Doppler en l
se logra información sobre la velocid
jos en diferentes partes de la cavidad
tintos momentos del ciclo cardíaco, l
diar las características de los flujos s
les se representan por medio de un a
diferentes velocidades encontradas

Fig. 27-12. *A*. Los sistemas que representa
codificadas en color toman el cambio de fr
reflexión del sonido emitido por las inter
cada una de las múltiples ventanas para a
de la cavidad cardíaca. Esas señales son c
si el flujo se acerca al transductor y azul si
la pantalla como imagen final. *B*. Regis
estudio realizado en un paciente para analiz
(véanse figs. 27-14 y 27-18) las caracterís
la cavidad ventricular izquierda durante el
gen de la izquierda, obtenida al comienzo
se los flujos dentro del ventrículo izquierd
lores: azul (se aleja del transductor), que
do en el tracto de salida del ventrículo iz
la eyección, y rojo (se acerca al transduct
flujo que está dentro del ventrículo dirigi
el lado derecho la detección se produce e
varse la señal codificada en rojo que oc
aurícula y el ventrículo a través de la válv

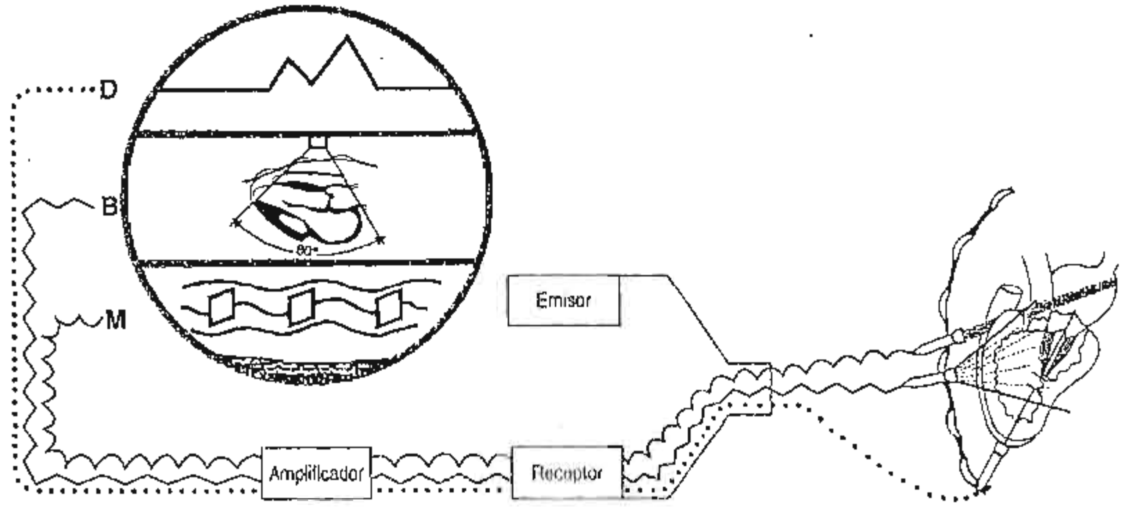


Fig. 27-13. Fundamentos de la elaboración de la información en un ecocardiógrafo. A la derecha se observan las estructuras cardíacas y los flujos que son analizados por los ultrasonidos. La señal es emitida (*emisor*) y recibida (*receptor*) por un único transductor. La señal recibida es amplificada y procesada para ser mostrada en la pantalla según el análisis realizado. A la izquierda se esquematiza la representación de la señal en modo M (*M*), en modo B (*B*) y la basada en el análisis del efecto Doppler (*D*).

Aplicación de los ultrasonidos al estudio de la morfología y función del corazón en el hombre

Ventanas ecocardiográficas. Dada la dificultad que encuentran los ultrasonidos para desplazarse a través del pulmón por su alto contenido de aire o para atravesar elementos óseos por la gran absorción a que se exponen, los transductores empleados para estudiar el corazón deben ubicarse en lugares precisos de la superficie torácica (ventanas ecocardiográficas). Estas ventanas se localizan generalmente en los espacios intercostales a lo largo del borde izquierdo del esternón, la región del ápex cardíaco, la zona subxifoidea y/o la región supraesternal (fig. 27-14).

Obtención de imágenes de las diferentes estructuras cardíacas utilizando los modos B bidimensional y M. Las imágenes del corazón obtenidas por ecocardiografía se relacionan con diferentes planos anatómicos ortogonales de corte de ese órgano que pasan por el eje largo, el eje corto y las cuatro cámaras cardíacas

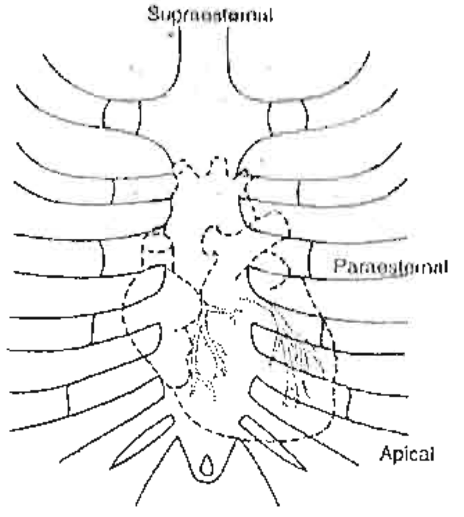


Fig. 27-14. Ventanas ecocardiográficas. Diagrama ilustrativo de la posición de las cuatro ventanas ecocardiográficas principales donde se ubica el transductor para la realización de los estudios ecocardiográficos. Se puede ver la relación que existe entre la estructura de la caja torácica y las regiones del corazón. Se representan las ventanas apical, paraesternal izquierda, subxifoidea y supraesternal.

El eje largo del corazón se obtiene con el transductor ubicado en posición paraesternal. La representación de los ultrasonidos reflejados en modo B en dos dimensiones permite analizar las diferentes estructuras anatómicas, como lo muestra la figura 27-15. Rotando el transductor sobre el tórax en sentido horario unos 90°, sin desplazarlo, se obtie-

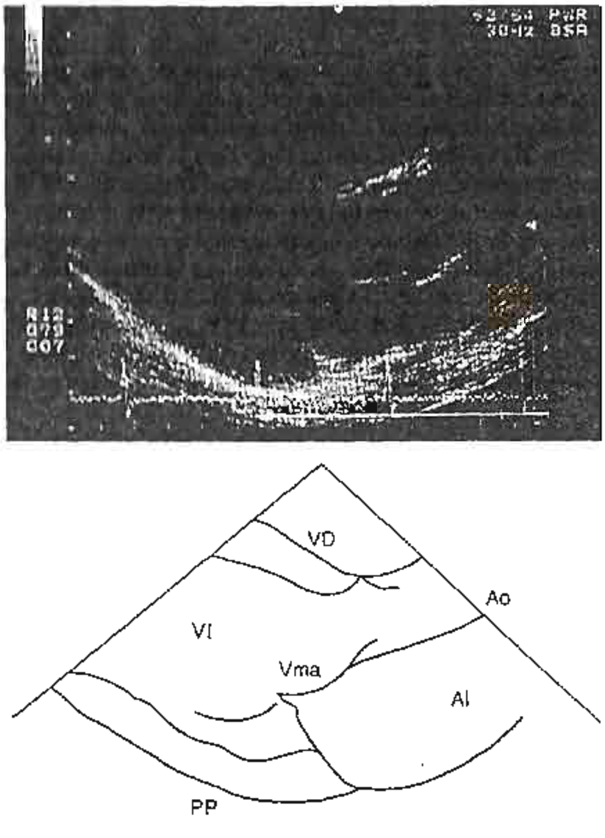


Fig. 27-15. Eje largo del corazón. Este ecocardiograma fue obtenido en un paciente ubicando el transductor en la ventana paraesternal. El haz ultrasónico pasa paralelo al eje largo del corazón y permite obtener imágenes de diferentes estructuras. Las más próximas a la superficie torácica (y al transductor) se ubican en la parte superior de la imagen. En el esquema correspondiente se señalan las estructuras visualizadas. *VD*, ventrículo derecho; *Ao*, aorta; *VI*, ventrículo izquierdo; *AI*, aurícula izquierda; *VMA*, valva anterior de la válvula mitral; *PP*, pared posterior del ventrículo izquierdo.

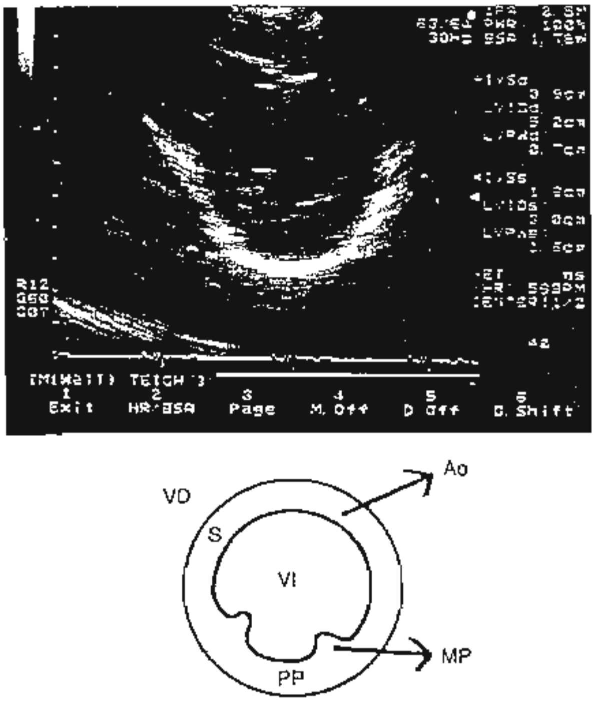


Fig. 27-16. Eje corto del corazón. Sin cambiar la ubicación del transductor en la ventana paraesternal, una vez obtenida la imagen del eje largo se rota en sentido horario para obtener cortes paralelos al eje menor del corazón. El presente registro, obtenido en un paciente, y el esquema correspondiente permiten analizar la imagen ecocardiográfica del eje corto del corazón. *S*, tabique interventricular; *MP*, músculo papilar; las demás abreviaturas tienen el mismo significado que en la figura 27-15.

ne el plano del eje corto del corazón, como puede observarse en la figura 27-16. Si en esta posición de corte se registra la imagen en modo M (fig. 27-17), se miden con exactitud el espesor de las paredes del ventrículo izquierdo (tabique interventricular y pared posterior) y los diámetros ventriculares en diferentes momentos del ciclo cardíaco. Ubicando el transductor en la región apical se logran imágenes de las cuatro cavidades (ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, aurícula izquierda y aurícula derecha), como se aprecia en la figura 27-18.

Valoración de la función y morfología del ventrículo izquierdo con ecocardiograma bidimensional y en modo M. Con los diámetros ventriculares de fin de sístole (Ds) y fin de diástole (Dd), obtenidos como se señaló anteriormente, se calcula el porcentaje de acortamiento del ventrículo izquierdo en su eje menor (% Ac = (Dd − Ds)/Dd × 100), parámetro utilizado para valorar la función sistólica de ese ventrículo.

Analizando los diámetros de fin de sístole del ventrículo izquierdo, el espesor parietal y las cifras de presión arterial tomadas con el esfigmomanómetro (véase cap. 28), se pueden calcular en forma incruenta los valores de la poscarga de ese ventrículo. La precarga puede ser inferida mediante el análisis del espesor parietal y del diámetro ventricular izquierdo de fin de diástole. Realizando diferentes cortes del ventrículo izquierdo utilizando el ecocardiograma bidimensional, se calculan los volúmenes ventriculares con buena confiabilidad, y de esa forma se pueden obtener otros índices de valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo, como la fracción de eyección (véase cap. 24)

El ecocardiograma es un método confiable, además, para el cálculo de la masa ventricular izquierda (fig. 27-19). La masa ventricular así medida muestra aceptable correlación

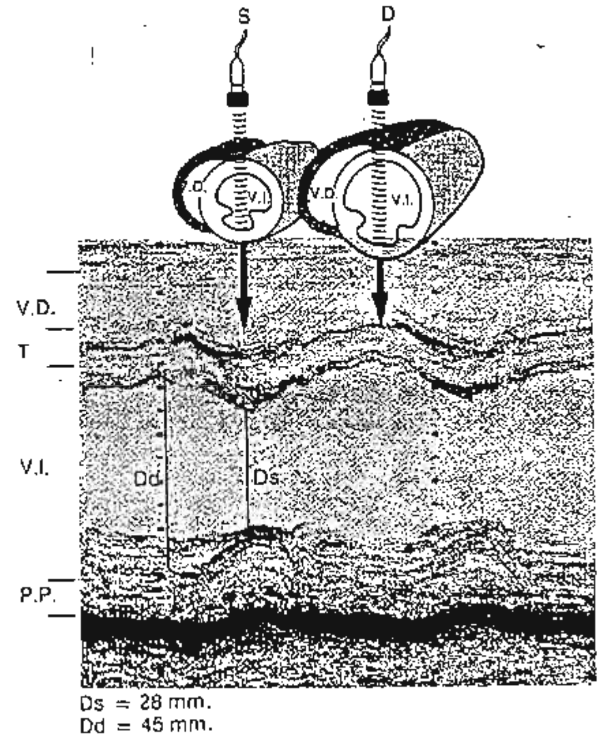


Fig. 27-17. Corte del ventrículo izquierdo en modo M. En la parte superior se esquematiza un corte del eje menor del ventrículo izquierdo en sístole y en diástole. Se muestra la ubicación del transductor y la trayectoria del haz ultrasónico que hace el corte en un área definida de las estructuras cardíacas. En la parte inferior se observa el trazado correspondiente a los ecos provenientes del tabique interventricular (*T*) y la pared posterior del ventrículo izquierdo (*PP*). Los espacios libres de eco corresponden a las cavidades del ventrículo derecho (*VD*) e izquierdo (*VI*), respectivamente. Las señales procesadas de los sonidos que retornan son graficadas en función del tiempo. Los puntos que aparecen en el trazado corresponden a la escala de dimensiones; la separación entre ellos es de 1 cm. Con esa escala se pueden obtener diversos parámetros, como los diámetros de la cavidad ventricular izquierda de fin de sístole (*Ds*) y de fin de diástole (*Dd*).

Tabla 27-4. **Propiedades de las diferentes formas de Doppler en el análisis de los flujos cardíacos**

	Doppler pulsado	*Doppler continuo*	*Doppler color*
Localización de la señal en un punto específico de las cavidades cardíacas	Sí	No	Sí
Individualización de flujos con alta velocidad	Limitada	Sí	Limitada
Elaboración de señales de flujo y estructuras cardíacas simultáneamente	No	No	Sí
Sensibilidad para analizar anormalidades en los flujos	Buena	Excelente	Buena

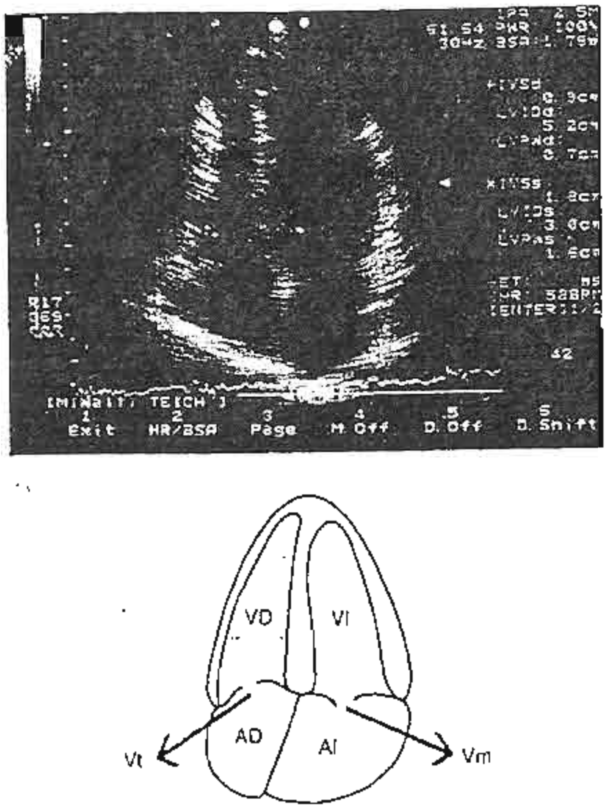
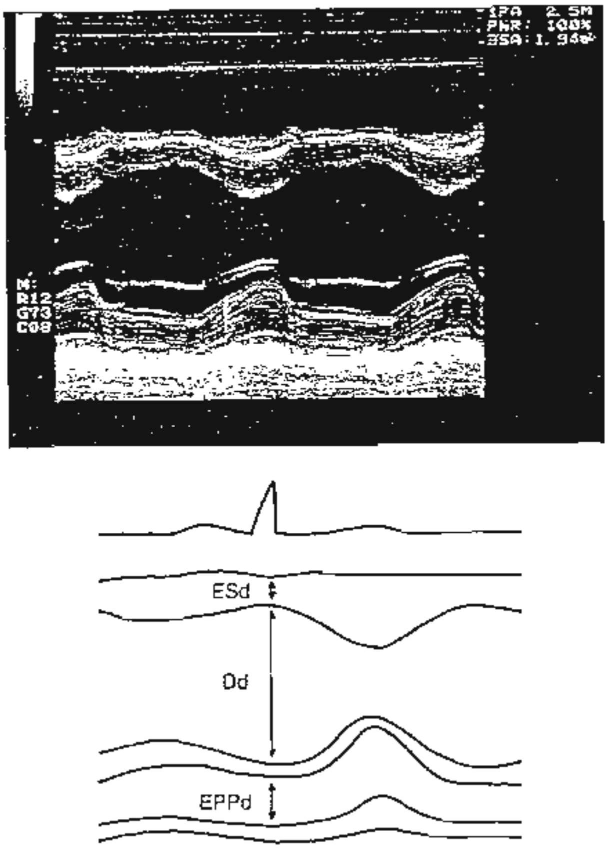


Fig. 27-18. Con el transductor en la ventana apical se obtiene un corte de las estructuras cardíacas que muestra las cuatro cavidades del corazón. El presente estudio ecocardiográfico tomado de un paciente presenta ambos ventrículos en la parte superior y las aurículas en la parte inferior de la imagen. El esquema que acompaña al registro ecocardiográfico permite una mejor interpretación del registro. Las cavidades izquierdas están ubicadas a la derecha de la figura. Esta posición no anatómica de las imágenes ecocardiográficas se debe a recomendaciones internacionales para la representación de las imágenes ecocardiográficas. *VI*, ventrículo izquierdo; *VD*, ventrículo derecho; *AI*, aurícula izquierda; *AD*, aurícula derecha; *Vm*, válvula mitral; *Vt*, válvula tricúspide.



$$\text{Masa} = [(\text{ESd} + \text{EPPd} + \text{Dd})^3 - (\text{Dd})^3] \times 1{,}04 - 13{,}8$$

Fig. 27-19. Cálculo de la masa ventricular izquierda. En la parte superior se observa un trazado ecocardiográfico del ventrículo izquierdo en modo M de acuerdo con lo analizado en la figura 27-17. En la parte inferior se esquematizan las mediciones del espesor parietal del tabique interventricular de fin de diástole (*ESd*) y de la pared posterior en ese mismo momento del ciclo cardíaco (*EPPd*), así como del diámetro diastólico de la cavidad ventricular izquierda (*Dd*). Con esos datos se calcula la masa ventricular izquierda, de acuerdo con la fórmula que aparece al pie de la figura.

con el peso de los mismos corazones obtenidos en la autopsia.

Valoración de la función y morfología del ventrículo derecho con ecocardiograma bidimensional y en modo M. Este ventrículo ofrece más dificultades para su correcta evaluación debido a su forma geométrica irregular. En cortes obtenidos desde la ventana apical se pueden analizar sus dimensiones y estimar la función sistólica a partir de las variaciones del área de la cavidad entre fin de diástole y fin de sístole.

Valor del eco-Doppler en el estudio de la función cardíaca

El empleo de las técnicas de Doppler para analizar las características de los perfiles de flujo en diferentes puntos de las cavidades cardíacas permite completar la información para comprender la fisiología cardíaca. Analizando las características del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (fig. 27-20), se registra la variación de las velocidades en diferentes momentos de la sístole con una señal que, por razones convencionales, se grafica hacia abajo de la línea de base. En esa señal se pueden estudiar el tiempo de duración de la eyección y la aceleración del flujo, para evaluar la función sistólica; la integral de velocidad/tiempo, que permite calcular el volumen latido, y las velocidades máximas o medias, con las que se pueden obtener los gradientes de presión a través de la válvula aórtica.

El estudio con Doppler de las variaciones de las velocidades de los flujos a través de la válvula mitral es de gran importancia para el análisis de la función diastólica del ventrículo izquierdo. El perfil de velocidad del flujo mitral es función de los gradientes de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdos y representa a su vez el vínculo entre las determinantes instantáneas de las presiones auriculares y ventriculares y las características del llenado volumétrico del ventrículo izquierdo.

La morfología del perfil de flujo a través de la mitral muestra, como ya se señaló al analizar los movimientos de la válvula, dos fases características, definidas como onda *E*, relacionada con la fase de llenado rápido, y onda *A*, vinculada al llenado por la contracción auricular (fig. 27-21). En este registro pueden medirse diferentes parámetros para caracterizar el patrón de velocidad (velocidades pico de las ondas A y E, relación entre esas velocidades, tiempo de desaceleración y/o de aceleración, áreas [integral tiempo/velocidad] de dichas ondas). Estas y otras características del perfil de flujo mitral analizadas por Doppler son utilizadas como indicadores de la función diastólica del ventrículo izquierdo (fig. 27-22).

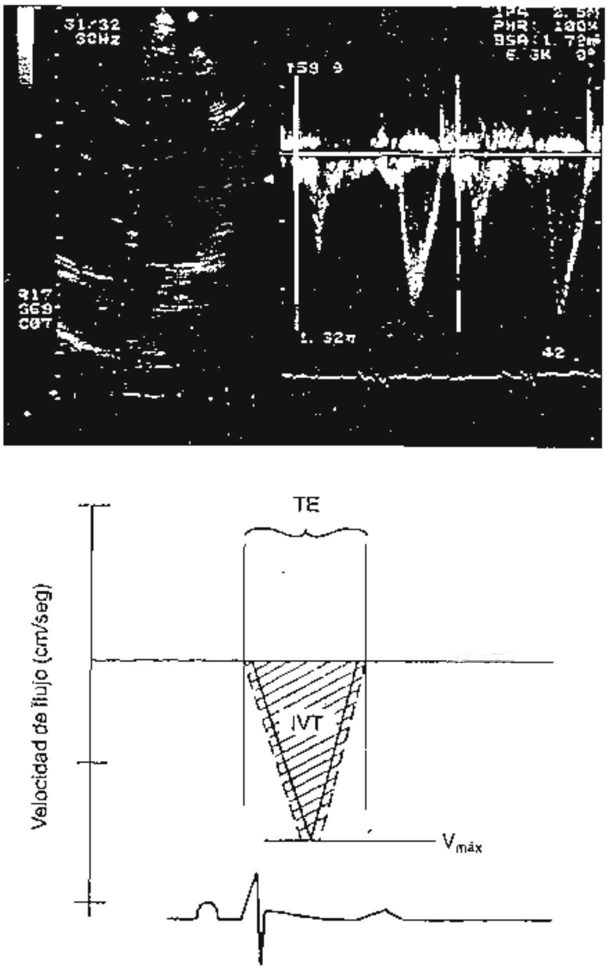


Fig. 27-20. Señal de Doppler en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Desde la ventana apical se investiga el flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo con Doppler pulsado. El registro muestra las velocidades desarrolladas por la sangre al pasar por esa zona en función del tiempo. Relacionando esa señal con el electrocardiograma (parte inferior del trazado), se ve que aparece solamente en sístole. Debido a la ubicación del transductor en la región apical y al sentido del flujo en dirección a la raíz aórtica, la señal se inscribe hacia abajo de la línea de base (alejándose del transductor). Se puede medir la velocidad máxima ($V_{máx}$), la duración de la señal (*TE*) y la integral de velocidad tiempo (*IVT*) para calcular distintos parámetros de la función mecánica del ventrículo izquierdo.

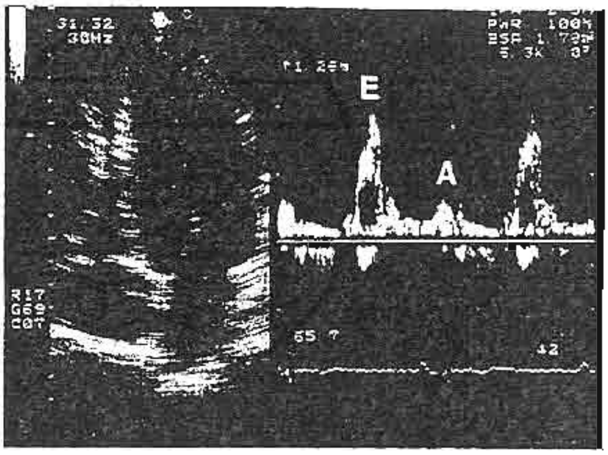


Fig. 27-21. Análisis del flujo en el tracto de entrada del ventrículo izquierdo. Con la muestra ubicada entre los extremos de las valvas de la válvula mitral (transductor en ventana apical) se registran las variaciones de velocidad en función del tiempo durante el llenado ventricular. La señal se grafica en este caso hacia arriba de la línea de base debido a la dirección del flujo hacia el transductor. Se puede observar la presencia de una primera onda (*E*) correspondiente a la fase de llenado rápido y una segunda (onda *A*) determinada por la entrada de sangre al ventrículo luego de la contracción auricular.

El análisis de los perfiles del flujo a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho y de la válvula tricúspide aportan elementos de importancia para la caracterización de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho.

En la tabla 27-5 se reseña la aplicación del estudio de eco-Doppler para analizar diferentes aspectos de la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos. La figura 27-23 resume el aporte de cada uno de los métodos referidos (fonocardiograma, registro de pulsos arteriales o venosos y eco-Doppler) en la evaluación de la actividad mecánica cardíaca.

El desarrollo tecnológico nos coloca, en los albores del nuevo milenio, en condiciones cada vez más favorables para seguir incorporando conocimientos que permitan analizar la función del corazón en forma no invasiva. En el campo de los ultrasonidos en cardiología surgen perspectivas alentadoras merced a la reconstrucción tridimensional

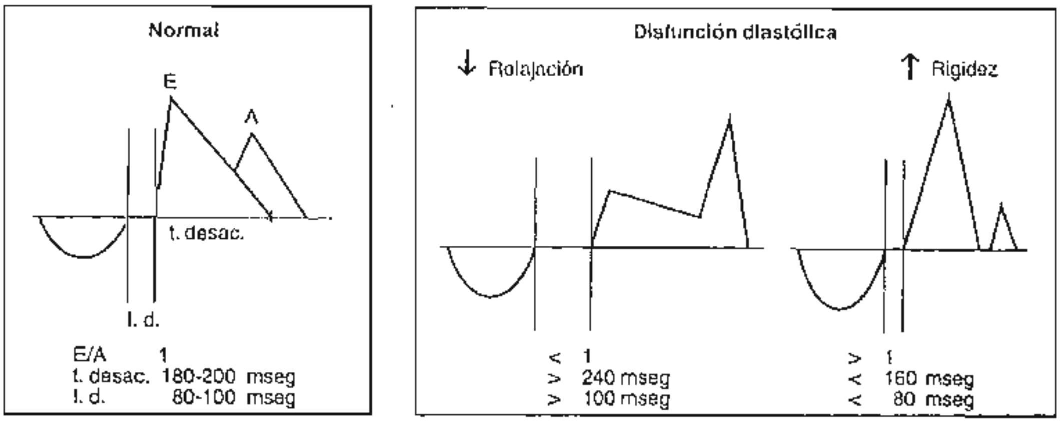


Fig. 27-22. Parámetros de eco-Doppler para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo. Se representan las mediciones realizadas sobre la señal de flujo mitral y en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, que permiten caracterizar el estado de la función diastólica. A la izquierda se muestran los perfiles de flujo en un ventrículo con función normal. En el centro, los cambios como resultado de una disfunción por alteración de la relajación, y a la derecha, los perfiles observados cuando la disfunción es secundaria a alteraciones de la distensibilidad. Los valores corresponden a los límites considerados para definir las distintas situaciones. *E*, velocidad pico del flujo mitral en el llenado rápido; *A*, velocidad pico del flujo mitral posterior a la contracción auricular; *I. d.*, duración del período isovolumétrico diastólico, medido desde la finalización de la señal del flujo en el tracto de salida hasta su comienzo a nivel de la válvula mitral; *t. desac.*, intervalo entre el pico de velocidad inicial de la señal de flujo mitral y la intersección de la extrapolación de su pendiente hasta la línea de base.

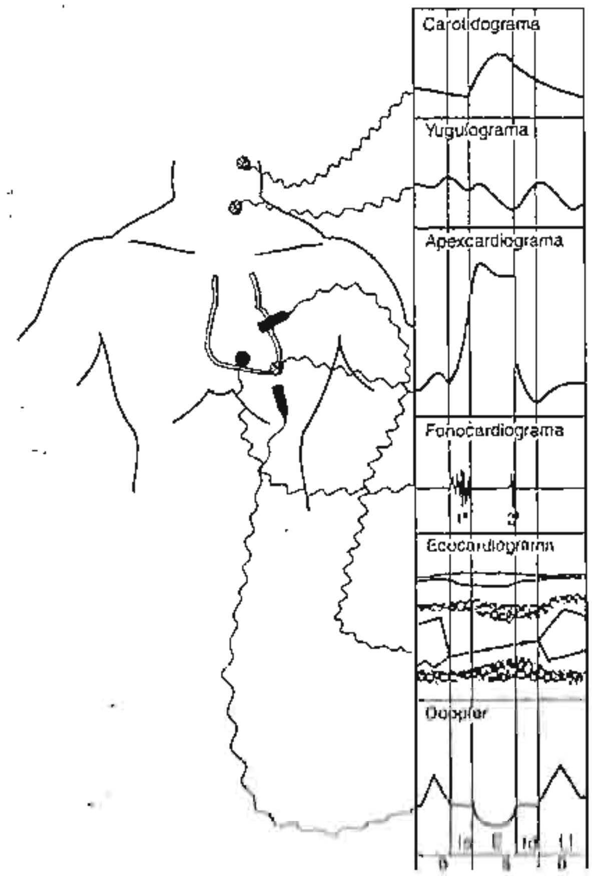


Fig. 27-23. Diferentes métodos de registro no invasivo utilizados para analizar la actividad mecánica cardíaca. A la izquierda se ilustran los diferentes sitios de la superficie corporal donde se ubican los transductores para obtener la información correspondiente. A la derecha, representación gráfica de lo registrado por cada método. *S*, sístole; *D*, diástole; *Is*, período isovolumétrico sistólico; *Id*, período isovolumétrico diastólico; *E*, eyección ventricular; *Ll*, llenado ventricular; *1º*, primer ruido; *2º*, segundo ruido.

Tabla 27-5. Utilización de los ultrasonidos para valorar la función mecánica cardíaca

	Eco modo M o bidimensional	*Eco-Doppler*
Ventrículo izquierdo		
Función sistólica		
Volumen latido	+	+++
Fracción de eyección	+++	–
Poscarga	+++	–
Precarga	++	–
Función diastólica		
Relajación	–/+	+++
Distensibilidad	–/+	+++
Ventrículo derecho		
Función sistólica	+	++
Función diastólica	–	++

–	Sin utilidad demostrada.
–/+	Escasa utilidad.
+	Relativa utilidad.
++	Aceptable utilidad.
+++	Buena utilidad.

de las imágenes (eco tridimensional), que nos acerca más a la realidad anatómica; la utilización del efecto Doppler para estudiar los movimientos de escasa velocidad de diferentes segmentos del miocardio (Doppler tisular); la identificación automática de bordes para la obtención de curvas de volumen ventricular en forma rápida y confiable, y la administración de sustancias de contraste para analizar la perfusión miocárdica (eco-contraste).

BIBLIOGRAFIA

Amiel, M.; Maseri, A; Petitier, H. and Vasile, N.: Coronary Artery Diseases. Diagnostic and Therapeutic Imaging Approaches. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1984.

Berne, R. M.: The Coronary Circulation. In Langer, G. A. and Brady, A. J. (eds.): The Mammalian Myocardium. John Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1974, pp. 251-281.

Boerth, R.; Covell, J.; Pool, P. and Ross, J. (jr.): Increased myocardial O_2 consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs. Circ. Res. 24:725, 1969.

Brunner, M.; Moeslinger, T.; Spieckermann, P. G.: Echocardiography for teaching cardiac physiology in practical student courses. Am. J. Physiol. 268 (Adv. Physiol. Educ. 13):S2-S9, 1995.

Favaloro, R. G.: Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1970.

Feigl, E. O.: Coronary physiology. Physiol. Rev. 63 (1):1-205, 1983.

Feigl, E. O.; Buffington, C. W. and Nathan H. J.: Adrenergic coronary vaso-constriction during myocardial underperfusion. Circulation 75 (suppl. I):I1 15, 1987.

Gibbs, C. L. and Chapman, J. B.: Cardiac heat production. Ann. Rev. Physiol. 41:507-519, 1979.

Ginsburg, R.; Bristow, M. R.; Davis, K.; Dibiase, A. and Billingham, M. E.: Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. Circulation 69:430-440, 1984.

Graham, T. P. (jr.); Covell, J. W.; Sonnenblick, E. H.; Ross, J. (jr.) and Braunwald, E.: Control of myocardial oxygen consumption: relative influence of contractile state and tension development. J. Clin. Invest. 47:375-385, 1968

Grattan, M. T.; Hanley, F. L.; Stevens, M. B. and Hoffman, J. I. E.: Transmural coronary flow reserve patterns in dogs. Am. J. Physiol. 250 (Heart Circ. Physiol. 19):H276-H283, 1986.

Hoffman, J. I. E.: A critical view of coronary reserve. Circulation 75 (Suppl. I):I6-I11, 1987

Hurst, J. W. and Schlant, R. C.: Principles of auscultation. In Hurst, J. W. (ed.): The Heart, McGraw-Hill, New York, 1978, p. 226.

Hutchins, G. M.; Moore, G. W. and Hatton, E. V.: Arterial venous relationships in the human left ventricular myocardium: anatomic basis for countercurrent regulation of blood flow. Circulation 74(6): 1195-1202. 1986.

Keef, K. D. and Ross, G.: Rhythmic coronary arterial contractions: changes with time and membrane potential. Am. J. Physiol. 250 (Heart Circ. Physiol. 19): H524-H529, 1986.

Klocke, F. J. and Ellis, A. K.: Control of coronary blood flow. Ann. Rev. Med. 31:489-508, 1980.

Kroll, K. and Feigl E. O.: Adenosine is unimportant in controlling coronary blood flow in unstressed dog hearts. Am. J. Physiol. 249 (Heart Circ. Physiol. 18):H1176-H1187, 1985.

Kupari, M.; Koskinen, P.; Virolainen, J.; Hekali, P.; Keto, P.: Prevalence and predictors of audible physiological third heart sound in a population sample aged 36 to 37 years. Circulation 89:1189-1195, 1994.

McKenzie, J. E.; Steffen, R. P. and Haddy, F. J.: Relationships between adenosine and coronary resistance in conscious exercising dogs. Am. J. Physiol. 242 (Heart Circ.. Physiol. 11):H24-H29, 1982.

Mor-Avi, V.; Shroff, S. G.; Robinson, K. A.; Cholley, B. P.; Ng, A. F.; Lang, R. M.: Echocardiographic contrast agents and left ventricular contractility: evaluation using an isolated rabbit heart model. J. Am. Soc. Echocardiogr. 9:452-461, 1996.

Nagata, Y.; Araki, H.; Tomoike, H. and Nakamura, M.: Vasoconstrictor agents correlatively alter diameter and tension development in isolated pig coronary arteries. Basic Res. Cardiol. 80:210-217, 1985.

Pandian, N. G.; Nanda, N. C.; Schwartz, S. L.; Fan, P.; Cao, Q. L.;

28

Control de la presión arterial

(13)

Ignacio de la Riva

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

Mediante el control de la presión arterial (PA) el organismo asegura el flujo sanguíneo adecuado para el metabolismo de los tejidos. Se desconoce por qué, en condiciones basales, esto se cumple con valores medios muy dispares entre los individuos normales. Con respecto a la regulación de la PA cabe considerar dos situaciones diferentes: 1) la modulación en condiciones fisiológicas basales, y 2) la implementación de mecanismos ante desequilibrios de naturaleza fisiológica (ejercicio, emociones, cambios posturales) o patológica (hemorragia, hipertensión).

Las cifras extremas de PA consideradas normales (máxima sistólica de 139 mm Hg y máxima diastólica de 89 mm Hg) son en realidad los valores observados en sendas curvas de distribución de Gauss obtenidas por relevamiento de una población en la cual las cifras superiores a las citadas (sistólica > 139 y/o diastólica > 89 mm Hg) se correlacionan con una mayor incidencia de accidentes cardiovasculares (infarto de miocardio y lesiones cerebrovasculares). Se trata, por consiguiente, de un criterio de normalidad que surge de apreciar la morbilidad en relación con un fenómeno (la PA) de distribución estadística continua en la población (fig. 28-1).

Para mantener la PA dentro de los valores propios de cada individuo el organismo dispone de mecanismos de control dependientes de: a) el sistema nervioso; b) sistemas humorales, y c) factores locales. Es oportuno señalar que, como en cualquier función orgánica que se considere, participan mecanismos de estas tres clases —nerviosos, humorales y locales—, pero la importancia relativa de cada uno depende de los lechos vasculares de que se trate. Así, en la irrigación de la piel y la circulación esplánica prepondera la regulación nerviosa, que por el contrario es mínima en la irrigación del corazón y del cerebro. En estos últimos son más importantes los factores locales de regulación, particularmente los que dependen de la provisión de oxígeno.

Controlar la PA implica integrar la regulación de cada una de sus dos determinantes hemodinámicas: el volumen minuto cardíaco (VM) y la resistencia vascular periférica (RP). Al respecto remitimos al lector al capítulo 25, en el que se discute la hemodinamia de la PA. Aquí sólo recordaremos que la ley de Poiseuille describe la relación entre los factores que intervienen en condiciones de flujo laminar, propio de los pequeños vasos, responsables principales de la modulación de la RP.

El volumen intravascular como determinante de la presión arterial. El aparato cardiovascular es un circuito cerrado de vasos elásticos. Si por un momento suponemos que el líquido contenido en su interior permanece inmóvil, podremos aumentar la presión (P) dentro del sistema sólo si inyectamos líquido en su interior mediante algún mecanismo de presión "desde afuera" (por ejemplo, activamente mediante una jeringa). Así, el volumen líquido que finalmente introduzcamos será *resultado* de la P que hemos ejercido con la jeringa y que hemos transmitido a las paredes del sistema a través de dicho líquido (como tal, incompresible). De esta manera habremos logrado la distensión de las paredes y ampliado la capacidad del continente. Si el líquido no circula, a mayor volumen inyectado en su interior corresponderá una mayor P. Por lo tanto, en dicho sistema elástico y estático existirá una P directamente correlacionada con el volumen líquido contenido; esto no significa, como suele decirse muy a menudo, que la P es volumen-dependiente, porque la P que se ha generado en el sistema no ha sido creada ni se mantiene por el volumen *per se*, sino que el volumen ha resultado de la P ejercida para llevarlo al interior y la P en el interior se mantiene por la fuerza elástica de las paredes que oprime la superficie líquida. No es el líquido que "empuja", sino la pared que ha almacenado energía elástica la que "empuja" contra el líquido. El volumen líquido es sólo el medio transmisor necesario (como los paragolpes de un automóvil) para aplicar la fuerza, por medio de la jeringa o por la contracción cardíaca, que es la responsable primaria de la P generada. El líquido por sí no genera fuerza, y sin fuerza no puede originarse presión.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ADH	Hormona antidiurética
ANG I	Angiotensina I
ANG II	Angiotensina II
AP	Area postrema
AT_1, AT_2	Receptores de angiotensina II
AV3V	Area anteroventral del tercer ventrículo
CYG	Células yuxtaglomerulares
ECA	Enzima convertidora de la angiotensina
HMWK	Cininógeno de alto peso molecular
LMWK	Cininógeno de bajo peso molecular
NPV	Núcleo paraventricular
NTS	Núcleo del tracto solitario
PG	Prostaglandina
SRA	Sistema renina-angiotensina
TX	Tromboxano

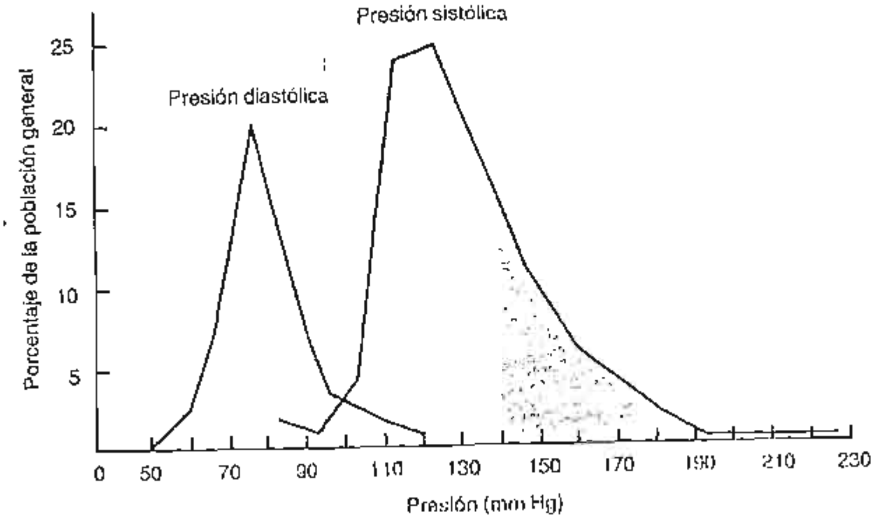


Fig. 28-1. Distribución de los valores de PA sistólica y diastólica en la población general sin distinción etaria ni de sexo. Las personas que presentan valores iguales o superiores a 140 mm Hg de sistólica y 90 mm Hg de diastólica se consideran hipertensas.

Pero el volumen de sangre en el sistema vascular no se halla inmóvil; circula por la acción de la bomba cardíaca. En situación de equilibrio la PA permite, frente a una determinada RP, que los flujos de entrada ($\dot{Q}_i$) y de salida ($\dot{Q}_o$) sean iguales. Si la RP aumenta, la fuerza contráctil no logra en forma instantánea que el flujo de salida ($\dot{Q}_o$) se mantenga; en esa circunstancia una cierta porción de él queda retenida en el sistema tubular elástico, que cede hasta adquirir la rigidez necesaria para convertir a las paredes vasculares en un nuevo y efectivo punto de apoyo para la fuerza contráctil del corazón. La expansión consiguiente del continente por la distensión producida es llenada por volumen líquido (la sangre expulsada) hasta que el aumento de la fuerza contráctil genera un nuevo equilibrio fuerza/superficie y determina el nuevo régimen de PA que restablece la igualdad $\dot{Q}_i=\dot{Q}_o$.

Las precisiones que anteceden resultan pertinentes considerando que en ocasiones suele señalarse que el volumen contenido en el sector vascular arterial es uno de los determinantes *directos* de la PA. También es corriente referirse a las *hipertensiones "de volumen"*, sin aclarar que el volumen *per se* no eleva la PA. No obstante, este análisis realizado no niega que la expansión intravascular y/o extracelular (por retención hidrosalina), cuando es detectada por los receptores de volumen (del área pulmonar, grandes venas, aurículas, etc.), pueda generar señales hipertensógenas (que modifican el VM y/o la RP) mediadas por el sistema nervioso, sustancias humorales, etc. Lo que se destaca es que, en definitiva, son las modificaciones hemodinámicas (VM y RP) las únicas variables que determinan y regulan el régimen de presiones en el aparato cardiovascular.

Si la expansión de volumen en el sector arterial del circuito cardiovascular fuera la causa del aumento de P en dicho sector, dado que a éste le sigue el sector capilar y venoso de baja presión, el "exceso de volumen" sería simplemente transferido hacia dicho sector de baja presión, con la consiguiente redistribución del fluido. Por otra parte, en un eventual sistema con paredes rígidas, en el cual no es posible ningún aumento de volumen de líquido intravascular, igualmente puede elevarse la P. Esta última circunstancia fue establecida en 1842 en la fórmula de Poiseuille (cap. 25). De esa fórmula ($\Delta P = \dot{Q} \times RP$) se deduce que no es el *volumen estático* el que interviene en la determinación de la P circulatoria efectiva, sino el *volumen dinámico* ($\dot{Q}$ = flujo circulatorio por minuto = ml/min). El "volumen estático" puede no variar (como en el caso de los tubos de vidrio de Poiseuille) y la P elevarse porque el "volumen dinámico" o caudal aumenta. Aún más, el "volumen estático" puede reducirse en un sistema musculoelástico como el cardiovascular por disminución activa del continente (vasoconstricción), y no obstante la P puede elevarse porque el "volumen dinámico" o caudal está aumentado en relación con la resistencia vascular presente. Un hecho demostrativo al respecto lo representan determinados casos de hipertensión arterial; así, algunos estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes con hipertensión esencial (véase más adelante) presentan una correlación inversa entre el valor medio de la presión diastólica y el volumen plasmático (mayor presión diastólica con menor volumen plasmático), en contraste con la correlación positiva observada en pacientes con enfermedad parenquimatosa renal (mayor presión diastólica con mayor volumen plasmático).

Control de la presión arterial a corto plazo. Cuando ocurre algún suceso imprevisto e inquietante (un ruido inesperado, una súbita situación de peligro), la PA asciende en forma aguda y suele mantenerse elevada en tanto permanezcan las condiciones de alarma. Experimentalmente se ha establecido que los estímulos son analizados por los centros nerviosos superiores, los cuales elaboran la respuesta descendente. La primera estación de la vía efectora es el hipotálamo, que media respuestas emocionales coordinadas. La segunda estación en el neuroeje está constituida por el centro vasomotor, agrupamiento celular ubicado en el piso del cuarto ventrículo; finalmente, los impulsos nerviosos simpáticos (tras pasar por la cadena simpática toracolumbar) se manifiestan periféricamente por: 1) vasoconstricción generalizada y estimulación de la frecuencia y contractilidad cardíacas, y 2) liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal. Es en estas circunstancias de cambios agudos (segundos a minutos) en que tienen relevancia los arcos reflejos integrados a nivel del sistema nervioso central (SNC) con punto de partida en los presorreceptores o barorreceptores de las paredes vasculares; sus características se tratan más adelante.

Control de la presión arterial a largo plazo. Debido al mecanismo de retroalimentación descrito por Starling en 1909, un aumento agudo de la PA se limita por sí mismo en forma inmediata a partir de reflejos barorreceptores; a largo plazo (meses y años), el valor de PA dependería del equilibrio del balance hidrosalino (mecanismo renal que ha sido definido como de ganancia infinita [Guyton, 1990]). Consecuentemente, en períodos prolongados, la PA se estabilizaría al nivel requerido para excretar el sodio de la ingesta.

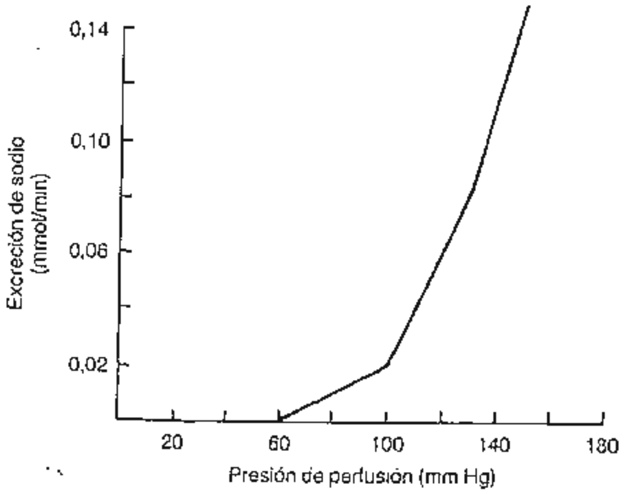


Fig. 28-2. Curva promedio de excreción de sodio en función de la presión de perfusión en un riñón normal aislado de perro. (Datos de Selkurt y col. Am. J. Physiol. 159:369, 1949.)

Esta interpretación identifica al riñón como el principal regulador de la PA a largo plazo. En un estudio de perfusión del riñón aislado, se demostró que el órgano mantiene un flujo casi constante para variaciones de la PA entre 80 y 160 mm Hg (autorregulación), mientras que la excreción de agua y sodio en el rango de presión señalado suele aumentar hasta 8 veces (fig. 28-2). A este fenómeno se lo denomina diuresis por presión, y estaría también presente en aquellos sujetos hipertensos en los cuales el aumento de la PA se origina en una deficiente función renal: el hecho se cumple (autorregulación del flujo y aumento de la excreción de agua y sodio correlacionado con el aumento de la PA), pero en un rango de valores superiores de PA.

La identificación del riñón como modulador de la presión arterial a largo plazo lo convierte en el responsable del desequilibrio generador de la hipertensión primaria o esencial. En este caso, en el cual la impronta genética es definitoria, existiría un período intermedio (mediano plazo) durante el cual la variedad de mecanismos humorales y locales que se describen a continuación se integran progresivamente con los propios del sistema nervioso y la función renal. Además, en la hipertensión prolongada se suman cambios estructurales de la pared vascular (remodelación por hipertrofia e hiperplasia de la capa media y engrosamiento de la íntima) que transforman el aumento inicial de la RP, primariamente funcional (vasoconstricción), en un período en el cual predomina la influencia de dichos cambios (resistencia vascular estructural).

CONTROL NERVIOSO DE LA PRESION ARTERIAL

En la regulación nerviosa de la PA participan todos los niveles del sistema nervioso. El efecto final se expresa principalmente por los dos neurotransmisores más importantes que regulan el aparato cardiovascular (corazón y vasos): las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y la acetilcolina, aunque también son fundamentales otros neurotransmisores: serotonina, histamina, péptidos diversos y, según se ha revelado recientemente, el óxido nítrico (NO), el cual, además de su producción endotelial de efecto paracrino vasodilatador, ha sido descrito como posible neurotransmisor especialmente en neuronas del SNC.

Centros de control de la presión arterial

13

A fines del siglo pasado se analizó la participación de los distintos niveles del SNC sobre la PA practicando una sección completa a diferentes niveles del encéfalo y de la médula espinal en animales (fig. 28-3).

Corteza cerebral. La estimulación de la corteza cerebral tanto motora como premotora provoca un aumento de la PA con manifiesta vasodilatación en los músculos esqueléticos, pero vasoconstricción de los vasos cutáneos, esplácnicos y renales: esta respuesta homologa la respuesta fisiológica en el ejercicio y en la reacción de defensa. En síntesis, la corteza (y los demás centros superiores rostrales al bulbo vinculados con la regulación circulatoria) se comportaría como moduladora; interviene en las respuestas de la PA al dolor, la ansiedad y el ejercicio y, lo más importante, sería la encargada de fijar el valor de PA en cada individuo. Con respecto al ejercicio, cabe recordar que el aumento del flujo muscu-

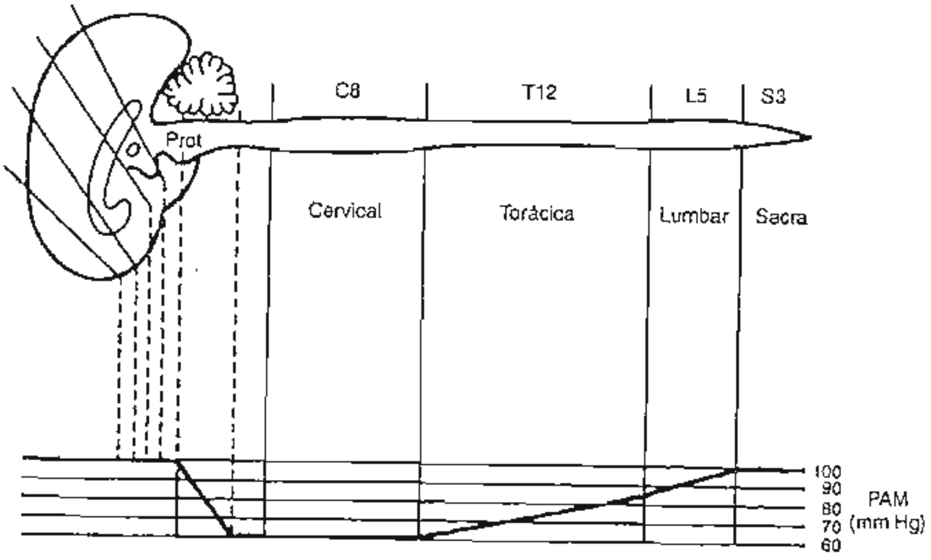


Fig. 28-3. Cortes transversales del SNC a distintos niveles del encéfalo y de la médula espinal y su influencia en la PA. La PA no cambia hasta que se alcanza el nivel medio de la protuberancia, y el efecto máximo (caída al 60% de su valor inicial) se observa con un corte en el límite inferior del bulbo. A partir de este nivel, los cortes determinan una caída cada vez menor hasta el límite lumbosacro, después del cual no se manifiesta ningún componente neurogénico para el control de la PA basal. (Basada en Dickinson, C. J. Medicina 37 (supl. 1):9-16, 1977.)

lar y del VM ya se instalan en la fase de tensión psíquica que precede a su iniciación, lo cual denota la participación cortical.

Hipotálamo. Las investigaciones han establecido que el hipotálamo es un centro fundamental para la regulación de la PA. Globalmente puede considerarse una estación intermedia de estímulos emocionales y neuroendocrinos. La estimulación del área anterior desciende la PA y la del área posterior eleva la PA como resultado del aumento del tono simpático; por otra parte, la lesión de las áreas laterales determina un descenso persistente de la PA.

En particular cabe destacar el papel del pequeño núcleo paraventricular (NPV), anatómicamente adyacente a las paredes del tercer ventrículo y compuesto por dos grupos neuronales distinguibles: a) de grandes neuronas o magnocelular, y b) de pequeñas neuronas o parvocelular. Las neuronas magnocelulares sintetizan vasopresina y oxitocina (también sintetizadas por el núcleo supraóptico) y se proyectan hasta la hipófisis posterior, en la cual éstas se almacenan para ser liberadas en la sangre. Por su parte, las neuronas del grupo parvocelular tienen también características neuroendocrinas y se proyectan a la eminencia media, donde liberan los factores reguladores de las hormonas anterohipofisarias.

Un grupo de neuronas del grupo parvocelular, más específicamente ligadas con la modulación de la PA, se proyecta a varias regiones del SNC relacionadas con la función cardiovascular, como el núcleo del tracto solitario (NTS), las zonas dorsomedial y rostrolateroventral del bulbo (esta última probable generadora del máximo tono simpático vascular) y las neuronas preganglionares de la columna intermediolateral de la médula toracolumbar. Hoy puede concluirse que las evidencias experimentales provistas por las lesiones químicas destructivas (por ácidos caínico o iboténico, más específicos para las neuronas del grupo parvocelular) y los estudios electrofisiológicos apoyan la importante participación del NPV en el reflejo presorreceptor (véase más adelante) y en la actividad refleja inducida por los cambios del balance fluido y del volumen intravascular.

Una región hipotalámica de importancia por sus relaciones con la regulación hidrosalina y la PA es la identificada como área anteroventral del tercer ventrículo (AV3V, siglas del inglés *anteroventral third ventricle area*). En vinculación con ella existen otras estructuras: el órgano subfornical y el órgano vasculoso de la *lamina terminalis*, y entre ambos el núcleo preóptico medio; la destrucción del área AV3V altera el control de la secreción de ADH, de la sed y del apetito por el sodio y la regulación de la PA. En la vecindad del AV3V y del núcleo supraóptico se encuentra un grupo de células capaces de sensar la osmolaridad del líquido extracelular, los osmorreceptores; justamente la funcionalidad de estas células es posibilitada por la ausencia de la barrera hematoencefálica a nivel de los órganos mencionados (órgano subfornical y órgano vasculoso de la *lamina terminalis*). Finalmente, el hipotálamo es también un importante centro para la regulación de la temperatura; esta función se manifiesta por impulsos vasoconstrictores o vasodilatadores, especialmente vinculados al sector cutáneo, que pueden acompañarse de cambios de la PA.

Cerebelo. Por medio del aparato vestibular el organismo registra el cambio de la posición prona a la posición supina; la información transita por el nervio vestibular y hace sinapsis en el núcleo fastigial del cerebelo. El cambio de posición se acompaña de una respuesta hemodinámica con aumento de la frecuencia cardíaca y la PA por vasoconstricción en el músculo esquelético, el área esplácnica y el riñón, que pone de manifiesto la influencia de la conexión cerebelosa en el gobierno de la circulación.

Bulbo raquídeo y médula espinal. La estimulación de la zona dorsolateral del bulbo determina una *respuesta presora* por vasoconstricción, taquicardia e inotropismo positivo. En la zona ventromedial y caudal respecto de la zona presora descrita se obtiene una *respuesta depresora* por acción inhibitoria doble: a) inhibición de la zona presora bulbar, y b) inhibición de neuronas presoras a distintos niveles de la médula toracolumbar (en la sustancia gris del asta intermediolateral, T1 a L2 o L3). Ambas zonas bulbares componen el llamado *centro vasomotor*, que haría las veces de un barostato central; se trata en realidad de un centro con entidad fisiológica y no en sentido anatómico (consiste en áreas de agrupamiento discontinuo de neuronas). La actividad del centro vasomotor se halla bajo la influencia de impulsos neurales provenientes de los barorreceptores, quimiorreceptores, el hipotálamo, la corteza cerebral y la piel. Los términos *área presora* y *área depresora* como zonas dentro del denominado centro son más acordes con la realidad anatómica. A partir de ellas las fibras excitatorias del área presora y las inhibitorias del área depresora descienden por diferentes porciones de la médula espinal. En definitiva, la descarga simpática periférica dirigida al corazón y los vasos es regulada por este llamado centro vasomotor del bulbo raquídeo, que comprende un área amplia asentada a nivel de la formación reticular, en la porción que se extiende, en sentido longitudinal, desde justo por debajo del óbex del cuarto ventrículo hasta los núcleos vestibulares (zona rostral del bulbo) y, en sentido anteroposterior, desde el piso del cuarto ventrículo hasta las pirámides. Las fibras excitatorias son en su mayor parte homolaterales, pero las inhibitorias se cruzan ampliamente en el mismo bulbo, y aparentemente todas convergen sobre las neuronas preganglionares del asta intermediolateral de la médula como vía final común para la inervación del corazón y de los vasos sanguíneos (fig. 28-4). La figura destaca que el principal control nervioso de la PA reside a nivel de la zona bulbar y que las estructuras superiores efectúan los ajustes moduladores del área bulbar. Parece claro que, en definitiva, las influencias bulbares son en realidad ejercidas por variaciones en la frecuencia de descarga de una vía final común con nervios de acción solamente vasoconstrictora.

Cabe señalar que, en las dos últimas décadas, las investigaciones han identificado como importante eslabón para la regulación cardiovascular al área postrema (AP), región del bulbo raquídeo reconocida desde antiguo como componente del reflejo del vómito ante noxas circulantes lesivas para el SNC (por ejemplo, en la acidosis renal). Anatómicamente se trata de la zona adyacente al óbex del cuarto ventrículo, y su cualidad consiste en comportarse como sensora de sustancias presentes en la sangre dada su estructura dotada de sinusoides y capilares fenestrados rodeados por un espacio perivascular circunscrito. Esta característica incorpora al AP al grupo de los órganos circunventriculares a nivel de los cuales la barrera hematoencefálica es franqueada por los agentes circulantes y desaparece la protección de las neuronas centrales a las fluctuaciones de la composición química sanguínea (véase cap. 60). Al respecto, el AP posee alta densidad de receptores para angiotensina II (ANG II), vasopresina, catecolaminas, acetilcolina, péptido natriurético auricular, colecistocinina y opiáceos. Por sus conexiones aferentes recibe información de los núcleos paraventricular y dorso-

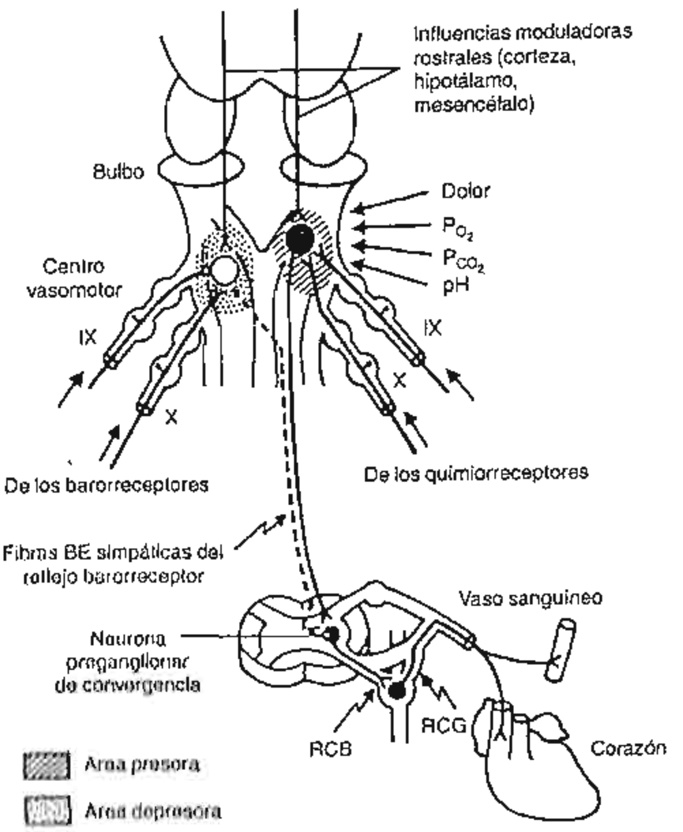


Fig. 28-4. Diagrama simplificado del centro vasomotor que muestra los principales factores que afectan su actividad. No se ilustran las conexiones recíprocas entre el hipotálamo y el tallo cerebral. Las fibras inhibitorias están indicadas con el axón punteado. Las fibras provenientes del área presora (excitatorias) son en su mayoría homolaterales y viajan en la porción ventrolateral de la médula. Las fibras del área depresora (inhibitorias) se cruzan ampliamente en el bulbo. *BE*, fibras bulboespinales; *RCB*, ramo comunicante blanco; *RCG*, ramo comunicante gris.

medial del hipotálamo y del seno carotídeo (por los nervios vagos); sus eferencias se proyectan al NTS, núcleo dorsal del vago, núcleo ambiguo y zona ventrolateral del bulbo, por lo cual constituye un eslabón fundamental del reflejo barorreceptor. Complementariamente, algunos órganos circunventriculares forman parte de la regulación de la ingestión y excreción de Na^+; a este respecto, mientras los estímulos mediados por el órgano subfornical y el órgano vasculoso de la *lamina terminalis* incrementan la ingesta líquida y la natriuresis, a través del AP se inhibirían ambas funciones. En síntesis, todas las conexiones químicas y de tráfico nervioso descritas señalan la importancia del AP respecto de la homeostasis cardiovascular.

Inervación de los vasos periféricos

Los vasos involucrados en la regulación del flujo tisular son las arteriolas. En el sector de estos pequeños vasos (de diámetro inferior a 300 µm) se ejerce la mayor proporción (aproximadamente el 60% del total) de la resistencia y la mayor capacidad de regulación de la circulación en el circuito vascular izquierdo. Es oportuno recordar que en la circulación pulmonar también el 60% de la resistencia se ejerce a nivel de pequeños vasos, pero, en este caso, por la trama de los capilares. Cabe consignar que no es lo mismo indicar la *participación proporcional* en ambos sectores señalados (arteriolar sistémico y capilar pulmonar) que indicar el *punto de máxima resistencia en ambos circuitos: las respectivas bocas de salida de la aorta y de la arteria pulmonar*, dado que ambas son los puntos de menor diámetro en el sistema canalicular (ley de Poiseuille). La PA media (véase cap. 25) disminuye a medida que se progresa en el árbol vascular a partir del corazón (véase fig. 20-2); como el flujo o caudal en ml/min (Q) es siempre el mismo a cualquier nivel del árbol vascular, y $PA = Q \times R$ (resistencia vascular), se deduce que el valor que tiene que disminuir para que se manifieste una caída de la PA es el correspondiente al factor R (lo que ocurre si se considera un sitio cada vez más alejado del nacimiento de los grandes vasos, por el incremento del área total de sección del árbol vascular a ese nivel). Es decir, el área de sección completa a nivel de las arteriolas corresponde a un valor de resistencia menor (R evaluada en unidades absolutas de mm Hg/litro de caudal/min) que el correspondiente a las áreas de secciones vasculares previas.

Por otra parte, los capilares, dado que sus paredes consisten sólo en una capa endotelial, no participan en la resistencia como lo hacen las arteriolas, es decir, modificando activamente su calibre. Esta noción de total pasividad capilar para responder a las demandas de flujo ante una mayor demanda metabólica tisular (como en el ejercicio) no está, sin embargo, definitivamente confirmada. Por cierto, el número de capilares permeables se incrementa cuando el metabolismo tisular aumenta; la pregunta aún no contestada es si esa apertura capilar es determinada en su totalidad por la diferencia de presión transmural resultante de la modulación de los esfínteres precapilares o si la pared capilar está provista de cierta capacidad de contracción y relajación. A este respecto, antiguos estudios postulaban la posibilidad de que los pericitos (células pericapilares de Rouget) fueran responsables de cierta actividad motora intrínseca de los capilares. No obstante, a la altura actual del conocimiento, es sin duda correcto atribuir la principal acción reguladora de la PA de perfusión al control arteriolar activo: si esta PA aumenta, aumentará la presión transmural en los capilares y determinará la apertura de nuevos vasos; se trata de un *mecanismo pasivo de "distensión y reclutamiento capilar"* (con aumento del flujo hacia los tejidos), particularmente significativo en la circulación pulmonar, pero que también opera en la circulación mayor.

La modulación de los vasos de resistencia (provistos de músculo liso) a cargo del sistema nervioso periférico depende principalmente del simpático adrenérgico. El centro vasomotor bulbar (antes descrito) envía sus señales a los ganglios simpáticos, cuyas eferencias liberan noradrenalina en las sinapsis de los órganos blanco, la cual actúa sobre los receptores adrenérgicos específicos (postsinápticos y presinápticos) en el corazón y los vasos.

Eferencias vasoconstrictoras (tono simpático). A partir de la sustancia gris del asta intermediolateral de la médula espinal (segmentos T1 a L2 o L3, según ya se ha señalado) emergen las fibras que forman parte de la raíz anterior de los nervios motores, de la cual se separan a través de fibras mielínicas (los ramos comunicantes blancos) para unirse a la cadena simpática paravertebral y hacer sinapsis en ganglios de la cadena al mismo nivel de su ingreso o, después de un trayecto dentro de la cadena, en ganglios por arriba o por debajo de ese nivel. Las fibras posganglionares son amielínicas (ramos comunicantes grises), y vuelven a incorporarse a la raíz motora de los nervios espinales para inervar las arterias y venas, acompañando periféricamente el trayecto de los vasos como una red envolvente (fig. 28-5). Las fibras para la cabeza y el cuello circulan por nervios cervicales y algunos pares craneales. Todas las arteriolas, cualquiera que sea su ubicación, están inervadas de este modo a partir del segmento antes indicado de la médula espinal (T1 a L3). Los terminales nerviosos simpáticos vasoconstrictores contienen y liberan noradrenalina y están presentes en todos los vasos excepto en los capilares. La inervación se incrementa hasta los vasos precapilares (pequeñas arterias y arteriolas, donde los filamentos nerviosos penetran desde la adventicia hasta un tercio de la capa de músculo liso), cuya rica provisión de fibras decrece hacia los más pequeños hasta desaparecer, como se ha dicho, en los capilares. La inervación reaparece en las vénulas y se incrementa en las venas más grandes, pero, de todos modos, éstas no alcanzan el grado de inervación de los vasos precapilares. El control nervioso sobre los vasos de capacitancia es potente, capaz de modificar sustancialmente el retorno venoso al corazón y por consiguiente el volumen minuto cardíaco y la presión arterial.

En condiciones basales los terminales simpáticos descargan con una frecuencia de 1 o 2 impulsos por segundo (el llamado tono simpático) y alcanzan los 10 impulsos por segundo con la excitación fisiológica máxima. En el capítulo 30 se hace referencia a la regulación del corazón (que sólo posee receptores simpáticos β_1, mediante los cuales se estimulan todas las propiedades del corazón); los vasos, por su parte, poseen receptores adrenérgicos postsinápticos que posibilitan la vasoconstricción (α_1 y α_2) y la vasodilatación (β_2). En el corazón y en los vasos existen también en el terminal axónico receptores presinápticos, los que inhiben (α_2) o estimulan (β_2) la liberación del neurotransmisor a partir de su concentración en la interfase de la sinapsis (participan como moduladores de la descarga simpática). Cabe notar que para determinar la concentración de catecolaminas en la interfase participan también las catecolaminas circulantes que provienen de la médula suprarrenal (véase más adelante).

Eferencias vasodilatadoras. *Vías simpáticas.* La existencia de una eferencia vasodilatadora simpática toracolumbar ha sido muy discutida. En el perro y en el gato se han demostrado *fibras vasodilatadoras colinérgicas* que siguen el trayecto de los nervios simpáticos del músculo esquelético, las cuales se activarían por estímulo de la corteza motora y el hipotálamo, pero en el momento actual se consideran inexistentes en el hombre y en otros mamíferos como el conejo.

Vías parasimpáticas. En regiones limitadas del área craneana (vasos cerebrales, lengua y glándulas salivales) y del área sacra (genitales externos, vejiga y recto) corren fibras parasimpáticas con acción vasodilatadora; llama la atención, sin embargo, que su efecto sea muy resistente a la atropina.

Vías histaminérgicas. Estas fibras no han sido demostradas en el hombre sino en el perro. Su efecto vasodilatador es bloqueado por los antihistamínicos.

Vías antidrómicas. Estas vías se ponen de manifiesto, particularmente en la inervación cutánea, por el denominado reflejo axónico. Un estímulo aplicado en la extremidad aferente de una raíz dorsal sensitiva (cualquier cosa que dañe la piel: traumatismo, temperaturas extremas) se propaga hasta una bifurcación y desde allí retorna hacia la periferia de manera antidrómica por otra rama nerviosa cuya conducción regular es la aferencia sensitiva; el impulso así transmitido produce vasodilatación local. No se ha establecido con seguridad el tipo de neurotransmisor, pero los candidatos son la acetilcolina, histamina, adenosina-trifosfato y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Las vías vasodilatadoras descritas completan la información sobre la participación nerviosa en el control periférico de la circulación. Sin embargo, cabe destacar que las principales responsables del gobierno de la PA sistémica son las diferencias en el tono simpático vasoconstrictor. Las vías vasodilatadoras comentadas contribuyen a la regulación ocasional de sectores particulares, como es el caso de la piel o el músculo esquelético en el ejercicio.

Señales aferentes. Toda regulación biológica supone la existencia de sensores de la variable que se intenta controlar; de esta manera se recoge la información necesaria para modular dicha variable. A partir de tales sensores la información sigue una vía aferente que llega hasta el sistema nervioso central, donde será elaborada la respuesta eferente adecuada.

Los efectos simpáticos y vagales reflejos del aparato cardiovascular tienen como principal estación mediadora en el SNC al bulbo raquídeo. Las aferencias nacen en los barorreceptores o presorreceptores, la piel, el hipotálamo y la corteza cerebral. Por su parte, los quimiorreceptores dan lugar a aferencias a partir de las concentraciones en sangre de O_2 y CO_2 y del pH.

Presorreceptores. Para el caso de la PA, los sensores periféricos específicos son los presorreceptores o barorre-

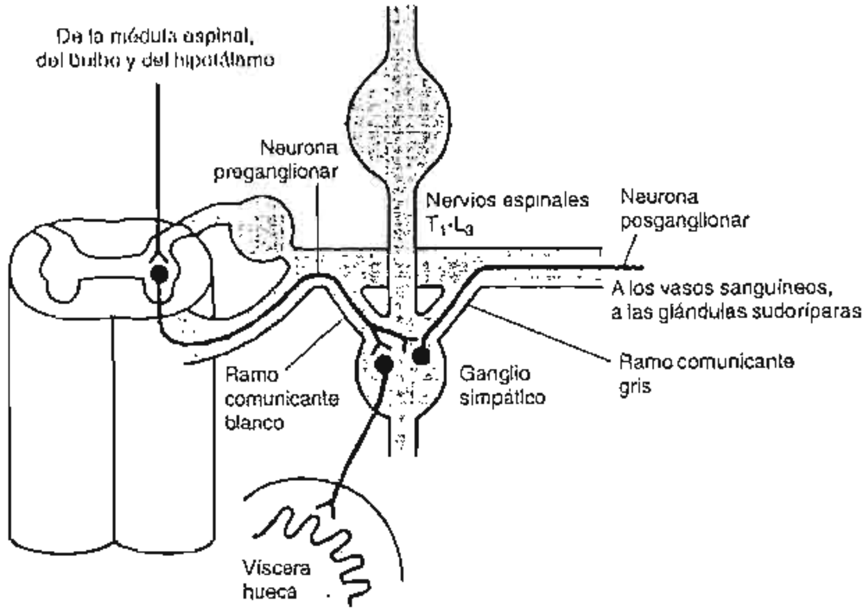


Fig. 28-5. Sistema nervioso autónomo: aferencias simpáticas.

ceptores (del griego *barós*, peso, equivalente de la fuerza que genera presión al actuar sobre una superficie: P = F/S). Desde el punto de vista anatómico, consisten en una malla de terminales nerviosos amielínicos situados en la adventicia a nivel del nacimiento de la carótida interna (zona que presenta cierta dilatación por adelgazamiento de la pared a expensas de la media: el seno carotídeo) y del cayado de la aorta; se trata por consiguiente de terminales nerviosos incluidos en la pared vascular (a diferencia de los quimiorreceptores, anatómicamente yuxtapuestos a la pared arterial). Además se han descrito presorreceptores localizados en el tronco carotídeo, en la arteria mesentérica, la subclavia y la aorta torácica descendente, cuya presencia se pone de manifiesto cuando se deslindan por desnervación los senos carotídeos y el cayado. También están presentes en el lecho vascular pulmonar y en el corazón (ventrículos y aurículas).

Mecanismo del reflejo barorreceptor. Los presorreceptores responden al estiramiento (tensión de la pared) generado por las variaciones de la PA (recuérdese la ley de Laplace: T = P × r) y envían sus impulsos aferentes al SNC por nervios del parasimpático craneano: el nervio del seno (nervio de Hering, descrito en 1923), que se une al IX par o glosofaríngeo —para los carotídeos—, y el nervio aórtico (nervio de Ludwig-Cyon, descrito en 1836), que se une al X par o neumogástrico —para los del cayado aórtico—. El umbral para la respuesta es menor para los presorreceptores carotídeos, es decir que éstos son más sensibles para *modular las variaciones de la PA*.

El reflejo barorreceptor constituye el principal mecanismo de regulación de la PA por el SNC. *La particularidad de este reflejo consiste en permanecer vigente frente a las continuas variaciones de la PA durante el ciclo cardíaco normal.* Los cambios de la PA alteran la frecuencia de descarga de los nervios barorreceptores. Si se registra la frecuencia de los impulsos inhibitorios aferentes que transitan por el nervio de Cyon en concordancia con un registro de presión aórtica (fig. 28-6), se observa que el número máximo de descargas coincide con el ascenso y el pico sistólico, y que éstas llegan a desaparecer en la diástole; existe un límite anatomofuncional para la frecuencia máxima de respuesta, que se alcanza, en el rango de PA normal, en el orden de los 160 mm Hg; por otra parte, los estímulos inhibitorios cesan por debajo de 60 mm Hg. Por consiguiente, para la regulación de la PA, la acción del barorreflejo se manifiesta como una actividad rítmica, que al elevarse la PA determina inhibición simpática (vasodilatación y menor contractilidad cardíaca) y activación parasimpática (mayor tono vagal con bradicardia) para descenderla; por el contrario, cuando la PA desciende decrecen las aferencias al NTS, se desinhibe el simpático (se genera vasoconstricción y mayor contractilidad cardíaca) y disminuye el tono parasimpático (se genera taquicardia), con ascenso de la PA.

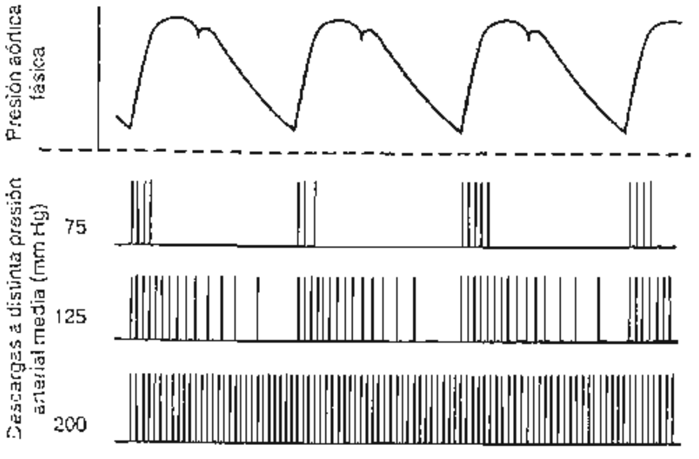


Fig. 28-6. En el *panel inferior* se esquematizan, para distintas presiones arteriales medias, las descargas de una fibra nerviosa que sale del barorreceptor carotídeo hacia el núcleo del tracto solitario homolateral. Los trenes de descargas (*líneas verticales*) se inician en la fase de ascenso de la presión aórtica y tienen pocos impulsos cuando la presión media es de 75 mm Hg, pero su número aumenta a medida que asciende la presión arterial media.

Cabe destacar que una modificación sostenida de la PA en el mismo sentido (por ejemplo, el incremento permanente que se observa en la hipertensión arterial) determina la adaptación de los presorreceptores a los nuevos niveles, característica conocida como recalibración (*reset* en inglés). Este hecho implica que el presorreceptor va a cumplir su función "moderando" las variaciones de PA en un nuevo rango de valores de presión sistólica y diastólica propios del estado hipertensivo al cual se ha adaptado. En síntesis, son sensibles a las *variaciones (fluctuaciones)* de la PA, pero son capaces de adaptarse, cambiando los valores a los que cumplen su función sin abandonar su papel de moderadores.

Las estructuras del SNC que forman parte del área refleja barorreceptora integran en la respuesta otros impulsos que denotan la situación general fisiológica y psicológica del organismo entero. Los barorreceptores funcionan como integrantes de un arco reflejo interneuronal de retroalimentación negativa para la PA (es decir, como un arco reflejo de señal efectora inhibitoria) (fig. 28-7). Como ya se indicó, las aferencias hacia la sinapsis central en el NTS a nivel del bulbo transitan por vía parasimpática, pero su descarga efectora es dual: parasimpática y simpática. A partir del NTS parten las conexiones eferentes para estimular la actividad parasimpática (por medio del núcleo dorsal del vago, el núcleo ambiguo y los núcleos de la sustancia reticular) e inhibir la actividad simpática. Las investigaciones más recientes habrían logrado identificar algunos aminoácidos involucrados como neurotransmisores en el reflejo; sin embargo, las evidencias experimentales no pueden considerarse todavía concluyentes.

Por otra parte, las características anatómicas de la pared de los vasos condicionan la calidad de respuesta del barorreceptor; así, por ejemplo, con el envejecimiento disminuye la habilidad del reflejo para contribuir al ajuste de la PA con los cambios de posición. Normalmente, cuando se pasa de la posición acostada a la posición de pie disminuye el retorno venoso por efecto de la presión hidrostática; en consecuencia caen el VM y la PA y esta caída activa el reflejo barorreceptor para recuperarlos; con la edad, la calidad de esta respuesta disminuye. La "actividad tónica" permanente de los presorreceptores se pone de manifiesto en la *hipertensión por desnervación* que se desencadena cuando se seccionan experimentalmente las vías aferentes (inhibitorias) del reflejo o se destruye el NTS mediador; cabe notar que, en el caso de la desnervación, no se trata de una hipertensión genuina, ya que se mantienen los valores de presión media, sino de un incremento del pico y valle de la onda de pulso (aumenta la presión de pulso o diferencial por la ausencia amortiguadora de los presorreceptores). Por

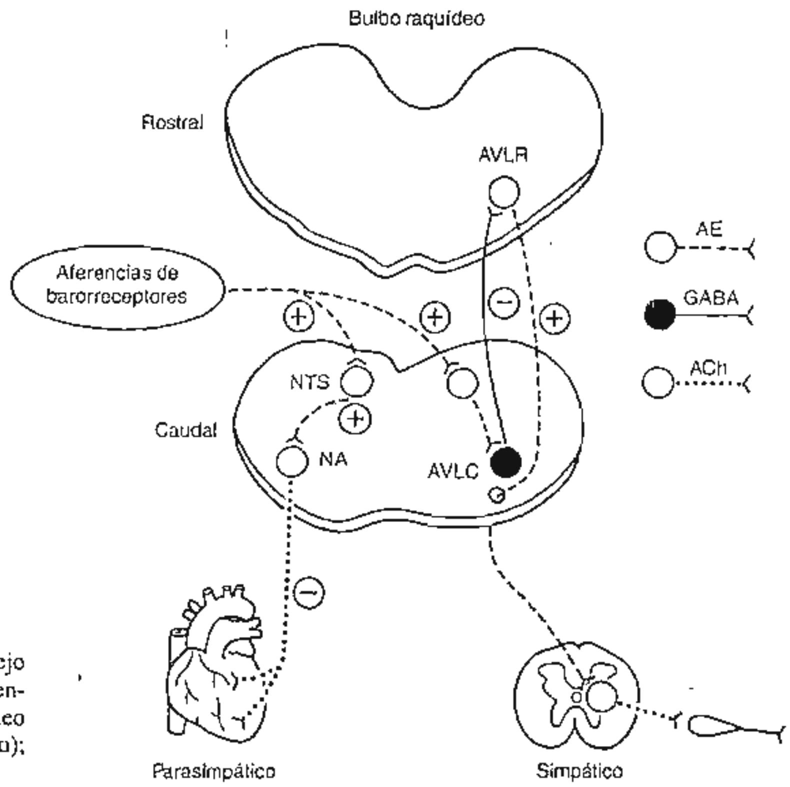

Bulbo raquídeo
Rostral
AVLR
Aferencias de barorreceptores
⊖
⊕
⊕
⊕
AE
GABA
ACh
NTS
⊕
Caudal
NA
AVLC
⊖
Parasimpático
Simpático

Fig. 28-7. Vías y neurotransmisores involucrados en el reflejo barorreceptor. *AVLR*, área ventrolateral rostral; *AVLC*, área ventrolateral caudal; *NTS*, núcleo del tracto solitario; *NA*, núcleo ambiguo; *AE*, aminoácido excitatorio (glutamato y aspartato); *GABA*, ácido γ-aminobutírico; *ACh*, acetilcolina.

ello es más apropiado definirla como una marcada labilidad de la PA y no como hipertensión real. La figura 28-4 ayuda a integrar los mecanismos descritos.

Quimiorreceptores. Los quimiorreceptores son pequeños corpúsculos globulares (de unos 10 mg) con entidad anatómica e irrigación propias; se localizan contiguos a la bifurcación carotídea (cuerpo o glomo carotídeo) y al cayado aórtico (glomos aórticos), pero son independientes (instalados por fuera) de las paredes vasculares (fig. 28-8). Estos receptores se hallan particularmente diseñados para la regulación de la función respiratoria como sensores de la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH sanguíneos, pero secundariamente también están involucrados en la regulación de la PA. Esta última intervención se da claramente en la hipoxia sistémica de cualquier origen (patológica o fisiológica, como en la altura), la cual determina un aumento de la descarga simpática con incremento de la PA sistémica y también de la PA pulmonar. Además, si existe una caída muy severa de la PA (a 60 mm Hg o menos), los quimiorreceptores se suman a la respuesta de los presorreceptores para potenciar la respuesta presora; es probable que en este caso exista una caída de la P_{O_2} plasmática que actuaría como factor estimulante (hipoxia). La vía nerviosa aferente del reflejo es semejante en su trayectoria a la vía de los barorreceptores: el

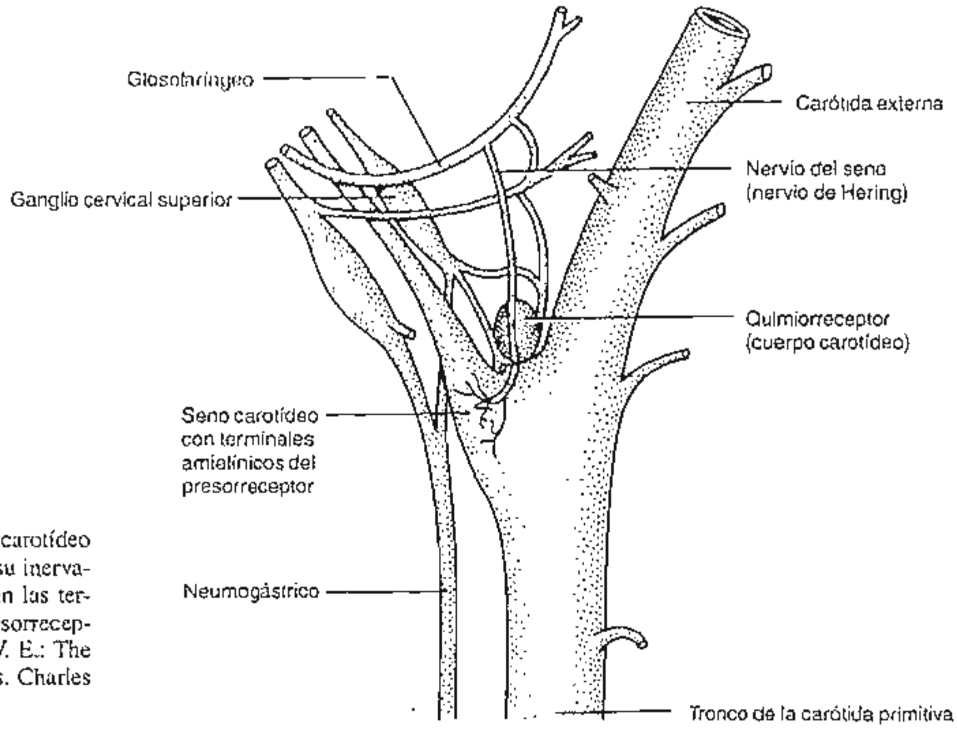

Glosofaríngeo
Carótida externa
Nervio del seno (nervio de Hering)
Ganglio cervical superior
Quimiorreceptor (cuerpo carotídeo)
Seno carotídeo con terminales amielínicos del presorreceptor
Neumogástrico
Tronco de la carótida primitiva

Fig. 28-8. Diagrama que representa el seno carotídeo y el cuerpo carotídeo (quimiorreceptor) con su inervación en el perro. Adicionalmente se observan las terminaciones nerviosas amielínicas de los presorreceptores en la pared vascular. (Según Adams, W. E.: The comparative morphology of the carotid sinus. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958.)

glosofaríngeo (IX par craneano) para los quimiorreceptores carotídeos y el neumogástrico (X par craneano) para los aórticos.

La estructura de los glomos es de tipo endocrino; las células glómicas contienen numerosos gránulos de tipo neurosecretor que corresponden en proporción decreciente a dopamina, noradrenalina y serotonina; también se encuentran en cantidades muy pequeñas acetilcolina, adrenalina y polipéptidos de tipo encefalinas. Las células glómicas están estrechamente vinculadas con las terminaciones nerviosas del IX par (glomo carotídeo) y X par (corpúsculos aórticos) y se hallan casi totalmente rodeadas por las llamadas células capsulares, las cuales poseen una membrana basal y separan a las células glómicas de los capilares; éstos, a su vez, poseen su propia membrana basal y están rodeados por los pericitos y sus prolongaciones, de manera que las células glómicas no tienen contacto directo con la sangre sino que actúan como transductores interpuestos entre la sangre que sensan y las terminaciones nerviosas. El flujo sanguíneo de los quimiorreceptores es muy elevado: 2.000 ml/100 g, en comparación con otros órganos con valores importantes de flujo como el riñón (450 ml/100 g) y el encéfalo (55 ml/100 g). Debe destacarse que los quimiorreceptores no sensan los cambios químicos de la sangre que circula por la luz de los grandes vasos (carótidas y aorta), sino de la microcirculación propia, ya que son estructuras contiguas a los grandes vasos, pero, como se destacó anteriormente, están por fuera de ellos.

CONTROL HUMORAL DE LA PRESION ARTERIAL

Se definen como sustancias humorales aquellas que están presentes en el torrente circulatorio y cuya liberación se realiza a distancia del órgano blanco. En nuestro caso interesan particularmente las vinculadas con la modulación contráctil del músculo liso vascular: catecolaminas, angiotensina II, bradicinina, péptido natriurético auricular, vasopresina, serotonina. Además de su presencia circulante, algunas se forman también en la pared de los vasos y participan así localmente en la regulación del tono (véase más adelante): es el caso de la renina-angiotensina y las calicreínas-cininas, cuyos sistemas están íntegramente presentes en la pared de los vasos sanguíneos.

Catecolaminas suprarrenales. Cuando se desencadena una respuesta simpática ante cualquier tipo de estrés, aumenta la liberación de catecolaminas por los terminales nerviosos periféricos y también por la médula suprarrenal. El 80% de las catecolaminas liberadas por la médula suprarrenal a la circulación corresponde a adrenalina y el 20% restante a noradrenalina, las cuales, entre sus múltiples efectos humorales, incluyen la regulación de la PA. La participación de las catecolaminas plasmáticas en el mantenimiento del tono vascular en condiciones basales no es, sin embargo, sustancial; lo contrario ocurre en presencia de un tumor de células cromafines (denominado feocromocitoma, la mayoría de las veces de localización suprarrenal y un 15% extraadrenal) cuya secreción predominante suele ser en general de noradrenalina; en este caso se desarrolla una hipertensión secundaria que puede ser muy severa, pero que cura con la extirpación del tumor.

La acción vasoconstrictora de las catecolaminas es mediada, según se ha señalado anteriormente, por los receptores α_1 y α_2 de los vasos. La adrenalina ejerce además una acción vasodilatadora mediada por los receptores β_2, capaz de determinar hipotensión y aumento del flujo en el músculo esquelético; su mayor afinidad por los receptores β_2 se pone de manifiesto a concentraciones bajas, ya que este efecto vasodilatador queda enmascarado a concentraciones altas por la acción vasoconstrictora mediada por los receptores α_1 y α_2.

Serotonina. La serotonina (5-hidroxitriptamina) tiene efecto vasoconstrictor, pero también dilata los vasos en determinadas áreas o en ciertas condiciones (acción comprobada experimentalmente con dosis bajas).

La mayor parte de la serotonina circulante se origina en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal (las que se hallan insertadas entre las células del epitelio), que la sintetizan y la vuelcan en la circulación portal. Otra fuente de serotonina está constituida por las neuronas monoaminérgicas del SNC (sistema límbico, núcleo magno del rafe del bulbo raquídeo); sin embargo, sólo los vasos de algunas áreas de la circulación cerebral reciben inervación de neuronas serotoninérgicas. Cabe notar que tanto las neuronas monoaminérgicas centrales como las células enterocromafines derivan embriológicamente de la cresta neural. Una baja proporción de serotonina es inactivada en el hígado y en el endotelio vascular pulmonar, en tanto que la remanente es captada y almacenada por las plaquetas; así, alrededor del 90% de la amina de la sangre está presente de manera inactiva dentro de las plaquetas en pequeños gránulos densos a la microscopia electrónica. Por consiguiente, el nivel circulante en plasma es muy bajo (20 ng/ml), y por eso, en condiciones basales, su participación en la regulación cardiovascular aparenta ser poco significativa; en cambio, desempeña un papel preponderante en los episodios vasoespásticos y tromboembólicos, en los cuales las plaquetas liberan serotonina durante el proceso de coagulación o por adherencia a las paredes vasculares. Un análisis más extenso sobre los receptores y los efectos de la serotonina corresponde a la farmacología.

Vasopresina u hormona antidiurética. La hormona antidiurética (ADH, del inglés *antidiuretic hormone*) es sintetizada (al igual que la oxitocina) en las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo anterior, cuyos axones la transportan hasta la hipófisis posterior para su almacenamiento y liberación. Su conocida acción vasopresora (por la cual tomó el nombre de vasopresina, dado su efecto vasoconstrictor arteriolar y venoso) sólo se manifiesta a concentraciones suprafisiológicas. Por el contrario, la función regulatoria primordial de la ADH se ejerce sobre el balance hídrico, al determinar antidiuresis por la reabsorción de agua libre de solutos debido a su acción sobre los epitelios de los túbulos renales distal y colector (véase cap. 38). Ejerce este efecto uniéndose a un receptor de la membrana celular basolateral que activa a la adenilato-ciclasa y eleva la concentración intracelular de cAMP como segundo mensajero. La ausencia de ADH se manifiesta por diuresis acuosa; ante concentraciones fisiológicas de la hormona, la reabsorción de agua no se acompaña de cambios del flujo plasmático renal, de la filtración glomerular ni de la excreción de iones. Su participación en la homeostasis hídrica (y por ende en la regulación del volumen extracelular y del volumen sanguíneo), en forma sinérgica con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, justifica su inclusión entre los factores que regulan la PA en condiciones basales; además, cuando existe depleción de volumen por una hemorragia, el aumento de la concentración de ADH en sangre es importante y seguramente participa además en el mantenimiento de la PA en la emergencia por su efecto vasoconstrictor. A este respecto cabe notar que, en ausencia de ADH (ratas con déficit congénito de ADH, cepa Brattleboro), los animales presentan presión arterial normal. Esto confirmaría que la ADH no sería esencial para la regulación de la PA normal; pero es interesante observar que estos animales no desarrollan hipertensión por suministro de un mineralocorticoide junto con la administración excesiva de sal. Esta es una forma experimental de desarrollar hipertensión en animales normales (hipertensión DOCA/sal).

Sistema renina-angiotensina (SRA). El SRA participa en el control de la presión arterial por vía humoral, pero también está presente en el SNC y en la pared de los vasos, donde ejerce un control local. En la actualidad es considerado el mecanismo humoral más importante para el control cardiovascular en la homeostasis normal y en la hipertensión arterial.

En 1898, Tigerstedt y Bergman identificaron una sustancia presora en los extractos de riñón a la que denominaron renina. Más tarde, entre 1939 y 1940, un grupo de destacados investigadores argentinos encabezados por Braun Menéndez, y los norteamericanos Page y Helmer, demostraron por separado que el efecto presor se debía a un octapéptido, la angiotensina, generado por acción enzimática de la renina sobre un sustrato proteico circulante, el angiotensinógeno.

La renina es una enzima proteolítica (peso molecular de 41 kDa) elaborada a partir de un precursor, la prorrenina, en las células yuxtaglomerulares (CYG) localizadas en la pared de la arteriola aferente del glomérulo renal (células musculares lisas modificadas). El grupo de CYG es contiguo a otro grupo de células, en este caso del epitelio del túbulo distal del nefrón (también células modificadas: las células de la mácula densa), que, dado el recorrido del asa de Henle, entran en contacto a nivel de la corteza renal con las CYG de la arteriola aferente y cumplen funciones todavía no bien definidas, en apariencia sensoras de la excreción y/o reabsorción de sodio. En conjunto, las CYG y las células de la mácula densa constituyen el denominado aparato yuxtaglomerular (véase fig. 38-3).

La prorrenina resulta del procesamiento en el retículo endoplasmático del primer producto del mRNA de la renina: la preprorrenina, una proteína de 47 kDa. La prorrenina puede almacenarse en los gránulos de las CYG, donde será convertida en renina, o pasar a la circulación, en la cual también puede generar renina. La prorrenina carece aparentemente de efecto propio, aunque constituye el 80-90% de la concentración de renina dosable en el plasma. La renina tiene una vida media de 60 minutos.

El sustrato de la renina o angiotensinógeno es una glicoproteína sintetizada en el hígado que forma parte de las α_2-globulinas plasmáticas. Su concentración en el plasma presenta una amplia variación que está vinculada con la información genética y que parece participar en la modulación de la presión arterial por el SRA. La concentración plasmática de angiotensinógeno aumenta por la acción de los estrógenos (por ejemplo, durante la gestación), los anticonceptivos orales y los glucocorticoides.

El angiotensinógeno es hidrolizado por la renina, que rompe una unión leucina-leucina y libera el decapéptido angiotensina I (ANG I). Este decapéptido tiene un débil efecto presor y es hidrolizado en la circulación por una enzima de la membrana de las células endoteliales, la convertasa o *enzima convertidora de la angiotensina* (ECA), homóloga a la cininasa II, que le hace perder los dos aminoácidos terminales (histidina y leucina) para formar el octapéptido ANG II (fig. 28-9). Si bien la conversión tiene lugar en todo el organismo, el endotelio del lecho pulmonar es el lugar preferencial. La ANG II, que ejerce los principales efectos fisiológicos del sistema, es inactivada por una serie de peptidasas: las angiotensinasas, presentes en la mayoría de los tejidos y, en concentraciones muy altas, en los eritrocitos (la vida media de la ANG II es de aproximadamente un minuto). Los productos derivados son fragmentos más pequeños formados por la pérdida progresiva de aminoácidos de la cadena peptídica. El primer producto, un heptapéptido, posee no más del 50% de la actividad presora de la ANG II, pero, curiosamente, el mismo efecto estimulante para la secreción de aldosterona (se lo denomina ANG III, y justifica que al sistema se lo identifique como renina-angiotensina-aldosterona). El siguiente fragmento, un hexapéptido, es considerado completamente inactivo.

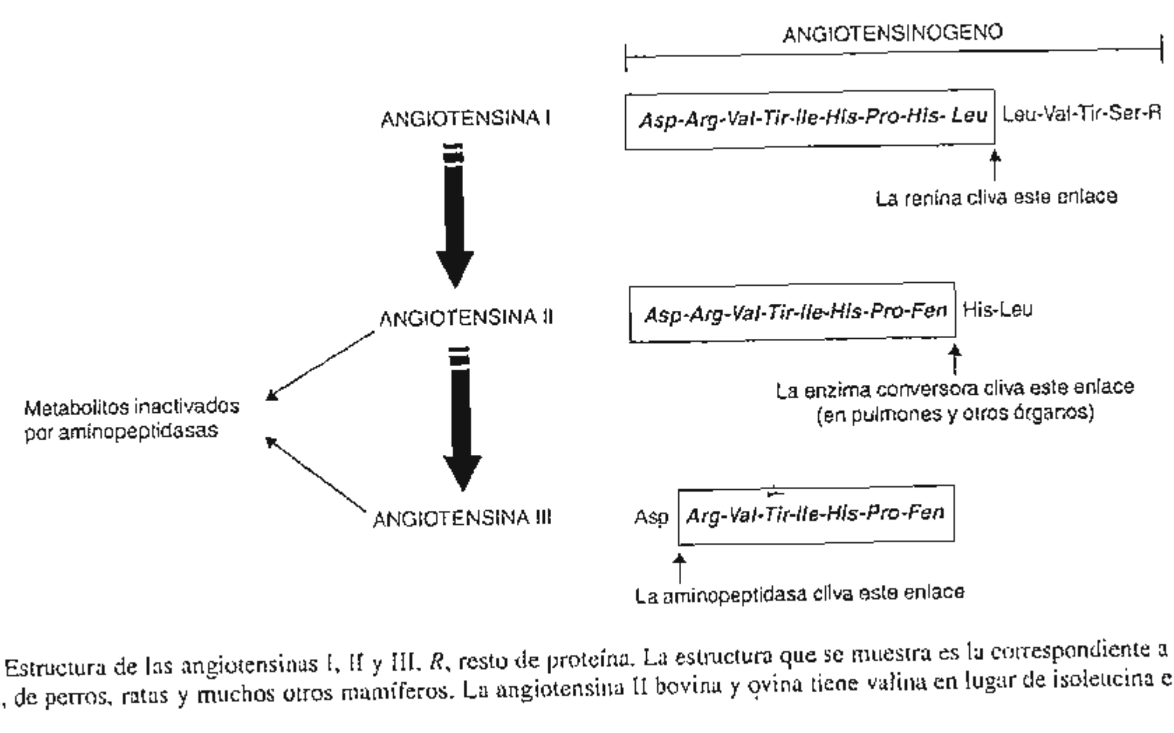

ANGIOTENSINOGENO
ANGIOTENSINA I
Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-His- Leu
Leu-Val-Tir-Ser-R
La renina cliva este enlace
ANGIOTENSINA II
Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen
His-Leu
La enzima conversora cliva este enlace
(en pulmones y otros órganos)
Metabolitos inactivados
por aminopeptidasas
ANGIOTENSINA III
Asp
Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen
La aminopeptidasa cliva este enlace

Fig. 28-9. Estructura de las angiotensinas I, II y III. *R*, resto de proteína. La estructura que se muestra es la correspondiente a la angiotensina II humana, de perros, ratas y muchos otros mamíferos. La angiotensina II bovina y ovina tiene valina en lugar de isoleucina en la posición 5.

Regulación del SRA. Como toda enzima, la renina es activada por diferentes estímulos, la mayoría de ellos en secuencia con la aldosterona: 1) descarga simpática mediada por los receptores β_2 de las catecolaminas; 2) prostaciclina (prostaglandina I_2); 3) disminución de la PA en la arteriola aferente (las CYG se comportarían como receptores de estiramiento); 4) reducción del volumen de líquido extracelular y en particular de la volemia; 5) disminución de la concentración de sodio (y/o de cloro) en las células de la mácula densa del túbulo contorneado distal; 6) dieta rica en potasio. Cambios opuestos a los señalados en 4) y 5): la expansión extracelular o de la volemia y la ingesta excesiva de sodio son de efecto inhibitorio; también es inhibitoria la estimulación simpática de los receptores α y el efecto de la $PGF_{2\alpha}$. Finalmente, de manera análoga a otros sistemas hormonales, el nivel circulante del producto activo (ANG II) actúa como modulador de la actividad renínica por un efecto de retroalimentación negativa.

El funcionamiento del SRA puede evaluarse midiendo: 1) la actividad plasmática de la renina; 2) la concentración plasmática de la renina; 3) la concentración plasmática de ANG II. Es importante colocar a los sujetos que van a ser examinados en condiciones de ingesta de sodio estandarizadas a fin de minimizar la marcada influencia de ésta en la liberación de la enzima. Los valores normales de ANG II determinados por radioinmunoensayo son del orden de 5-20 pg/ml.

En estudios experimentales son importantes las determinaciones en tejidos (en particular tejido nervioso y vascular), en los cuales se ha comprobado la existencia de todos los componentes del sistema (sustrato, angiotensinas I y II, enzima convertidora), seguramente vinculados con la fisiología y la fisiopatología de la hipertensión arterial, aunque de manera aún no definida.

Receptores y efectos biológicos de la angiotensina II. Como ocurre con otras hormonas peptídicas, la ANG II desencadena sus efectos ligándose a receptores de membrana en los órganos blanco. Hasta el momento se han identificado dos tipos de receptores: AT_1, virtual mediador de todos los efectos de la ANG II conocidos, y AT_2, aparentemente vinculado a los efectos de la ANG II sobre la diferenciación y el crecimiento celulares.

Cabe consignar que el plasma de sujetos nefrectomizados posee niveles bajos pero mensurables de prorrenina y renina. La observación es acorde con la presencia completa del sistema constatada en múltiples tejidos extrarrenales, hecho que apoya la participación del SRA en acciones locales: regulación de neuropéptidos y balance hidrosalino en el SNC, transporte iónico en epitelios, participación en la fertilización en el tracto reproductivo, en los procesos de inflamación y reparación y en la regulación local de la actividad del corazón y los vasos.

En síntesis, la ANG II participa en tres instancias regulatorias: 1) por su contribución humoral (que asegura su acción a distancia); 2) por su generación de efectos tisulares locales (acción paracrina), y 3) por un destacable efecto sobre el sistema nervioso (central y periférico), en el cual se combinan efectos locales (por la presencia completa del sistema en el tejido nervioso y en el líquido cefalorraquídeo) y humorales (dado que la barrera hematoencefálica, que no permite el paso de ANG II, es sin embargo permeable a ella en los órganos circunventriculares).

Los efectos vinculados con la regulación de la presión arterial son:

1. Efecto vasopresor: la ANG II tiene efecto directo sobre los vasos; se la consideraba el vasoconstrictor más potente hasta el descubrimiento en 1988 de la endotelina. Dosis bajas que no elevan la PA cuando se administran por vía venosa o carotídea aumentan la RP y el VM si se inyectan en la arteria vertebral. Este efecto indirecto se debe a la estimulación del área postrema, que provoca aumento de la vasopresina y de las catecolaminas suprarrenales.
2. Efecto inotrópico positivo sobre el músculo cardíaco.
3. Efecto dipsógeno central.
4. Favorece la liberación de catecolaminas por su acción en el SNC, los ganglios simpáticos y los terminales nerviosos.
5. Estimula la síntesis y liberación de aldosterona.
6. A nivel de los túbulos renales favorece la reabsorción de sodio (efecto directo en el túbulo proximal, e indirecto por aldosterona en el túbulo distal).
7. Estimula la secreción de hormona antidiurética o potencia su acción.
8. Favorece la síntesis de prostaglandinas.
9. Activa la proliferación celular.

Papel del SRA en la hipertensión arterial. Hoy es posible "intervenir específicamente" sobre el SRA e interrumpir su secuencia a tres niveles diferentes administrando: 1) proteasas "antirrenina"; 2) inhibidores de la ECA (que impiden la transformación de ANG I en ANG II); 3) análogos de la ANG II, compuestos peptídicos semejantes a ésta (por ejemplo, la saralasina, un nonapéptido) que se unen con mayor afinidad a los receptores y que actúan así como inhibidores competitivos de efecto presor pobre, y 4) bloqueadores de los receptores AT_1 para la ANG II, recientemente desarrollados.

A pesar de las posibilidades anteriores, aún no se ha logrado definir la contribución del SRA en los sujetos con *hipertensión primaria o esencial* (el grupo más numeroso, en el cual la herencia genética se revela como primordial). No obstante, la buena respuesta terapéutica a inhibidores de la ECA confirmaría la importante contribución fisiopatológica del SRA en la mayoría de ellos.

Cuando existe un tumor renal productor de renina, el mecanismo causal no ofrece dudas: En esta patología la extirpación del tumor reduce los niveles de renina y corrige la PA; por consiguiente, se trata de una hipertensión imputable a un factor conocido que conforma, con otras similares como las derivadas de un tumor productor de catecolaminas (feocromocitoma), de aldosterona (hiperaldosteronismo primario) o de una estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular), el grupo de *hipertensiones secundarias* (que curan con la eliminación de la causa productora: la extirpación del tumor o la corrección de la estenosis).

Sistema calicreína-cininas. Este sistema presenta un esquema estructural bastante similar al del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se compone de sustratos, proteasas, péptidos activos, peptidasas e inhibidores. Sus acciones son múltiples y variadas: participa en la regulación sistémica y local de la hemodinamia cardiovascular y renal, la activación neuronal, el movimiento de agua y electrólitos, la coagulación, la permeabilidad vascular, la respuesta inflamatoria de los tejidos y el control de la pérdida de calor por la piel (por vasodilatación). Puede considerarse que los receptores para cininas (los productos activos del sistema) están presentes en todas las células, lo cual indicaría la vastedad de acciones, algunas aún por definirse, que poseen estas sustancias.

El gen humano para el *cininógeno* (sustrato de origen hepático) codifica dos subproductos: el cininógeno de alto peso molecular (120 kDa) o HMWK (del inglés *high molecular weight kininogen*) y el cininógeno de bajo peso molecular (50 a 68 kDa) o LMWK (del inglés *low molecular weight kininogen*); ambos son transportados en concentraciones elevadas en el plasma y se encuentran en las membranas de las plaquetas y de los neutrófilos. Además, el endotelio vascular humano contiene mRNA para el HMWK.

Una enzima, la calicreína glandular (así llamada por su presencia en tejidos glandulares, aunque también se la encuentra en otros, incluso el vascular), estructuralmente similar a una calicreína circulante plasmática, es activada a partir de un precursor, la precalicreína, que se corresponde con el factor Fletcher de la coagulación; la calicreína escinde el sustrato, una glicoproteína sintetizada en el hígado (el cininógeno ya citado), del cual libera el decapéptido calidina (lisilbradicinina) (fig. 28-10). Los genes humanos para las calicreínas tisulares se expresan en los conductos de las glándulas salivales, las glándulas exocrinas de la piel, el páncreas, la próstata, el intestino y el nefrón distal. El modelo de estas calicreínas tisulares es justamente la calicreína renal. La calicreína renal humana purificada es sintetizada como procalicreína que debe ser activada. En este sentido, es interesante que *in vitro* varias proteasas son capaces de activarla, pero se desconoce el factor activador *in vivo*, así como los demás factores que regulan el procesamiento y almacenamiento de las calicreínas en los tejidos. Por contraste, es bien conocido el mecanismo de activación de la calicreína plasmática, otra serina-proteinasa diferente de la calicreína tisular, aunque comparte el mismo nombre. Justamente la diferencia entre ambas se manifiesta en la función: una vez activada, la calicreína tisular escinde el LMWK y libera (como se ha señalado antes) el decapéptido lisilbradicinina (calidina), mientras que la calicreína plasmática libera el nonapéptido bradicinina (fig. 28-10). Los dos péptidos (calidina y bradicinina) manifiestan los mismos efectos y poseen una potencia equivalente, al parecer independientemente de su diferencia estructural.

Como es el caso de cualquier sustancia activa, la vida media depende de la metabolización; la vida media de las cininas en la circulación es muy breve (15 a 30 segundos) y su concentración en el plasma muy pequeña (10^{-11} mol/l). Las enzimas que hidrolizan a las cininas son peptidasas, ninguna de ellas específica. Se trata de aminopeptidasas y carboxipeptidasas, estas últimas predominantes. Para el aparato cardiovascular y el riñón humanos, cabe destacar como la más importante una dipeptidasa, la cininasa II, que actúa también como enzima convertidora de la angiotensina I (convierte la ANG I en ANG II). Otra carboxipeptidasa, la carboxipeptidasa M (cininasa I), merece citarse por su amplia distribución y su particular afinidad por la unión arginina terminal de las cininas que, para el caso de las células del endotelio vascular, sería fuente de sustrato (L-arginina) para la formación del factor de relajación derivado del endotelio, el óxido nítrico (fig. 28-10).

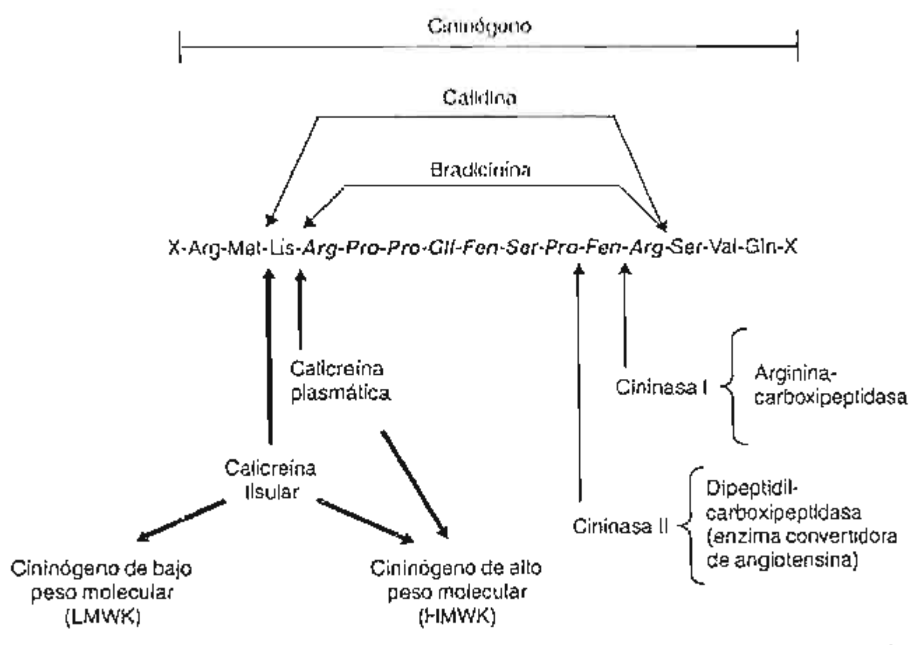
Receptores y efectos biológicos de las cininas. Los receptores para cininas caracterizados con certeza en el ser humano son el B_1 y el B_2. Con respecto al B_1 no existe demasiada información sobre los ligandos; el segundo mensajero parece acoplarse a una proteína G de membrana para activar a la fosfolipasa C. Su función aparentemente estaría vinculada con el proceso inflamatorio crónico y el dolor que se origina por acción de las cininas. El receptor B_2 media la mayoría de las acciones de las cininas.

Con respecto a la regulación de la PA cabe considerar:

1. Las cininas son potentes sustancias relajantes del músculo liso vascular (y bronquial).

2. Sus efectos natriuréticos y diuréticos son consecuencia del aumento del flujo sanguíneo renal, aparentemente por reducción de la resistencia vascular en la zona papilar. De esta manera, y contrariamente a otros vasodilatadores con efecto cortical, las cininas no modifican la filtración glomerular ni la reabsorción proximal, pero logran aumentar la oferta distal de líquido. No se ha logrado establecer aún si en la respuesta natriurética y diurética están también involucrados efectos sobre el transporte tubular.

Péptidos natriuréticos. El péptido natriurético auricular (ANP) forma parte de una familia de péptidos de identificación reciente que comparten una homología bioquímica y genética y una acción hormonal reguladora: 1) ANP (inicialmente descrito por de Bold y col. en 1981 como



Cininógeno
Calidina
Bradicinina
X-Arg-Met-Lis-*Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg*-Ser-Val-Gln-X
Calicreína plasmática
Calicreína tisular
Cininasa I
Arginina-carboxipeptidasa
Cininasa II
Dipeptidil-carboxipeptidasa (enzima convertidora de angiotensina)
Cininógeno de bajo peso molecular (LMWK)
Cininógeno de alto peso molecular (HMWK)

Fig. 28-10. Estructura de la cadena polipeptídica del cininógeno que muestra los enlaces en los cuales actúan las calicreínas glandular y plasmática (*flechas de trazo grueso*) y aquellos en los cuales actúan las cininasas (*flechas de trazo fino*) para formar cininas.

factor natriurético auricular [ANF]); 2) BNP, inicialmente identificado en el cerebro porcino y más tarde también en el ventrículo; 3) CNP, el último descubierto, también hallado en el cerebro porcino y posteriormente en el endotélio vascular (caracterizado por una acción natriurética escasa o nula). Los efectos biológicos del sistema (diurético-natriurético, relajante del músculo liso vascular y antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona) derivan de la estimulación de la guanilato-ciclasa ligada a los receptores de membrana para péptidos natriuréticos, con el consecuente aumento del cGMP en los órganos blanco; este hecho distingue a los NP del óxido nítrico, también vasodilatador mediado por cGMP, pero en este caso por estimulación de la guanilato-ciclasa soluble (intracelular). Un análisis más completo de la bioquímica y fisiología de los péptidos natriuréticos se encontrará en el capítulo 22.

Insulina. La mayor incidencia de hipertensión arterial y arteriosclerosis en diabéticos es un hecho largamente reconocido; además, en época reciente se ha comprobado la presencia de hiperinsulinemia en hipertensos no obesos. Sin embargo, la coexistencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, factores sospechados como vinculados con el desarrollo de hipertensión arterial, ha cobrado relevancia a partir de la observación experimental del desarrollo de hipertensión y dislipidemia en ratas por sobrecarga de fructosa o sacarosa. N. M. Kaplan (1989) definió como síndrome de resistencia a la insulina a la asociación de hipertensión, obesidad, diabetes y dislipidemia. Este síndrome sería homologable al "síndrome X" asociado por los cardiólogos con la presencia de angina en ausencia de aterosclerosis coronaria demostrable.

El efecto agudo de la insulina estriba en vasodilatación e incremento de la actividad simpática a nivel del músculo esquelético. Normalmente el efecto simpático es opacado por el efecto vasodilatador, pero los pacientes hipertensos muestran un defecto de la vasodilatación ante la infusión de insulina, lo que explicaría el aumento de la PA a largo plazo dadas ciertas condiciones como obesidad o predisposición genética. Cabe señalar que la hiperglucemia en las diabetes tipos I y II inhibe la relajación endoteliodependiente y estimula la transcripción de genes responsables de la producción de factores de crecimiento que actúan sobre el músculo liso vascular. Además, se ha especulado que la hiperinsulinemia presente en la diabetes tipo II (pero también posible en la diabetes tipo I por sobretratamiento con insulina exógena) podría causar o agravar la hipertensión. Sin embargo, la ausencia de hipertensión en el caso de insulinomas pone en tela de juicio a la hiperinsulinemia *per se* como determinante hipertensógena e indica la necesidad de continuar las investigaciones.

CONTROL LOCAL DE LA PRESION ARTERIAL

Autorregulación del flujo sanguíneo

15

La autorregulación pone de manifiesto que los vasos tienen la capacidad de regular el flujo sanguíneo tisular modulando el tono del músculo liso por mecanismos intrínsecos de la pared, es decir, independientes de factores humorales sistémicos y del sistema nervioso central. El hecho se comprueba en órganos aislados, en los cuales se imponen experimentalmente cambios crecientes de la presión de perfusión mientras el metabolismo permanece constante (evaluado por el consumo de oxígeno); se observa una respuesta vasoconstrictora (aumento de la resistencia) que determina la constancia del flujo: $\dot{Q} = \uparrow PA/\uparrow RP$. El rango de presión en que dicha respuesta autorregulatoria está presente varía en los diferentes tejidos (aproximadamente 80 a 180 mm Hg en el riñón y 20 a 120 mm Hg en el músculo esquelético) (fig. 28-11). Para explicar el fenómeno de autorregulación se han postulado varios mecanismos, que se reseñan a continuación.

Mecanismo miogénico. El músculo liso vascular se contrae en respuesta al estiramiento y se relaja cuando disminuye la tensión a que está sometido. Este mecanismo se pone de manifiesto si se canulan ambos extremos de un vaso de resistencia de manera que pueda modificarse la presión transmural (P intraluminal – P extravascular) sin generar flujo (lo cual se consigue elevando por igual el nivel líquido de los frascos conectados con ambos extremos); con esta maniobra se observa un decremento progresivo del diámetro que se presenta tanto en los vasos con endotelio intacto como en aquellos denudados de endotelio: se trata por consiguiente de una respuesta contráctil no dependiente del endotelio. Dado que el estiramiento de la fibra muscular eleva la concentración intracelular de Ca^{2+}, se supone que la maniobra activa los canales de membrana para el catión y/o la liberación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplasmático.

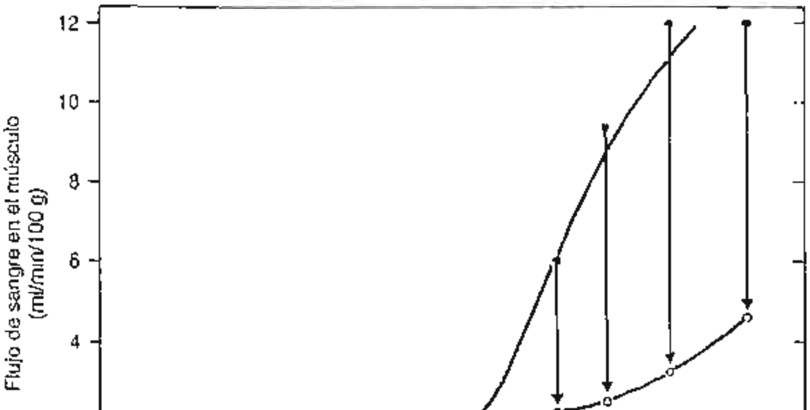


Fig. 28-11. Relación presión/flujo en el músculo esquelético del perro. Se observa la constancia del flujo tisular en estado estacionario (*círculos blancos*) luego de que el mecanismo de autorregulación (*flechas*) ha corregido los cambios producidos por las variaciones de presión dentro del rango de 20 a 120 mm Hg. (Según Jones, R. D. y Berne, R. M. Circ. Res. 14:126, 1964.)

Regulación metabólica. La autorregulación metabólica se halla vinculada de modo particular a la relación oferta/demanda tisular de O_2. Si la oferta es insuficiente con respecto a la demanda metabólica de los tejidos, se genera localmente una diversidad de sustancias vasodilatadoras. Entre las primeras sugeridas estuvieron el CO_2, el *ácido láctico* y el eslabón común de ambos, la *concentración de iones hidrógeno*. Sin embargo, la breve duración de la respuesta producto del incremento de estos metabolitos no se compadece con la prolongada respuesta vasodilatadora que se observa después del aumento de la actividad fisiológica tisular.

En la última década se ha incrementado la información sobre la presencia de los *metabolitos intermedios del oxígeno* (radicales libres del oxígeno). Estos compuestos, muy reactivos, se originan en los procesos fisiológicos que utilizan O_2, pero su producción se incrementa en condiciones tanto de hipoxia como de hiperoxia. Normalmente, el 97% del oxígeno consumido sufre una reducción tetravalente simultánea y forma H_2O como producto final inocuo. El 3% restante forma H_2O por sucesivas reducciones monovalentes que producen moléculas intermedias caracterizadas por la presencia de un electrón no apareado en el orbital más externo (anión superóxido, $O_2^{\cdot -}$, y anión hidroxilo, $OH^{\cdot -}$), lo cual, los convierte en compuestos que poseen una elevada reactividad con otras moléculas capaces de acoplar el electrón faltante; la reducción del $O_2^{\cdot -}$ por un electrón produce peróxido de hidrógeno (agua oxigenada, H_2O_2), que no es estrictamente un radical libre (no posee un electrón no apareado en su orbital más externo), pero se engloba con ellos dadas sus características de molécula oxidante activa. Aparte de sus posibles efectos toxicos (generan lipoperoxidación y dañan estructuras proteicas), suelen presentar efectos vasoactivos (el $O_2^{\cdot -}$ y el $OH^{\cdot -}$ son vasoconstrictores y el H_2O_2 es vasodilatadora) y, por lo tanto, de modulación del flujo sanguíneo. Sin embargo, aunque parece indiscutible que el O_2 desencadena mecanismos de autorregulación, su acción directa o mediada por los metabolitos reactivos (cuya vida media es muy fugaz) no puede explicar la hiperemia consecutiva tanto a oclusiones breves (de 5 a 10 segundos) como a oclusiones prolongadas (de 1 a 3 minutos), después de las cuales dicha hiperemia continúa más allá del restablecimiento de la P_{O_2} plasmática (que es inmediato cuando se libera la oclusión). El hecho concuerda, además, con la falta de correlación entre el diámetro vascular y un amplio rango de P_{O_2} plasmática (de 11 a 343 mm Hg).

Regulación por sustancias sintetizadas en la pared de los vasos

El capítulo 23 trata específicamente acerca de la función endotelial; aquí sólo ha de presentarse un resumen para integrarla en la regulación de la PA.

Oxido nítrico. La identificación del óxido nítrico (NO) como modulador del tono vascular ha significado un gran avance para el conocimiento de la fisiología cardiovascular. En 1980, Furchgott y Zawadzki comprobaron que la presencia de endotelio era indispensable para la respuesta relajante de la aorta de conejo por la acetilcolina (mediada por receptores muscarínicos M_2); el mediador fue descrito como factor relajante derivado del endotelio (EDRF). Este EDRF, sumamente inestable (vida media de apenas unos segundos), mostró ser además el intermediario de numerosas sustancias con acción relajante dependiente del endotelio: bradicinina, histamina, adenina-nucleótidos, trombina, sustancia P y serotonina; diversos factores físicos, como la tensión de la pared, el efecto de cizallamiento del flujo circulante y la hipoxia, son también estímulos eficaces para su liberación.

La naturaleza química del EDRF pudo establecerse cuando se observó que su actividad biológica era reproducida por un gas, el NO. Este se forma a partir de su precursor la L-arginina, un aminoácido "semiesencial" de la dieta. El NO y los nitrovasodilatadores (liberadores de NO) median su acción por estímulo de la guanilato-ciclasa soluble del citoplasma y la consecuente formación de GMP cíclico (cGMP). El NO es un radical libre (O=N·) que se forma de manera continua (existe una liberación basal mediada por una óxido nítrico-sintasa constitutiva) en las células endoteliales y actúa en forma paracrina relajando el músculo liso vascular. Al NO se lo ha identificado además como neurotransmisor y activador de macrófagos en los procesos inmunitarios (capaces de sintetizar grandes cantidades de NO mediante la óxido nítrico-sintasa inducible). En este caso actúa como molécula citotóxica pues destruye bacterias y células cancerosas.

Factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Además del óxido nítrico y la prostaciclina (véase más adelante), recientemente se ha demostrado que el endotelio sintetiza otro factor con potente acción paracrina vasorrelajante por su efecto hiperpolarizante de la membrana de las células musculares lisas. La naturaleza de este factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) aún no está establecida, pero recientemente se postuló que estaría constituido por numerosos productos de acción relajante, los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), formados por síntesis a partir del ácido araquidónico por acción de una epoxigenasa (citocromo P_{450}). La acetilcolina también determina liberación de EDHF, en este caso mediada por receptores muscarínicos M_1. La relajación por el EDHF es más prominente en las arterias de menor diámetro, a diferencia del NO, cuya acción es mayor en los vasos más grandes (su mayor efecto se ha comprobado en la aorta torácica).

Endotelinas. Se trata de una familia de péptidos compuestos por 21 aminoácidos, que incluye al menos cuatro isoformas: ET-1, endotelina humana o porcina, sintetizada en el endotelio y las células musculares lisas de los vasos sanguíneos; ET-2; ET-3, primeramente identificada en la rata, de ubicación preferente en el sistema nervioso, y la endotelina β, un factor contráctil intestinal. Análogamente a otras hormonas y transmisores, las endotelinas derivan de prehormonas polipeptídicas (de unos 200 aminoácidos); el último clivaje estaría a cargo de la *enzima convertidora de la endotelina* (ECE). La endotelina más importante en el ser humano es la ET-1, que se produce en las células endoteliales o epiteliales (por ejemplo, de la tráquea y los bronquios) y actúa en forma paracrina y autocrina, aunque no se descarta una acción endocrina clásica periférica; también se forma en las células gliales y en las mesangiales del glomérulo.

Estímulos, receptores y acciones biológicas. Entre los estímulos conocidos se incluyen el Ca^{2+}, el esfuerzo o estrés por efecto de cizallamiento del flujo (un bajo estrés sería estimulante, pero un estrés elevado es un potente inhibidor de la ET-1), la hipoxia, la trombina, la angiotensina II, la vasopresina, la noradrenalina y la bradicinina. Para sus efectos biológicos las endotelinas interactúan con receptores específicos de membrana (ET_A y ET_B), ampliamente distribuidos en el pulmón, riñón, intestino, suprarrenales, sistema nervioso, corazón y vasos; por ellos desencadenan la cascada de fosfatidilinositoles mediante la activación de la fosfolipasa C y la liberación final de Ca^{2+} de los depósitos endógenos. Los receptores ET_A están presentes en las células musculares lisas y median la vasoconstricción. Por su parte, la ET-1 y la ET-3 son igualmente aptas para estimular los receptores ET_B e inducir vasodilatación por la liberación de NO y prostaciclina.

Los efectos biológicos particularmente relacionados con la PA comprenden:

1. Efectos hemodinámicos: efecto inicial depresor (por la presencia de los receptores ET_B) seguido de un sostenido efecto presor con inotropismo y cronotropismo positivos. Su acción contráctil sobre el músculo liso parece ser superior sobre las venas y se extiende a músculos lisos no vasculares (tracto gastrointestinal, tráquea, bronquios y vejiga).

2. Efectos neuroendocrinos: modulan la transmisión sináptica y se comportarían como neurotransmisores en el sistema nervioso central.

3. Efectos humorales: incrementan los niveles circulantes de factor natriurético auricular, renina, aldosterona y catecolaminas.

4. Efectos renales: la producción local de ET-1 en vasos y túbulos posee dos efectos importantes: 1) vasoconstricción (arteriolas aferente y eferente), por lo cual reduce el flujo sanguíneo y la filtración glomerular; 2) en dosis bajas, pérdida tubular de agua y sodio, facilitada por la abundante presencia de receptores en los epitelios tubulares.

5. Efectos promitogénicos en células vasculares lisas, fibroblastos 3T3 y células mesangiales del glomérulo. Por el incremento de la PA inducen también hipertrofia de las células musculares lisas.

Prostaglandinas, leucotrienos y epoxiácidos. A partir de ácidos grasos esenciales poliinsaturados (AGEPI) que forman parte estructural de las membranas celulares, las células animales sintetizan los eicosanoides (del griego *eicosa*, veinte, con referencia a la estructura de sus moléculas con 20 carbonos). Estos compuestos incluyen (fig. 28-12): a) productos de la enzima ciclooxigenasa-peroxidasa (eicosanoides cíclicos), con un anillo ciclopentano en las prostaglandinas (PG) y cicloxano en el tromboxano A (TXA); los primeros productos son las prostaglandinas G (PGG, por la actividad ciclooxigenasa) y H (PGH, por la actividad peroxidasa) o endoperóxidos, de vida media breve (5 minutos en medio acuoso), que, además de poseer acción propia (efecto vasoconstrictor), actúan como sustratos de sintasas citoplasmáticas específicas para la rápida producción posterior de la serie de PG y tromboxanos (TX); b) productos de las enzimas lipooxigenasas (5-lipooxigenasa, 15-lipooxigenasa y 12-lipooxigenasa), los leucotrienos (LT), de estructura lineal (eicosanoides acíclicos), y productos de otras lipooxigenasas: lipoxinas y lipoxenos, relacionados con la inflamación; c) productos de epoxigenasas (como el citocromo P_{450}), los

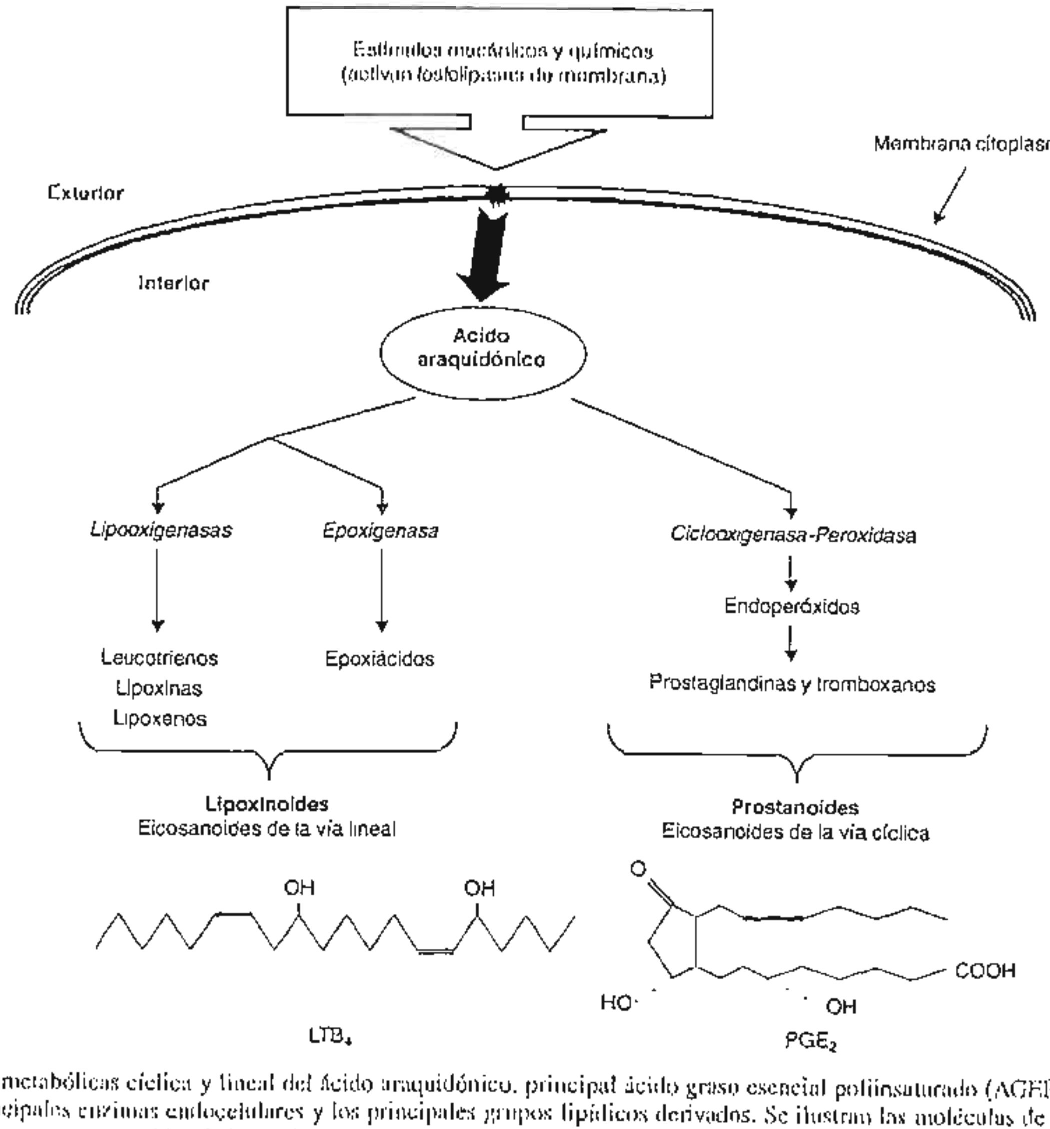

Estímulos mecánicos y químicos
(activan fosfolipasas de membrana)
Membrana citoplasmática
Exterior
Interior
Acido araquidónico
Lipooxigenasas
Epoxigenasa
Ciclooxigenasa-Peroxidasa
Endoperóxidos
Leucotrienos
Lipoxinas
Lipoxenos
Epoxiácidos
Prostaglandinas y tromboxanos
Lipoxinoides
Eicosanoides de la vía lineal
Prostanoides
Eicosanoides de la vía cíclica
OH
OH
O
COOH
HO
OH
LTB₄
PGE₂

Fig. 28-12. Vías metabólicas cíclica y lineal del ácido araquidónico, principal ácido graso esencial poliinsaturado (AGEPI) en el hombre. Se observan las principales enzimas endocelulares y los principales grupos lipídicos derivados. Se ilustran las moléculas de PGE_2 y LTB_4 como ejemplos de estructura eicosanoide cíclica y lineal.

epoxiácidos, con aparentes efectos de relajación vascular y sobre la liberación de LH. Los compuestos de los grupos b) y c) se engloban como lipoxinoides.

Los precursores lipídicos (AGEPI) permanecen almacenados en estructuras membranosas de la célula (membrana plasmática, retículo sarcoplasmático) y, tras liberarse por estímulos apropiados, quedan libres en el citoplasma para su metabolismo oxidativo, por el cual se forman los mediadores biológicamente activos. Los derivados lipídicos cíclicos de los AGEPI se identifican mediante letras (de la A a la F, siguiendo el orden de su descubrimiento) que simbolizan la familia de prostaglandinas (PGA, D, E, F) y tromboxanos (TXA y B) y subíndices numéricos que indican la cantidad de dobles ligaduras en las cadenas laterales. Los de la serie 2 (dos dobles ligaduras, habituales en el hombre) se sintetizan a partir del ácido araquidónico (AA, eicosatetraenoico, cuatro dobles ligaduras en su molécula) y los de la serie 3 (tres dobles ligaduras en las cadenas laterales) se sintetizan a partir del ácido eicosapentaenoico (con cinco dobles ligaduras en su molécula, presente en los aceites de animales marinos). Las designaciones de G y H de los endoperóxidos indican la circunstancia de haber sido descubiertos después que las otras prostaglandinas pese a tratarse de sus precursores (la PGI_2 o prostaciclina, como lo indica su nomenclatura, fue la excepción al haber sido descubierta después que los endoperóxidos). Los derivados lipídicos de la vía metabólica lineal (los LT) también se identifican por las letras del alfabeto (A, B, C, D, E y F, en el orden de su descubrimiento) y con subíndices numéricos (3, 4, 5) que señalan el número de dobles ligaduras en la molécula.

El AGEPI más abundante en el hombre es el *ácido araquidónico* (AA); como lo indica su característica de ácido graso esencial, proviene de la transformación del ácido linoleico de la dieta (compuesto de 18 carbonos presente en aceites vegetales) o se incorpora como tal con la ingestión de carnes rojas (ya que no existe preformado en los vegetales).

Estímulos, receptores y acciones biológicas. El AA se encuentra incorporado en las moléculas de fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol de las membranas celulares. Para constituirse en sustrato y generar eicosanoides debe ser liberado al citoplasma por la acción de fosfolipasas (A_1, A_2, C y D) que se activan por estímulos mecánicos (efecto de cizalla del flujo sanguíneo y/o aumento de tensión en la pared de los vasos) o químicos, como antígenos, hormonas, la hipoxia y otras sustancias, entre las que cabe citar ADP, colágeno, trombina, vasopresina, adrenalina, bradicinina, angiotensina II y los ionóforos del Ca^{2+}.

Los eicosanoides (cíclicos y no cíclicos) actúan después de unirse a receptores celulares específicos (como ocurre con las verdaderas hormonas y neurotransmisores) y sus efectos son mediados por el cAMP y el Ca^{2+}. Poseen acción paracrina y son catabolizados rápidamente (3 minutos de vida media para la PGI_2 y sólo 30 segundos para el TXA_2). Después de un solo pasaje por la circulación pulmonar, un 80 a 90% de las PGE y PGF se transforma en metabolitos inactivos. La PGI_2 es el único prostanoide que sufre escasa o nula alteración en su paso pulmonar, por lo cual podría manifestar cierto efecto en la circulación mayor; el hígado constituye un importante lugar para su catabolismo. En cuanto a los leucotrienos, la concentración de productos es regulada por el balance entre la actividad de la vía de síntesis que convierte a los precursores en mediadores lipídicos activos (los inhibidores de la síntesis disminuyen en un 80% la formación de dichos mediadores) y el metabolismo que los transforma en derivados casi inactivos o inactivos (para el LTD_4 el 50% ocurriría en un pasaje por el pulmón).

Como se ha comentado, la breve vida media de los eicosanoides hace que ejerzan sus efectos como "hormonas locales" o autacoides en la vecindad del lugar donde han sido sintetizados. Es de interés notar la excepción para el LTC_4, cuya estabilidad en sangre total se ha comprobado hasta 2 horas, en contraste con la duración efímera de las PG. En lo concerniente a sus efectos, los metabolitos del AA median un amplísimo espectro de acciones biológicas además de las directamente vinculadas con la presión arterial y la función renal, tales como efectos sobre la reproducción y la fertilidad, gastrointestinales, en la inflamación y en el aparato respiratorio (importante acción broncoconstrictora de la $PGF_{2\alpha}$, el TXA_2 y los leucotrienos). En este capítulo nos concentraremos en aquellos vinculados con la regulación de la presión arterial.

Eicosanoides y presión arterial. Las PG sintetizadas en la pared de los vasos sanguíneos manifiestan un efecto directo o actúan modulando sustancias vasoactivas presentes en el entorno; así regulan el tono vascular y el flujo sanguíneo, y por ende la presión arterial. Para algunos, la ruptura del equilibrio entre sustancias vasodepresoras y vasopresoras en la pared de los vasos (con independencia de los niveles circulantes) puede generar hipertensión arterial.

Todos los productos del AA poseen reconocidos efectos específicos. La PGE_2 (vasodilatadora y diurética natriurética) y la PGI_2 o prostaciclina (vasodilatadora y antiagregante y desagregante plaquetaria) constituyen la contrapartida de la PGG_2, la PGH_2 (endoperóxidos intermedios) y la $PGF_{2\alpha}$, de acción vasoconstrictora, y del tromboxano A_2, vasoconstrictor y agregante plaquetario. Los leucotrienos actúan como vasoconstrictores.

Sin embargo, tan importantes como los efectos directos señalados son las interrelaciones de los prostanoides con otros sistemas, en especial el SRA y el de cininógenos-cininas. Curiosamente, algunos eicosanoides (como la prostaciclina) pueden estimular la liberación de renina, pero sus efectos atenúan la acción vasoconstrictora y antidiurética de la angiotensina; además potencian el efecto vasodilatador y diurético de las cininas.

Interrelaciones entre factores humorales y tisulares

Existe una serie de posibles relaciones entre las cininas y otros sistemas, aunque sólo una está incontrovertidamente demostrada: la conexión bioquímica con el SRA por la presencia común de la enzima convertidora de la ANG I que se corresponde con la cininasa II. Las otras, probables, se sustentan en las observaciones siguientes:

1. Las calicreínas tisulares forman *in vitro* péptido natriurético auricular (ANP) a partir de sus precursores.
2. Los gránulos del miocardio que contienen ANP poseen asimismo calicreína.
3. Las calicreínas y el ANP son sintetizados localmente en las mismas áreas del nefrón y estarían vinculados desde el punto de vista funcional.
4. La vasodilatación por cininas es dependiente de la síntesis de óxido nítrico.
5. Las cininas son factor de crecimiento celular, hecho demostrado particularmente en células de músculo liso vascular y mesangiales del riñón.
6. Las cininas constituyen un estímulo importante de la fosfolipasa A_2 de membrana para metabolizar el ácido ara

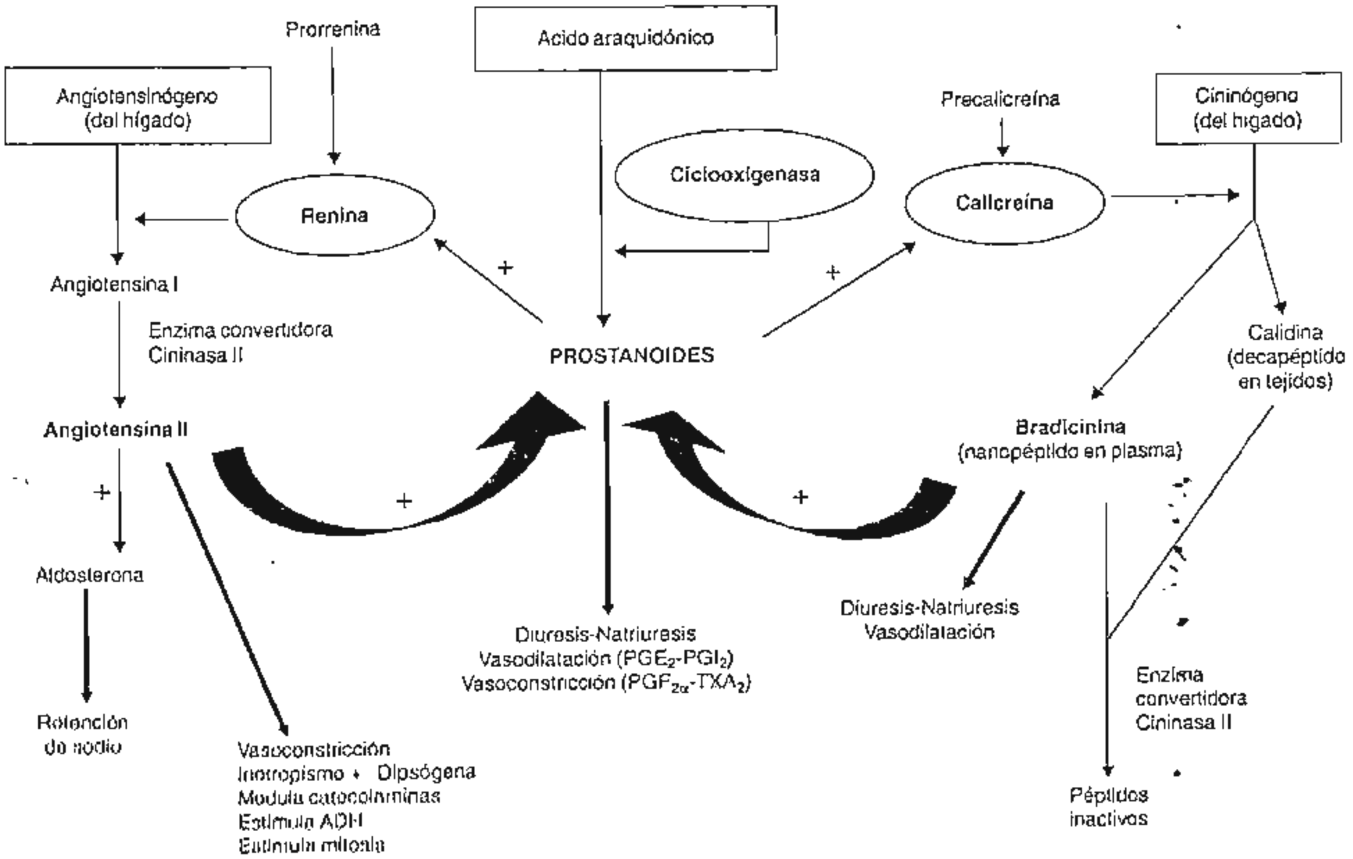

Prorrenina
Acido araquidónico
Angiotensinógeno (del hígado)
Renina
Ciclooxigenasa
Precalicreína
Calicreína
Cininógeno (del hígado)
Angiotensina I
Enzima convertidora Cininasa II
+
+
PROSTANOIDES
Calidina (decapéptido en tejidos)
Angiotensina II
Bradicinina (nanopéptido en plasma)
+
+
+
Aldosterona
Diuresis-Natriuresis Vasodilatación
Diuresis-Natriuresis
Vasodilatación (PGE_2-PGI_2)
Vasoconstricción ($PGF_{2\alpha}$-TXA_2)
Enzima convertidora Cininasa II
Retención de sodio
Vasoconstricción
Inotropismo + Dipsógena
Modula catecolaminas
Estimula ADH
Estimula mitosis
Péptidos inactivos

Fig. 28-13. Esquema de las interrelaciones y efectos entre los sistemas renina-angiotensina, calicreínas-cininas y eicosanoides.

quidónico y liberar prostaglandinas, efecto compartido con la ANG II.

La figura 28-13 esquematiza la interrelación entre los eicosanoides y los sistemas renina-angiotensina y calicreína-cininas.

Las evidencias sugieren que para explicar los hechos propios de la autorregulación de los vasos es necesario postular una integración de todos los mecanismos analizados: estímulos físicos por estiramiento de la pared vascular y contribución de gran número de sustancias cuya liberación sería producto de los cambios de la oferta de O_2 a los tejidos: incremento de los iones potasio, fosfatos inorgánicos (cAMP y cGMP), osmolaridad, adenosina, óxido nítrico, productos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y de los sistemas renina-angiotensina y calicreína-cininas locales. A todo ello se acoplan diversos mecanismos de intercambio iónico directa o indirectamente vinculados con la regulación del calcio intracelular (canales iónicos de membrana, intercambiadores Na^+/Ca^{2+} y Na^+/H^+, bombas de Na^+-K^+ y de Ca^{2+}, etc.). En suma, mediante la autorregulación vascular es posible lograr un tono basal del músculo liso (estado de semicontracción) integrando mecanismos locales independientes de factores humorales y, a diferencia de los responsables del tono del músculo esquelético (músculo estriado), también independientes del SNC. Dicho tono basal sería el punto de partida para la modulación (por aumento o disminución) de la RP.

HIPERTENSION ARTERIAL

La descripción analítica de los diferentes sistemas que intervienen en la modulación de la RP hizo posible describir en este capítulo los efectos particulares de innumerables sustancias. Pero no puede ignorarse la sorprendente complejidad del entorno en que actúan los distintos compuestos que se contraponen o complementan entre sí en aras de una respuesta precisa. En este contexto corresponde la referencia a la *hipertensión arterial*, definida como el aumento sostenido de la presión arterial por encima de los valores considerados máximos normales: < 140 mm Hg de sistólica y < 90 mm Hg de diastólica (tabla 28-1). Al comienzo de este capítulo se mencionó que la PA es un fenómeno de distribución gaussiana en la población. Los límites de normalidad señalados han sido establecidos teniendo en cuenta el significativo incremento de la morbilidad cardiovascular cuando los valores se instalan por encima de ellos. Los órganos blanco especialmente afectados son la pared arterial (grandes y pequeños vasos), el corazón, el cerebro, el riñón y la retina. Aceptando 139/89 mm Hg como valores máximos normales, cabe considerar que aproximadamente un 20% de la población de los países occidentales es hipertensa.

En un 90% de los casos no puede demostrarse la causa de la elevación de las cifras de PA y por ello se cataloga a este grupo como *hipertensión primaria* o *esencial*. Los factores hereditarios y culturales (obesidad y alta ingesta de sodio) son muy importantes. Los tratamientos dietéticos y farmacológicos suelen corregir favorablemente la evolución de esta hipertensión, pero el control por lo general debe mantenerse de por vida.

La hipertensión crónica se caracteriza por aumento de la RP y mantenimiento del VM en el rango normal para la edad y el peso del sujeto (normal en términos absolutos, pero elevado en términos relativos, dado que la respuesta al aumento de la RP consiste, fisiológicamente, en el descenso del VM, por ejemplo, en el ejercicio). La hipertensión arterial es, por consiguiente, resultado del incremento de la RP originado en el desajuste del citado "lenguaje fisiológico" para la regulación del tono vascular, desajuste que en el caso de la hipertensión esencial está lejos de explicarse.

En el 10% restante de hipertensos puede reconocerse la causa subyacente, que en sus expresiones más corrientes corresponde a: 1) estenosis de la arteria renal; 2) feocromocitoma o tumor productor de catecolaminas; 3) tumor productor de aldosterona o hiperaldosteronismo primario por hipertrofia difusa de la corteza suprarrenal; 4) tumor secretor de renina. Estos casos conforman el grupo de la *hipertensión secundaria,* cuya característica fundamental es la posibilidad de obtener la curación mediante la eliminación de la causa establecida (extirpación del tumor o corrección de la estenosis renal por angioplastia o cirugía).

DETERMINACION DE LA PRESION ARTERIAL

La PA puede medirse en el ser humano por métodos directos (catéter intraarterial) o indirectos (por medio de un manguito de goma inflable que rodea el brazo o el muslo).

La determinación *directa* (la más fiel) es cruenta y por ello está reservada a la experimentación animal o se utiliza en pacientes graves en los cuales la canulación vascular está indicada por razones diagnósticas y/o terapéuticas. En estos casos suele obtenerse un registro gráfico conectando los catéteres a un transductor mecanoeléctrico; en estos manómetros los cambios de presión son captados por una membrana cuyo desplazamiento modifica una resistencia y, como consecuencia, también la señal del voltaje de salida.

La determinación *indirecta* es el método usual en los seres humanos. Cuando el manguito se infla, comprime los tejidos hasta superar el pico de P sistólica; en ese momento desaparece el pulso en las arterias distales. A continuación comienza a reducirse la presión dentro del manguito por medio de la válvula incluida en la pera de inflado. Cuando el pico de P intravascular supera la P de los tejidos circundantes (P sistólica), se palpa la onda de pulso o se reconoce por auscultación el primer ruido generado por la turbulencia de la sangre a su paso (con un estetoscopio ubicado sobre una arteria inmediatamente distal al manguito). A medida que sigue disminuyendo la presión en el manguito, la cantidad de sangre que pasa por la arteria aumenta, al igual que la intensidad de los ruidos (ruidos de Korotkoff). Tales ruidos disminuyen cuando sigue cayendo la presión en el manguito, hasta que desaparecen cuando la sangre llega a fluir de manera continua con aceleración normal. Este punto señala el valor de la P diastólica. En el momento actual se ha aceptado a esta desaparición de los ruidos (fase V de Korotkoff) como la mejor ponderación de la P diastólica, en lugar de la brusca atenuación de los ruidos (fase IV), auscultable instantes antes de su desaparición.

El cumplimiento de las reglas del arte es indispensable para el correcto registro de la PA. La figura 28-14 recoge las principales recomendaciones al respecto.

La longitud recomendada de los manguitos, según Petrie y colaboradores, debe ser de 12 cm o más para niños mayores de 5 años; de 35 cm para uso rutinario en adultos, y de 42 cm para individuos musculosos u obesos.

El tabaco y la ingesta de cafeína han de suspenderse durante los 30 minutos anteriores y las mediciones deben comenzar después de al menos 5 minutos de reposo. Según las recomendaciones de la Sexta Comunicación del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Elevada de los Estados Unidos (JNC-6) (tabla 28-1), la identificación de un sujeto

Tabla 28-1. Clasificación de los individuos según sus niveles de presión arterial*
(basada en el JNC-6)

Categorías	*Presión arterial (mm Hg)*		
	Sistólica		*Diastólica*
Optima	< 120	y	< 80
Normal	< 130	y	< 85
Franja superior de la normalidad	130-139	o	85-89
Hipertensión**			
Grado 1	140-159	o	90-99
Grado 2	160-179	o	100-109
Grado 3	≥ 180	o	≥ 110

* Adultos de 18 años en adelante, en ausencia de medicación y enfermedad aguda. Cuando la sistólica y la diastólica caen en categorías diferentes, debe considerarse el valor mayor para categorizar al individuo. Cuando existe hipertensión debe especificarse, además de la fase evolutiva correspondiente, la presencia o ausencia de lesiones en órganos blanco (corazón, riñón, fondo de ojo) y de factores adicionales de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, dislipidemias, diabetes, antecedentes familiares). La información completa permitirá establecer la estrategia para el seguimiento y eventual tratamiento.

** Basada en el promedio de dos o más lecturas registradas en cada una de dos o más visitas posteriores al hallazgo inicial de un valor elevado.

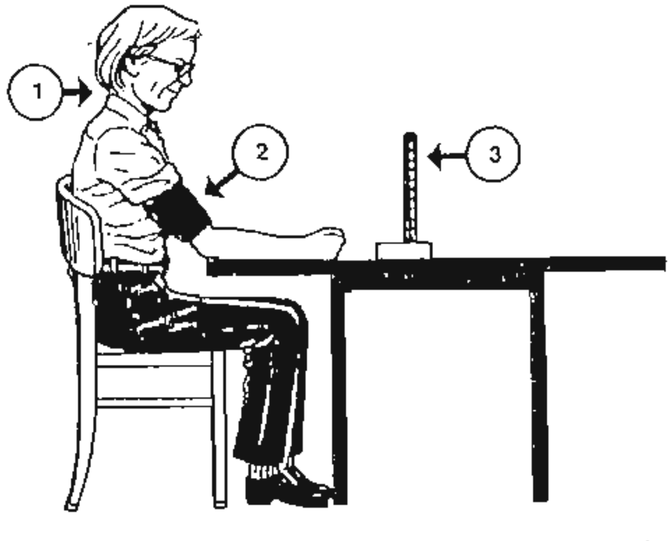


Fig. 28-14. Técnica para la medición de la presión basada en la ilustración publicada en el Journal of Hypertension 3:293, 1985. *1.* El sujeto debe estar relajado y sentado en una silla con respaldo frente a una mesa de altura conveniente. Se debe comprobar la ausencia de compresión por la vestimenta. 2. El manguito debe coincidir con la altura del corazón (el cero corresponde a la aurícula derecha) y quedar armónicamente ajustado cubriendo las dos terceras partes del brazo. El brazo debe reposar horizontal, para evitar el efecto de la presión hidrostática (nunca utilizar el brazo colgando al lado del cuerpo). Apoyar el estetoscopio sobre la arteria braquial. *3.* La altura del cero del manómetro de mercurio también debe coincidir con el cero auricular. Elevar la presión del manguito 20-30 mm Hg por encima de la P sistólica presumible, para evitar el posible engaño por el pozo auscultatorio (descrito como la desaparición transitoria de los ruidos de Korotkoff durante el descenso). Descender la columna 2-3 mm/seg. Si se trata de un manómetro aneroide, debe ser calibrado cada 6 meses usando como referencia uno de mercurio.

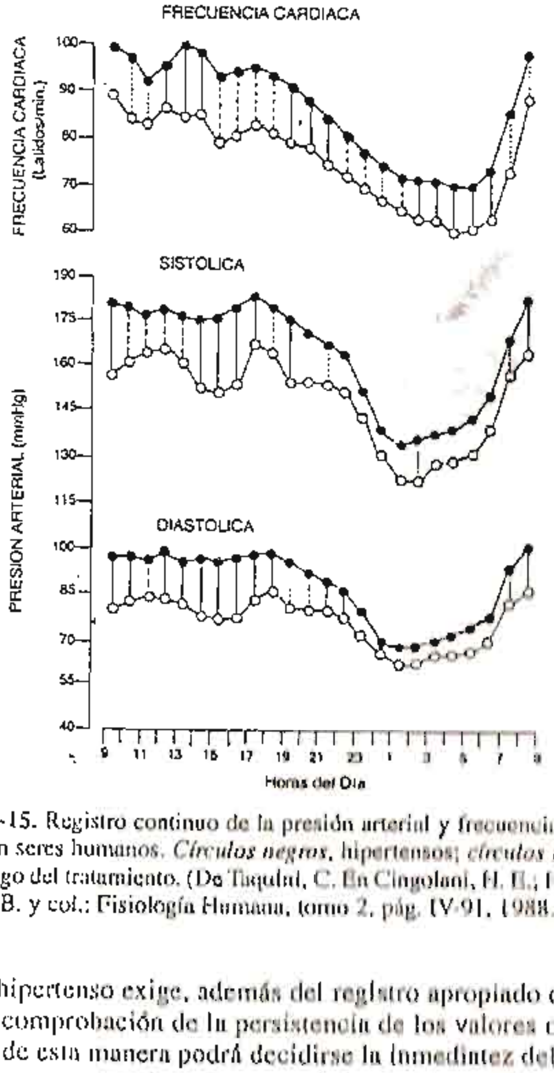


Fig. 28-15. Registro continuo de la presión arterial y frecuencia cardíaca en seres humanos. *Círculos negros*, hipertensos; *círculos blancos*, luego del tratamiento. (De Taquini, C. En Cingolani, H. E.; Houssay, A. B. y col.: Fisiología Humana, tomo 2, pág. IV-91, 1988.)

como hipertenso exige, además del registro apropiado de la PA, la comprobación de la persistencia de los valores obtenidos; de esta manera podrá decidirse la inmediatez del tratamiento o la necesidad de un período de observación. Antes de definir una cifra confiable han de promediarse dos o tres lecturas separadas por 2 minutos. Si las dos primeras difieren en más de 5 mm Hg, deberán adicionarse nuevas lecturas que serán igualmente promediadas.

Registro continuo de la presión arterial. La introducción en los últimos años de un manguito que se infla y desinfla automáticamente conectado a un pequeño registrador portátil permite el control de la PA durante las 24 horas. Este procedimiento permite una mejor caracterización de los sujetos, la observación de las respuestas en relación con las particularidades de cada actividad y los efectos de la medicación instituida. Es interesante comprobar que las curvas de P sistólica y diastólica siguen el mismo ritmo circadiano en los individuos normotensos y en los hipertensos (con un valle durante las horas del sueño), con la sola diferencia de los valores observados (fig. 28-15).

BIBLIOGRAFIA

Badoer, E.: Cardiovascular role of parvocellular neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. News Physiol. Sci. 11:43-47, 1996.

Baron, A. D.; Brechtel-Hook, G.; Johnson, A. and Hardin, D.: Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. Hypertension 21:129-135, 1993.

Berridge, M. J.: Inositol trisphosphate and calcium signalling. Nature 361:315-325, 1993.

Braun-Menéndez, E.; Fasciolo, J. C.; Leloir, L. F. and Muñoz, J. M.: The substance causing renal hypertension. J. Physiol. 98:283, 1940.

Campbell, W. B.; Gebremedhin, D.; Pratt, P. F. and Harder, D. R.: Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. Circ. Res. 78:415-423, 1996.

Carretero, O. A.; Scicli, A. G.: Kinins: paracrine hormone. Kidney Int. 34 (Suppl. 26):S-52-S-59, 1988.

Dampney, R. A. L.: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol. Reviews 74 (2):323-364, 1994.

Franzini C.; Zoccoli G.; Cianci T.; Lenzi P.: Sleep-dependent changes in regional circulations. News Physiol. Sci. 11:274-280, 1996.

Furchgott, R. F. and Zawadzki, J. V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 299:373-376, 1980.

Guyton, A. C.: The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control — its infinite gain! Hypertension 16:725-730, 1990.

Haynes, W. G.; Webb, D. J.: Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. J. Hypertens. 16:1081-1098, 1998.

Page, I. H. and Helmer, O. M.: A crystalline pressor substance, angiotonin, resulting from the reaction between renin and renin activator. Proc. Soc. Clin. Invest. 12:17, 1939.

Palmer, R. M. J.; Rees, D. D.; Ashton, D. S. and Moncada. S.: L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1251-1256, 1988.

Petrie, J. C., et al.: Br. Med. J. 293:611-615, 1986.

Reaven, G. M.: Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. Diabetes Care 14:195-202, 1991.

The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Intern. Med. 157:2413, 1997.

van-Veen, S.; Chang, P. C.: Modulation of vasoconstriction by insulin. J. Hypertens. 16:1157-1164, 1998.

Williams, J. L.; Barnes, K. L.; Brosnihan, K. B.; Ferrario. C. M.: Area postrema: Unique regulator of cardiovascular function. NIPS 7:30-34, 1992.

29

Circulaciones en lechos especiales

16

Angela O. Grassi de Gende

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

Este capítulo describe circulaciones especiales que tienen características anatómicas y funcionales propias, como la circulación fetal y la de diversas regiones del organismo, excluidas las circulaciones coronaria, pulmonar y renal, que se tratan en otros capítulos.

Los distintos lechos vasculares son derivaciones en paralelo del circuito sistémico y compiten entre sí para recibir una fracción del volumen minuto aórtico. A igual presión de perfusión, los lechos vasculares que ofrecen menos resistencia son los que reciben más flujo. Los vasos de un lecho vascular tienen diferente reserva de perfusión según cuánto puedan dilatarse a partir de un tono de contracción de reposo.

La figura 29-1 muestra un esquema con mecanismos de regulación que afectan a los vasos de los diferentes lechos. Por un lado, el músculo liso vascular se contrae y/o relaja por acción de neurotransmisores liberados de terminaciones nerviosas simpáticas (noradrenalina, ATP), parasimpáticas (acetilcolina, VIP, NO), no dependientes de noradrenalina ni de acetilcolina (NO, VIP) y sensoriales aferentes (SP, CGRP). Por otra parte, existe una regulación paracrina del estado de contracción/relajación del músculo liso vascular por medio de sustancias liberadas por el endotelio (NO, PGI_2, factor hiperpolarizante, endotelina, TXA_2) o por células del intersticio (leucotrienos, histamina). En tercer lugar, el flujo sanguíneo transporta factores vasoactivos (catecolaminas, angiotensina, vasopresina, ANP, adrenomedulina, etc.) y tiene además un efecto mecánico sobre el endotelio, el llamado esfuerzo de corte o cizallamiento (*shear stress*), que provoca liberación de sustancias endoteliales tanto vasodilatadoras como vasoconstrictoras. Otro mecanismo regulador es la presión intraluminal que dis-

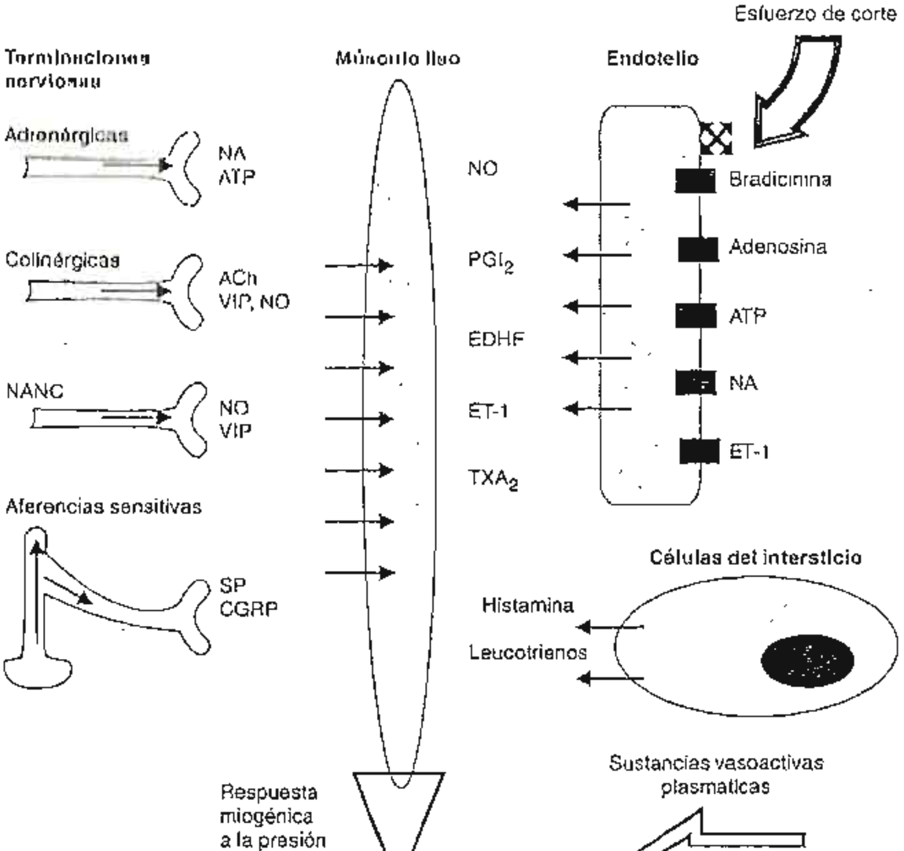

Esfuerzo de corte
Terminaciones nerviosas
Músculo liso
Endotelio
Adrenérgicas
NA
ATP
NO
Bradicinina
Colinérgicas
ACh
VIP, NO
PGI2
Adenosina
EDHF
ATP
NANC
NO
VIP
ET-1
NA
TXA2
ET-1
Aferencias sensitivas
SP
CGRP
Células del intersticio
Histamina
Leucotrienos
Sustancias vasoactivas plasmaticas
Respuesta miogénica a la presión luminal

Fig. 29-1. Mecanismos reguladores del músculo liso vascular. A la izquierda se muestran las terminaciones nerviosas que liberan noradrenalina (*NA*), acetilcolina (*ACh*), péptido intestinal vasoactivo (*VIP*), óxido nítrico (*NO*), sustancia P (*SP*) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*CGRP*). *NANC* indica las terminaciones no adrenérgicas-no colinérgicas. A la derecha se muestran las sustancias liberadas por el endotelio, entre las que se hallan la prostaciclina (*PGI_2*), el factor hiperpolarizante (*EDHF*), la endotelina 1 (*ET-1*) y el tromboxano A_2 (*TXA_2*). Otros factores reguladores son la respuesta miogénica al estiramiento, la respuesta del endotelio al flujo sanguíneo y las sustancias vasoactivas circulantes.

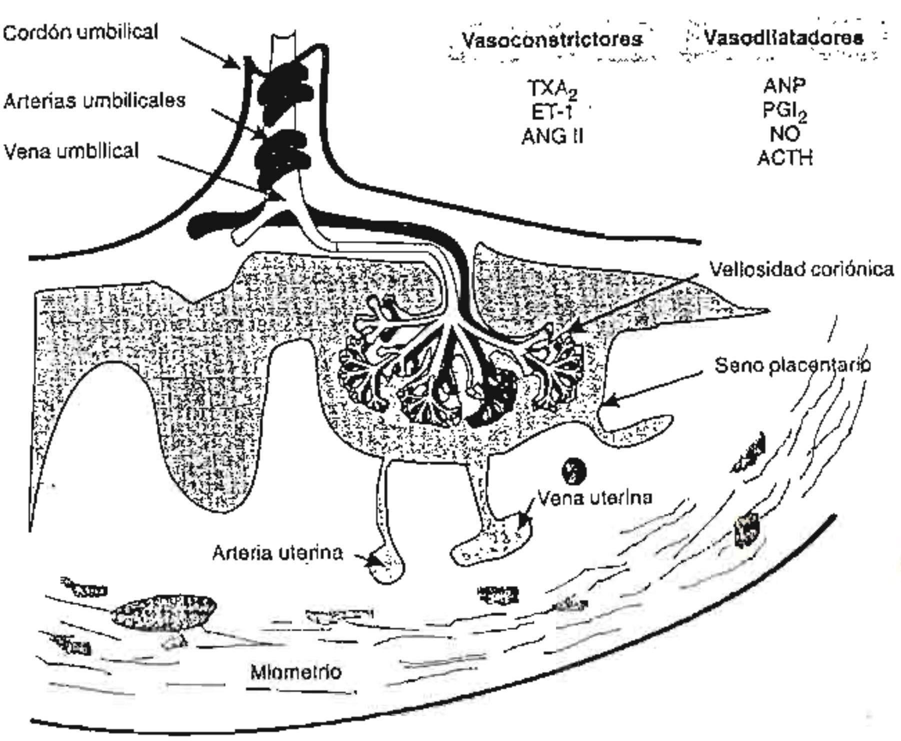


Fig. 29-2. Esquema de la circulación fetoplacentaria. Dado que no hay inervación de los vasos umbilicales, el control se hace por sustancias vasoactivas. *ANG II*, angiotensina II; *ANP*, péptido natriurético auricular; *ACTH*, hormona adrenocorticotrópica. Las demás abreviaturas han sido indicadas en la figura 29-1.

tiende al músculo liso de la pared vascular, abre canales de Ca^{2+} sensibles al estiramiento y determina el nivel de contracción.

CIRCULACION FETAL

En el recién nacido, como en el adulto, los pulmones son los encargados de eliminar CO_2 y de reponer O_2 durante el paso por el lecho pulmonar de la sangre que proviene de las cavidades cardíacas derechas. Las venas pulmonares retornan la sangre oxigenada a las cavidades cardíacas izquierdas, que la impulsan por la aorta para distribuirla por todo el cuerpo.

Intercambio gaseoso en el feto. En el feto los pulmones no tienen esta función de intercambio gaseoso; la oxigenación y la eliminación de CO_2 de la sangre fetal tiene lugar en la placenta, donde el flujo llevado por las arterias umbilicales fetales tiene posibilidad de intercambio gaseoso con la sangre materna que circula por los senos venosos placentarios (fig. 29-2). Por el lado fetal, las arterias umbilicales se ramifican varias veces y terminan en asas capilares largas y dilatadas dentro de las vellosidades coriónicas inmersas en la sangre de los senos placentarios. Como parte de la maduración placentaria, las ramas más distales de la circulación umbilical continúan ramificándose durante la gestación, de modo que la superficie de intercambio es de alrededor de 8 m² en un feto de término. Por el lado materno, la sangre llega hasta la placenta por ramas de la arteria uterina que dan origen a las arterias espirales; con el aumento de la edad de gestación las arterias espirales disminuyen su resistencia, y alrededor de la decimocuarta semana se abren y la sangre circula en los senos y baña las vellosidades que proveen la superficie para el intercambio gaseoso. La sangre de los senos retorna a la circulación materna por las venas uterinas. Una vez que la sangre fetal toma O_2 y descarga CO_2, vuelve al cuerpo fetal por la vena umbilical.

La figura 29-3 muestra un esquema de la circulación fetal.

Sangre que llega a las cavidades izquierdas y su distribución. La vena umbilical desemboca en la vena porta, pero antes deriva a la vena cava inferior la mitad de su flujo por una rama llamada conducto venoso. El hígado recibe sangre aportada por la arteria hepática y por la vena porta; la mayor parte del flujo de la vena porta lo provee la vena umbilical, de manera que el hígado, especialmente su lóbulo derecho, está irrigado con sangre que contiene una P_{O_2} elevada. La sangre del conducto venoso es la más oxigenada de la circulación fetal (P_{O_2} = 32 mm Hg) y circula en el lado izquierdo y posterior de la vena cava inferior mezclándose sólo parcialmente con la sangre menos oxigenada proveniente de la parte inferior del cuerpo y del hígado. La vena cava inferior aporta el 67% de la sangre que llega a la aurícula derecha; una saliencia de la pared de ésta dirige en forma preferencial la sangre rica en O_2 hacia el tabique interauricular para que pase directamente de la aurícula derecha a la izquierda a través del agujero oval. Esta parte del flujo de sangre oxigenada en la placenta traída por la vena cava inferior a la aurícula derecha no pasa entonces por el ventrículo derecho ni por el lecho pulmonar, donde no hay intercambio gaseoso. En la aurícula izquierda la sangre se mezcla con un flujo escaso de las venas pulmonares que drenan el lecho pulmonar, y se dirige al ventrículo izquierdo para ser expulsada por la aorta. Las primeras colaterales de la aorta son las dos arterias coronarias y luego los troncos arteriales del cayado aórtico, que dan origen a las arterias que irrigan la parte superior del cuerpo. Por lo tanto, la derivación por el agujero oval hacia las cavidades izquier-

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ANP	Péptido natriurético auricular
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
NANC	Terminaciones no adrenérgicas, no colinérgicas
NO	Oxido nítrico
SP	Sustancia P
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

das de la sangre oxigenada en la placenta tiene como finalidad que el miocardio y el cerebro del feto reciban sangre con más O_2 (P_{O_2} = 22 mm Hg) que la que circula por el resto del cuerpo fetal (P_{O_2} = 18 mm Hg).

Sangre que llega a las cavidades derechas y su distribución. El flujo de la vena cava inferior que no pasa por el agujero oval se mezcla en la aurícula derecha con la sangre pobre en oxígeno traída por la vena cava superior y procedente del seno coronario. Esta sangre con bajo contenido de O_2 pasa al ventrículo derecho, que la propulsa a la arteria pulmonar; el lecho pulmonar fetal tiene una resistencia tal que el flujo de la arteria pulmonar, antes de llegar a él, es derivado en sus dos terceras partes hacia un vaso grueso, el conducto arterioso, que comunica la arteria pulmonar con la aorta (fig. 29-3). Así, sólo un tercio del volumen de sangre expulsado por el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar irriga los pulmones y retorna por las venas pulmonares a la aurícula izquierda. Un detalle importante es que la desembocadura del conducto arterioso en la aorta es distal al surgimiento de los grandes troncos del cayado aórtico, es decir, esa sangre pobre en O_2 se mezcla con la que expulsa el ventrículo izquierdo después que han surgido las colaterales aórticas que van al corazón y al cerebro. El flujo aportado por el conducto arterioso se suma a un escaso remanente del que pasó por el cayado y sigue hacia la aorta abdominal. Dos ramas colaterales de la aorta abdominal, las arterias umbilicales, ofrecen baja resistencia por hallarse el origen del lecho en paralelo con los vasos fetales placentarios. A las 12 semanas de gestación hay una disminución significativa de la resistencia al flujo en las arterias umbilicales debido a que la vascularización en las vellosidades coriónicas aumenta el número y la superficie ocupada por los vasos fetales. La competencia entre la resistencia de este lecho y la del lecho vascular que irriga la parte inferior del cuerpo fetal determina que la mitad del flujo de la aorta abdominal que llega hasta el origen de las arterias umbilicales se distribuya hacia los vasos placentarios y la otra mitad hacia la parte inferior del cuerpo fetal. La sangre que se oxigenó en la placenta retorna por la vena umbilical y, vía conducto venoso y vena porta, drena en la vena cava inferior, que también recibe la sangre que irriga la parte inferior del cuerpo. La vena cava inferior retorna la sangre a la aurícula derecha.

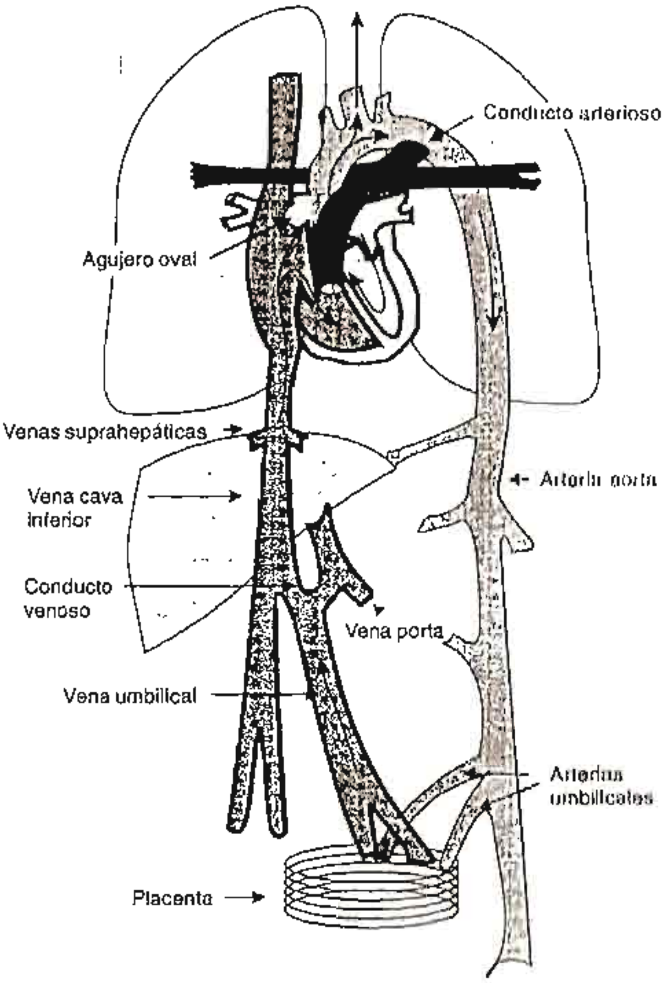

Conducto arterioso
Agujero oval
Venas suprahepáticas
Arteria aorta
Vena cava inferior
Conducto venoso
Vena porta
Vena umbilical
Arterias umbilicales
Placenta

Fig. 29-3. Esquema de la circulación fetal.

La figura 29-4 sintetiza esquemáticamente la circulación del feto y la de la vida extrauterina. En la circulación fetal se destacan las dos comunicaciones en paralelo entre los circuitos pulmonar y aórtico: el agujero oval que comunica la aurícula derecha con la aurícula izquierda, y el conducto arterioso que comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta, así como el circuito de la circulación fetoplacentaria (arteria umbilical-vena umbilical-conducto venoso) que comunica la arteria aorta con la vena cava inferior.

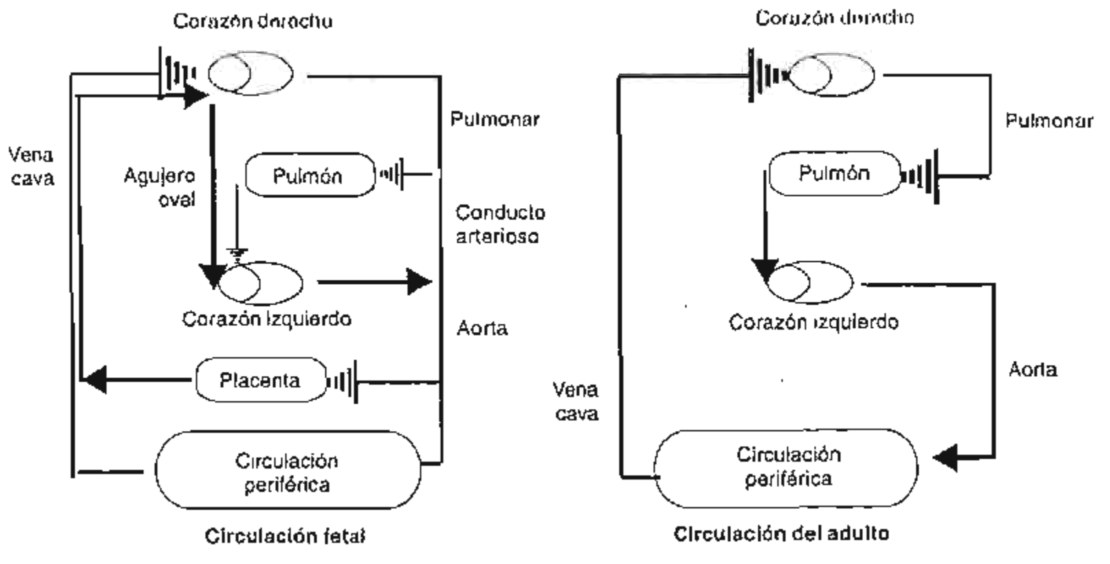

Corazón derecho
Vena cava
Agujero oval
Pulmón
Pulmonar
Conducto arterioso
Corazón izquierdo
Aorta
Placenta
Circulación periférica
Circulación fetal
Corazón derecho
Pulmonar
Pulmón
Corazón izquierdo
Aorta
Vena cava
Circulación periférica
Circulación del adulto

Fig. 29-4. Comparación de los circuitos circulatorios en la vida fetal y en la vida posnatal.

Factores que regulan la circulación fetal. La disminución de la P_{O_2} aumenta el flujo sanguíneo hacia el cerebro, el miocardio y las glándulas suprarrenales del feto. La circulación pulmonar fetal, en cambio, mantiene una resistencia elevada por el efecto vasoconstrictor de la P_{O_2} baja y de los leucotrienos. En la circulación de fetos de oveja se han identificado barorreceptores y quimiorreceptores. La inervación simpática del sistema cardiovascular madura con la edad de gestación, y a partir de la segunda mitad de ésta se identifican receptores adrenérgicos α y β. Las glándulas suprarrenales producen catecolaminas, que son responsables de los aumentos de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto cardíaco durante los estados de estrés fetal. El sistema renina-angiotensina es activo durante la vida fetal, y la angiotensina II es un potente vasoconstrictor y factor de crecimiento para el sistema cardiovascular. Las prostaglandinas con efectos vasodilatadores contribuyen a mantener abierto el conducto arterioso. La administración a la madre de inhibidores de la ciclooxigenasa, como indometacina o salicilatos, puede reducir la síntesis de prostaglandinas y causar constricción del conducto arterioso del feto *in utero*.

Factores que regulan la circulación placentaria. Como no hay inervación que regule los vasos fetoplacentarios (fuera del cuerpo fetal), la baja resistencia en el lecho placentario depende de factores anatómicos y de sustancias vasoactivas que son producidas localmente o traídas por el flujo sanguíneo. El péptido natriurético auricular (ANP) puede actuar como vasodilatador placentario dado que es sintetizado por el corazón fetal desde la séptima semana de vida; los vasos placentarios tienen receptores que son estimulados con concentraciones fisiológicas de ANP y su sensibilidad aumenta con el avance de la gestación. Se ha identificado en las células endoteliales de los vasos umbilicales humanos síntesis de prostaciclina (PGI_2) y de óxido nítrico (NO). La histamina y la bradicinina producen liberación de NO en venas umbilicales humanas. Un efecto vasodilatador que es superior al de la PGI_2 en los vasos placentarios es el de la ACTH, que se origina tanto en la hipófisis fetal como en el tejido placentario.

Las arterias umbilicales *in situ* no se contraen ante el aumento de la P_{O_2} como lo hacen en el momento del nacimiento. Ejercen una acción vasoconstrictora en la circulación placentaria el tromboxano A_2 (TXA_2), la endotelina 1 (ET-1), ambos producidos por el endotelio, y la angiotensina II producida por el riñón fetal y/o por la placenta. La relación entre la secreción de PGI_2 que relaja y la de TXA_2 que contrae es alta en los vasos umbilicales (20:5 con respecto a un vaso arterial adulto). La disminución de la P_{O_2} eleva esta relación, lo cual favorece la relajación. Sin embargo, si el feto sufre hipoxia crónica se estimula la producción de endotelina y/o se activa el sistema renina-angiotensina placentario, con aumento de la resistencia en la circulación placentaria. La placenta tiene enzima convertidora de angiotensina (ECA), que cumple el mismo papel que desempeña la ECA presente en el lecho pulmonar de la circulación extrauterina. En el pulmón fetal la actividad de la ECA es menor que en el pulmón del adulto. La actividad de la ECA en la placenta aumenta desde el primer trimestre hasta el término de la gestación, y prueba su actividad el hecho de que la concentración de angiotensina I es mayor en la arteria que en la vena umbilical, mientras que la de angiotensina II es mayor en la vena que en la arteria umbilical.

Cambios en la circulación fetal producidos al nacer. El pasaje a la vida extrauterina produce cambios en la circulación fetal para transformarla de una circulación con dos circuitos conectados en paralelo a una con las características del adulto, con dos circuitos conectados en serie.

Eliminación de la circulación placentaria. Durante el trabajo de parto normal la circulación fetal no se altera, ni siquiera la de los vasos umbilicales, a pesar de que la presión intrauterina aumenta hasta valores de 100 mm Hg. En el nacimiento los vasos umbilicales se contraen por el estiramiento mecánico y por el aumento de la P_{O_2} producido por la instalación de la oxigenación pulmonar. Una vez cerradas las arterias umbilicales, el 50% del flujo aórtico que derivaban a la placenta pasa a la circulación sistémica. El conducto venoso se colapsa por la falta de flujo al cerrarse los vasos umbilicales, y 3 a 7 días después del nacimiento se produce su cierre total.

Disminución de la resistencia vascular pulmonar. En la circulación pulmonar fetal el número de vasos pequeños aumenta progresivamente durante el crecimiento del feto; sin embargo, las pequeñas arterias pulmonares de resistencia están contraídas y mantienen durante la vida intrauterina una elevada resistencia al flujo pulmonar. Este tono constrictor es sostenido durante la vida intrauterina por la P_{O_2} y el pH bajos que liberan leucotrienos. El aumento de la P_{O_2} y del pH después del nacimiento suprime este mecanismo vasoconstrictor pulmonar. La primera inspiración expande los pulmones y determina la caída de la resistencia del lecho pulmonar. El aumento progresivo del contenido de O_2 de la sangre del recién nacido revierte el efecto vasoconstrictor de la baja tensión de O_2 arterial. Por otra parte, los receptores de estiramiento pulmonar, al ser activados por la expansión inspiratoria, inducen una vasodilatación pulmonar refleja. Factores relajantes como el NO y la bradicinina aumentan en la circulación a raíz de la expansión pulmonar.

Cierre del agujero oval. La reducción del flujo en la vena cava inferior debido al cierre del conducto venoso hace caer el volumen de sangre que llega a la aurícula derecha; por otra parte, el retorno venoso a la aurícula izquierda aumenta por la caída de la resistencia pulmonar que favorece el flujo arterial pulmonar hacia el lecho pulmonar y no hacia el conducto arterioso; estos cambios hacen que se igualen las presiones auriculares. El agujero oval se cierra por un pliegue de tejido que es presionado sobre el tabique interauricular a raíz del aumento del volumen de sangre que llega a la aurícula izquierda.

Cese del flujo sanguíneo por el conducto arterioso. El flujo de sangre por el conducto arterioso se ve impedido por la disminución de su luz y por el aumento de presión en la aorta. La concentración plasmática de PGI_2 cae con el nacimiento porque su principal fuente de síntesis, la placenta, ya no tiene conexión con el cuerpo del recién nacido; además ya no circula preferentemente por el conducto arterioso sino por el lecho pulmonar, donde se activa su destrucción. Por consiguiente, el conducto arterioso deja de estar dilatado por la PGI_2. La respiración pulmonar aumenta la P_{O_2} que contrae el conducto arterioso. En el 90% de los recién nacidos de término el conducto arterioso se cierra por estos dos mecanismos dentro de las primeras 72 horas; durante los días subsiguientes el endotelio del conducto se destruye y el tejido conectivo prolifera para cerrarlo en forma definitiva. La aorta tiene mayor presión porque recibe más volumen de sangre de las cavidades izquierdas (ya no se deriva sangre por el conducto arterioso) y porque aumenta la resistencia periférica al eliminarse el circuito fetoplacentario en paralelo y de baja resistencia.

Circulación en el recién nacido. Cuando se establece la circulación en serie el volumen minuto para los dos ventrículos es similar. El ventrículo derecho expulsa la sangre hacia el lecho pulmonar, cuya resistencia ha disminuido, y el ventrículo izquierdo hacia el lecho sistémico, cuya resistencia ha aumentado. Gradualmente las masas ventriculares van adquiriendo la relación de predominio de masa ventricular izquierda sobre masa ventricular derecha que se observa en el corazón adulto. El recién nacido tiene una demanda de O_2 mayor durante la vida extrauterina ya que debe mantener su temperatura corporal, respirar y alimentarse; para satisfacer esa demanda de O_2 el volumen minuto cardíaco aumenta inmediatamente después del nacimiento. Las causas de ello son un mayor volumen de llenado en los ventrículos (recordar que dos tercios del flujo pulmonar no pasaban por el ventrículo izquierdo), mayor frecuencia cardíaca y mayor contractilidad. El miocardio madura en el recién nacido por efecto de las hormonas tiroideas y de las catecolaminas, cuya concentración en la sangre aumenta luego del nacimiento. Tras esta fase de hiperreactividad del nacimiento, en los primeros meses de vida hay una disminución del volumen minuto cardíaco, de la frecuencia cardíaca y de la presión venosa central. El volumen latido y la resistencia periférica total, en cambio, aumentan. La caída del volumen minuto se debe en parte al progresivo reemplazo de la hemoglobina fetal por hemoglobina adulta; la menor afinidad por el O_2 de la hemoglobina adulta facilita su liberación a nivel tisular y disminuye el flujo de perfusión necesario para mantener el aporte normal de O_2.

CIRCULACION CUTANEA

La circulación cutánea nutre la piel y regula la temperatura corporal. También participa en el proceso de cicatrización y en la respuesta inmune. Los capilares y vénulas cutáneos originan nuevos vasos a partir de sus propios elementos, especialmente las células endoteliales; este proceso, conocido como angiogénesis, es importante en la cicatrización de las heridas y se encuentra alterado en varias enfermedades cutáneas.

Disposición anatómica del lecho vascular cutáneo. La disposición de las arteriolas, capilares y vénulas que forman la circulación cutánea se muestra en la figura 29-5. Por debajo de las papilas dérmicas los vasos se anastomosan formando plexos, el más superficial de los cuales origina las arteriolas precapilares. Cada arteriola precapilar puede originar hasta 10 asas capilares que se introducen en las papilas cutáneas para continuar luego como vénula y drenar la sangre en los plexos venosos subpapilares. En la circulación de la piel que cubre la nariz, las palmas de las manos, los pabellones auriculares y las plantas de los pies hay vasos que unen las arteriolas con las venas de los plexos subpapilares; estas anastomosis arteriovenosas ofrecen menor resistencia al flujo sanguíneo que los capilares de las papilas. El flujo sanguíneo total que llega a la piel es de alrededor de 0,2 a 0,5 l/min cuando la persona se halla en reposo y en ambiente confortable. Sólo el 10% del flujo cutáneo total está destinado a nutrir la piel; el resto pasa directamente de los plexos arteriales a los plexos venosos subpapilares sin perfundir los capilares papilares. Al igual que en otros lechos, en la microcirculación cutánea también está presente la variación rítmica del tono en las arterias pequeñas y arteriolas que regula el flujo sanguíneo que reciben los capilares, donde produce ondas de flujo a razón de unas 10 veces por minuto.

Evaluación del flujo capilar cutáneo. Los sitios más usados para observar por capilaroscopia el flujo capilar nutricional y la densidad y el aspecto de los capilares cutáneos son la piel del pliegue que rodea las uñas de los dedos y la piel de las extremidades inferiores. La piel se transparenta con aceite, y la circulación capilar se observa directamente mediante un sistema óptico que amplifica el campo 10 a 100 veces. Este método, para el que existen técnicas más complejas como la capilaroscopia dinámica y la flujometría por láser-Doppler, es el más adecuado para estimar la microcirculación cutánea con funciones de nutrición. Se utiliza para estudiar las variaciones fisiológicas ante el calentamiento y el enfriamiento, las respuestas a fármacos, la evolución de procesos de cicatrización, el diagnóstico y evolución de patologías con manifestaciones cutáneas y la estimación de la viabilidad de la piel en zonas con circulación anormal. Otra forma de evaluar la función nutritiva estriba en medir la temperatura de la piel, ya que depende

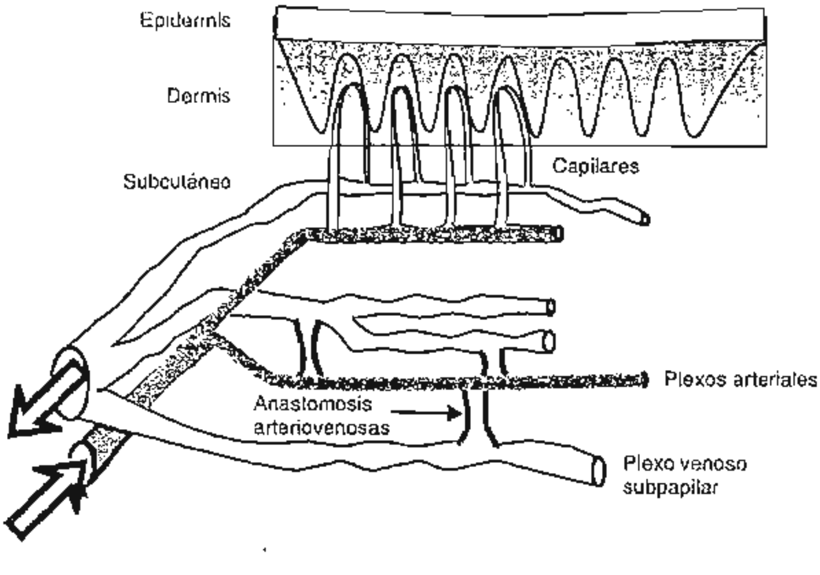


Fig. 29-5. Disposición en contracorriente de los plexos arteriales y venosos de la circulación cutánea.

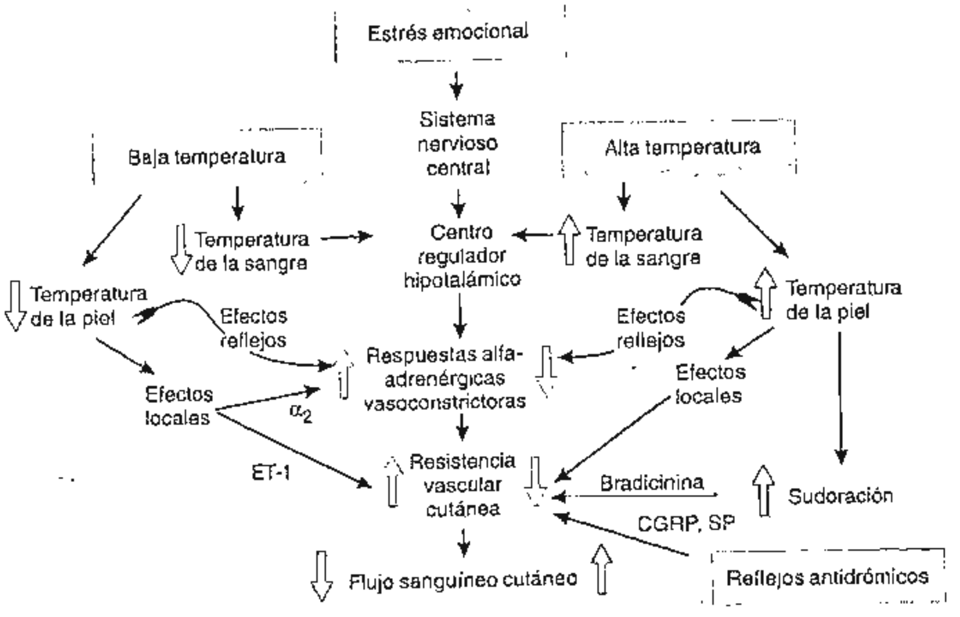


Fig. 29-6. Principales mecanismos que regulan el flujo sanguíneo cutáneo.

del flujo sanguíneo termorregulador: la determinación es fácil, pero no estima solamente el flujo sanguíneo cutáneo ya que depende de otros factores como la sudoración y la actividad metabólica de los músculos subyacentes.

Regulación del tono vascular cutáneo. La figura 29-6 resume los mecanismos que regulan la circulación en la piel. El lecho vascular cutáneo, incluidas las anastomosis arteriovenosas, es inervado por fibras simpáticas. En condiciones de reposo los nervios simpáticos estimulan en forma continua los vasos que irrigan la piel y sostienen un estado de vasoconstricción dependiente tanto de receptores α_1 como α_2. La vasodilatación del lecho producida por la interrupción de la inervación simpática demuestra que el tono simpático mantiene el flujo reducido, especialmente en la piel de las manos y los pies. Las anastomosis arteriovenosas poseen alta sensibilidad para los mecanismos vasoconstrictores de las catecolaminas. Los vasos cutáneos superficiales tienen mayor actividad de receptores α_2 que los vasos cutáneos profundos, en tanto que la actividad α_1 es similar en ambos tipos de vasos. A su vez, la regulación simpática del tono del lecho vascular cutáneo se halla bajo el control de áreas superiores del sistema nervioso central, que durante los estados emocionales (ira, vergüenza, miedo, estrés psicológico) pueden producir rubor o palidez de las zonas cutáneas de la cara, la parte superior del tronco y los miembros superiores.

La regulación del flujo sanguíneo cutáneo por factores metabólicos locales, como la vasodilatación posoclusión (hiperemia reactiva) y el mantenimiento de un flujo constante frente a cambios de la presión de perfusión (autorregulación), se manifiesta en los vasos cutáneos de resistencia, pero no afecta a las anastomosis arteriovenosas.

La vasodilatación cutánea no depende de la estimulación de fibras nerviosas autónomas dirigidas a la pared vascular. Las fibras del sistema nervioso simpático que llegan a las glándulas sudoríparas son colinérgicas y producen liberación de bradicinina como componente del sudor, la cual ejerce acción vasodilatadora sobre los vasos cutáneos. Otros vasodilatadores cutáneos son la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que están depositados en las terminaciones nerviosas sensitivas; la estimulación de receptores cutáneos desencadena en estas fibras potenciales de acción que se dirigen hacia la médula (conducción ortodrómica) y pueden derivarse hacia ramificaciones periféricas de la misma terminación nerviosa (conducción antidrómica). En respuesta a la despolarización propagada en forma antidrómica, las terminaciones periféricas liberan los neurotransmisores almacenados en ellas y producen vasodilatación local del lecho vascular cutáneo. En el tejido conectivo cutáneo hay células cebadas que contienen histamina y que ante estímulos diversos pueden liberarla y determinar vasodilatación local.

6

Regulación de la temperatura corporal. La circulación cutánea cumple un papel fundamental en la regulación de la temperatura corporal. El lecho venoso subpapilar ofrece una amplia superficie para el intercambio de calor entre el cuerpo y el medio externo. Las respuestas circulatorias de la piel a los cambios de temperatura tenderán a reducir la superficie de intercambio cuando la temperatura disminuye y a aumentarla cuando ésta aumenta. Dos características morfológicas del lecho vascular cutáneo son importantes en la regulación de la temperatura: las anastomosis arteriovenosas, que derivan el flujo directamente desde las arteriolas al plexo venoso subpapilar (recuérdese que sólo existen en ciertas zonas de la piel), y la disposición de los plexos arteriales y venosos con corrientes sanguíneas cercanas y de sentido opuesto. El flujo a través de las anastomosis puede variar unas 200 veces desde el estado de vasoconstricción —que al disminuir el flujo hacia los plexos venosos conserva el calor— al de vasodilatación máxima —que al aumentar el flujo hacia los plexos venosos disipa el calor—. La disposición en contracorriente de los flujos arterial y venoso permite el intercambio de calor entre los dos lechos. El aumento de la temperatura externa hace ganar calor a la sangre de los plexos venosos, que es cedido en parte a la sangre de los plexos arteriales, cuyo sentido de flujo es opuesto; se reduce así la cantidad de calor que la circulación venosa lleva a la circulación general. La disminución de la temperatura externa enfría la sangre venosa, pero ésta se calienta al ganar calor de la circulación arterial que fluye en sentido opuesto.

Las respuestas de los vasos de resistencia cutánea a los cambios de temperatura son de dos clases: local y refleja. La exposición transitoria al frío moderado (15-5°C) tiene efecto vasoconstrictor directo sobre la circulación cutánea. Un enfriamiento severo y prolongado produce períodos de vasoconstricción y vasodilatación alternados. Si el enfriamiento es muy intenso y la exposición al frío muy prolongada, se compromete el flujo sanguíneo para la nutrición cutánea y se producen lesiones del tejido. Estos efectos locales dependen en parte del aumento de la sensibilidad a las catecolaminas de los receptores adrenérgicos α_2 a baja temperatura. Otro agente vasoconstrictor asociado a la respuesta local al frío es la endotelina, cuyo precursor es sintetizado por las células endoteliales de los vasos cutáneos; los niveles de endotelina plasmática aumentan con la exposición al frío, lo que determina contracción de los vasos de la piel. A esta respuesta local se suma el control nervioso reflejo por estimulación de receptores cutáneos aun cuando la circulación de la zona expuesta al frío esté interrumpida. El mecanismo nervioso reflejo es el más importante y afecta tanto a la zona expuesta al frío como a regiones de la piel no enfriadas. Por último, existe un control nervioso central que produce una respuesta vasoconstrictora al frío cuando éste disminuye la temperatura de la sangre que llega al centro termorregulador del hipotálamo anterior. La vasoconstricción refleja se debe a estimulación simpática a través de los receptores adrenérgicos α del músculo liso vascular. La exposición al frío de todo el cuerpo provoca una vasoconstricción generalizada por mecanismos de origen local y central que es más pronunciada en la piel de las manos y los pies.

La exposición a temperaturas elevadas aumenta la temperatura de la sangre circulante, lo cual sirve de estímulo al centro termorregulador del hipotálamo anterior para desencadenar una respuesta compensadora mediante vasodilatación refleja de los vasos cutáneos. Estas respuestas son mediadas por la inhibición central del tono vasoconstrictor simpático. También hay un efecto vasodilatador directo del calor que relaja al músculo liso vascular.

La vasoconstricción empalidece la piel y la vasodilatación la enrojece, aunque la coloración depende en gran medida del volumen de sangre alojado en el plexo venoso subpapilar. Sin embargo, no siempre la piel rosada indica buena perfusión de los capilares cutáneos. Cuando el frío produce vasoconstricción, la irrigación capilar disminuye y la piel puede presentar coloración rosada porque la hemoglobina queda muy saturada de oxígeno en la sangre venosa debido a que, por un lado, el frío disminuye el consumo de oxígeno y, por otro, aumenta la afinidad de la hemoglobina por éste.

Respuestas de la circulación cutánea a estímulos mecánicos. La estimulación mecánica de la piel produce cambios en su coloración. La agresión con un objeto romo empalidece la piel como resultado de la acción mecánica directa sobre los vasos, en especial contracción y consiguiente reducción del flujo sanguíneo en el lecho venoso subcutáneo. La respuesta es inmediata y desaparece en pocos minutos. Si la agresión se realiza con un objeto agudo, los cambios producidos en la piel consisten en una "triple respuesta". En forma inmediata se produce una vasodilatación sobre la superficie agredida que es seguida por un enrojecimiento que se extiende unos pocos centímetros en la superficie que la rodea; finalmente se manifiesta una elevación por acumulación de líquido intersticial en la zona lesionada. La vasodilatación inicial y la extravasación de líquido al espacio intersticial se deben a la agresión mecánica de los vasos de la microcirculación. La vasodilatación que se extiende fuera de la zona agredida depende de la estimulación de receptores polimodales cutáneos que activan las fibras aferentes involucradas en la vía nociceptiva; la conducción antidrómica del potencial de acción que se genera en ellas libera neurotransmisores vasodilatadores de sus terminaciones libres (fig. 29-1). Estas fibras nerviosas son también activadas por la capsaicina (sustancia picante que se extrae del pimiento rojo). La capsaicina aplicada sobre la piel desencadena una reacción de enrojecimiento y edema local similar a la provocada por la agresión cutánea. Los efectos agudos de la capsaicina sobre la circulación cutánea se deben a que induce liberación de CGRP y SP de las terminaciones sensitivas nociceptivas; a su vez, la sustancia P activa las células cebadas del tejido conectivo cutáneo y provoca la liberación de histamina.

CIRCULACION MUSCULAR

El músculo esquelético recibe en reposo aproximadamente 0,75 l de sangre por minuto, un flujo bajo si se tiene en cuenta que la masa muscular representa un 45% del peso corporal. La reserva de perfusión en este lecho es alta y tiene por objeto adaptar el aporte de O_2 a los requerimientos metabólicos aumentados por el ejercicio muscular.

Disposición de los vasos en el tejido muscular. Las arterias que aportan sangre a los músculos corren sobre la superficie de éstos y tienen entre 100 y 500 µm de diámetro; de ellas surgen arteriolas de diámetro menor de 100 µm que se introducen en el músculo. Los capilares del músculo esquelético corren paralelos a las fibras musculares con algún grado de tortuosidad y ramificación. Una de las determinantes del aporte de O_2 desde la sangre a los miocitos es la superficie capilar que está en contacto con la superficie de la fibra muscular. El espacio entre capilares y fibras es un componente importante del camino de difusión del O_2 desde la sangre a las mitocondrias de los miocitos; este espacio no posee transportadores de O_2 y es el sitio de mayor resistencia al flujo de este gas. La máxima distancia de difusión al centro de la fibra y la densidad de capilares dependen del diámetro de la fibra.

La actividad contráctil del músculo esquelético requiere consumo de metabolitos en presencia de O_2 o por la vía glucolítica. La demanda de O_2 de un miocito puede estimarse, a grandes rasgos, por la densidad de mitocondrias que posee. La mayor parte de los músculos esqueléticos están compuestos por un conjunto de fibras con diferentes características metabólicas. Los músculos rápidos se subclasifican en aeróbicos y anaeróbicos, mientras que los lentos son aeróbicos. La relación entre longitud de irrigación capilar y volumen de mitocondrias (10 km de capilar/ml de volumen mitocondrial) no difiere en los diferentes tipos de músculo. Hay fibras musculares de contracción rápida que poseen alta capacidad oxidativa, aun mayor que la de las fibras de contracción lenta, mientras que el resto de las fibras rápidas obtienen energía para la contracción mediante la vía glucolítica. El subtipo de músculos de contracción rápida que es altamente aeróbico tiene fibras de pequeño tamaño y una red capilar densa. En este tipo muscular la interfase superficie capilar/superficie de fibra muscular es muy importante para la cinética de intercambio de O_2.

Regulación del flujo en el lecho muscular. El consumo de O_2 varía en un amplio rango según la actividad muscular; a su vez, la regulación del aporte de O_2 al músculo también muestra un amplio rango de variabilidad. El aporte de O_2 depende de la difusión del gas desde la sangre a los miocitos —ya mencionada— y del flujo de sangre que llega al músculo. Las arteriolas tienen un tono de contracción en reposo y se dilatan cuando el músculo se contrae. El tono de reposo depende de la activación permanente que ejercen las fibras simpáticas y del tono espontáneo que es función de la presión intraluminal que soporta el vaso. La relación entre grado de contracción y valores de presión intraluminal es prácticamente lineal entre 40 y 120 mm Hg. La activación de la proteína-cinasa C (PKC) podría participar en la respuesta miogénica, ya que un inhibidor de esta enzima la elimina y un estimulador de la enzima la potencia. Por otra parte, se demostró que el aumento de la presión intraluminal incrementa los niveles celulares de diacilglicerol (DAG), que es un activador de la PKC. El tono de reposo del lecho vascular muscular depende del endotelio, dado que la inhibición de la síntesis de NO y de prostaglandinas produce vasoconstricción. En este sentido, hay que recordar que la contracción desencadenada por varios agonistas fisiológicos, por ejemplo, la noradrenalina, tiene un componente que la limita porque libera NO del endotelio; por lo tanto, la vasoconstricción simpática que regula el tono de reposo puede ser mayor cuando está inhibida la síntesis de NO. El esfuerzo de corte o cizallamiento también puede liberar NO y mantener el tono de reposo.

Regulación del flujo vascular muscular durante el ejercicio. La figura 29-7 resume los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo muscular durante el ejercicio. Las arteriolas del músculo esquelético se dilatan ante una P_{O_2} baja y se contraen ante una P_{O_2} alta; esta es una respuesta de adaptación al aumento del consumo de O_2 por mayor metabolismo muscular. Se ha sugerido que el sensor de la P_{O_2} es el endotelio vascular, y en la respuesta vasodilatadora por caída de la P_{O_2} se ha involucrado a las prostaglandinas, al NO y al factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). La elevación de la P_{O_2} de 15 a 150 mm Hg produce vasoconstricción, similar a la obtenida al inhibir la síntesis de NO y de prostaglandinas. Por otra parte, si se aumenta la P_{O_2} en presencia de inhibidores de la síntesis de NO, no hay respuesta vasoconstrictora. La alta P_{O_2} podría inhibir la liberación de NO, disminuir su síntesis o promover su degradación; sin embargo, la superóxido-dismutasa, que prolonga la vida media del NO, no modifica la contracción inducida por la P_{O_2} elevada, es decir, el efecto vasoconstrictor no sería mediado por la destrucción del NO por aniones superóxido en su paso a través del intersticio desde el endotelio a la célula de músculo liso vascular.

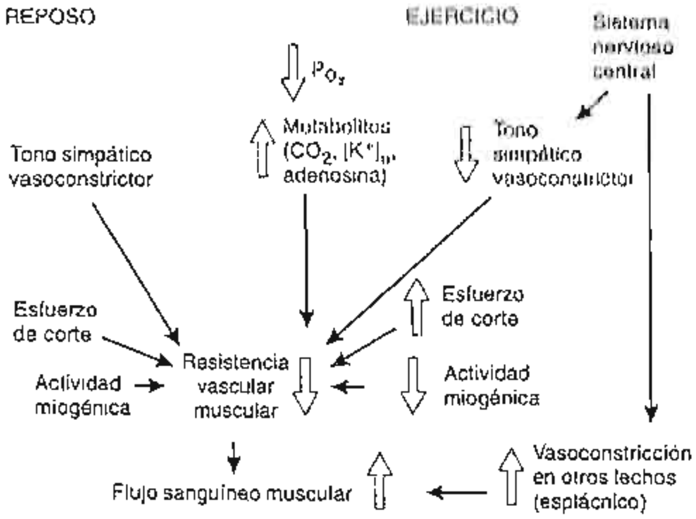

REPOSO
EJERCICIO
Sistema nervioso central
P_{O_2}
Metabolitos (CO_2, $[K^+]_o$, adenosina)
Tono simpático vasoconstrictor
Tono simpático vasoconstrictor
Esfuerzo de corte
Esfuerzo de corte
Resistencia vascular muscular
Actividad miogénica
Actividad miogénica
Vasoconstricción en otros lechos (esplácnico)
Flujo sanguíneo muscular

Fig. 29-7. Mecanismos que aumentan el flujo sanguíneo muscular durante el ejercicio.

Durante el ejercicio muscular se extrae más O_2 de la sangre que irriga al músculo esquelético y el flujo sanguíneo aumenta. Esta "hiperemia" funcional se explica por la baja P_{O_2} y por la producción de metabolitos que se acumulan a los pocos segundos de iniciado el trabajo de las fibras esqueléticas; el aumento de K^+, de adenosina y de CO_2 debido al ejercicio relaja el músculo liso de las arteriolas y aumenta el flujo sanguíneo. El control metabólico se produce en las arteriolas de diámetro menor de 20 µm vecinas al lugar donde se originan estos metabolitos o sobre el flujo venoso de la región. En las arteriolas de tamaño mediano (20-30 µm), que son más sensibles a los cambios de presión, la caída de presión secundaria a la dilatación de las arteriolas pequeñas induce una respuesta miogénica de vasodilatación que contribuye a aumentar más el flujo sanguíneo. En las arteriolas más grandes (100-200 µm), el aumento del flujo iniciado por la caída de la resistencia en las arteriolas de menor tamaño produce un incremento del esfuerzo de corte que estimula al endotelio para la liberación de NO y prostanoides, de manera que ellas también se relajan. También se ha demostrado que el esfuerzo de corte, al disminuir de un valor normal de 15 dyn/cm² a 5 dyn/cm², es capaz de estimular la síntesis y liberación de ET-1 por las células endoteliales, y que el retorno a valores de 15-20 dyn/cm² suprime este efecto, lo cual puede contribuir a la vasodilatación. Este progresivo reclutamiento de vasodilatación arterial iniciado en las arteriolas pequeñas a partir de estímulos metabólicos tiende a disminuir la resistencia del lecho vascular muscular en conjunto y a mejorar el aporte de O_2 al tejido. Si la demanda excesiva de O_2 cesa, las arteriolas pequeñas se contraen porque la P_{O_2} aumenta; la presión en las arteriolas que las preceden se eleva y éstas, por respuesta miogénica, se contraen; el flujo reducido aminora el estímulo de roce sobre el endotelio y las arteriolas mayores vuelven a su resistencia de reposo. Este es un modelo de reacciones en serie para la coordinación de respuestas en la microcirculación (fig. 29-8). Por otra parte, también se dilatan las arterias que alimentan la microcirculación del músculo en actividad, pero que son exteriores a la masa muscular. La señal para dilatar en forma retrógrada el lecho vascular muscular podría también ser transmitida a través de uniones comunicantes entre las células del endotelio y/o del músculo liso de los vasos. De manera que la magnitud del aumento del flujo sanguíneo en el músculo durante el ejercicio depende de una dilatación rápida, metabólica, de los vasos más pequeños y de una dilatación que asciende gradualmente sobre las arterias que los originan. Esta vasodilatación conducida sería importante durante el ejercicio para reclutar capilares no perfundidos. Disponer de un lecho capilar más extenso acorta las distancias de difusión para el O_2.

Durante el ejercicio se activa el sistema nervioso simpático, lo cual aumenta el volumen minuto y produce vasoconstricción generalizada que redistribuye el flujo aórtico. El lecho vascular muscular gana volumen a expensas de las circulaciones de regiones como la esplácnica y la renal, que tienen menor demanda de O_2. En los músculos que se contraen los metabolitos vasodilatadores predominan sobre los estímulos simpáticos vasoconstrictores, en parte al interferir la liberación de noradrenalina desde los nervios simpáticos. Sin embargo, el flujo máximo hacia el músculo durante un ejercicio intenso puede ser interferido por la vasoconstricción simpática de las arterias musculares superficiales.

Hiperemia reactiva. Estudios microvasculares han demostrado que tras la liberación de una oclusión arterial de pocos segundos se produce una hiperemia reactiva por respuesta miogénica en el lecho vascular esquelético. Si la oclusión es de pocos minutos, al liberarla se produce una vasodilatación gradual de origen metabólico. También se ha involucrado al endotelio en la vasodilatación posoclusión por liberación de prostaglandinas consecutiva al aumento del esfuerzo de corte cuando se restablece el flujo.

Circulación muscular y presión arterial. La modificación de la circulación muscular es importante para el control reflejo de la presión arterial debido a la magnitud del lecho vascular que irriga la masa muscular esquelética. Un aumento de la presión reduce el tono simpático y dilata los vasos, mientras que una caída de la presión aumenta el tono simpático y contrae el lecho vascular muscular. Se compensan de esta forma, disminuyendo y elevando la resistencia periférica, los cambios de la presión arterial. El lecho vascular muscular también contribuye al aumento de la resistencia periférica que caracteriza a la hipertensión arterial esencial. En el ser humano, la administración de insulina eleva el flujo sanguíneo en los músculos esqueléticos; se ha demostrado que la vasodilatación provocada por la insulina es mediada en parte por la liberación de factores relajantes derivados del endotelio. Esta respuesta del lecho vascular muscular justificaría en parte la asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial (véase cap. 28).

CIRCULACION CEREBRAL

El flujo sanguíneo cerebral normal es de aproximadamente 0,75 l/min. Hay dos razones importantes por las cuales el flujo sanguíneo cerebral debe mantenerse dentro de un estrecho margen. Por un lado, la caída del flujo provocaría hipoxia cerebral y, dada la elevada sensibilidad del tejido nervioso a la falta de O_2, generaría en pocos segundos pérdida de la conciencia y en pocos minutos lesiones irreversibles. Por otra parte, el aumento del flujo produciría acumulación de sangre en el lecho venoso y podría provocar extravasación plasmática hacia el intersticio. Como el cerebro está encerrado en una estructura ósea inextensible, todo aumento de volumen de las estructuras intracraneales se traduce en mayor presión sobre el tejido nervioso. El aumento de la presión endocraneana podría provocar un daño irreparable.

Disposición anatómica de la circulación cerebral. Los vasos de la circulación cerebral se originan en ramas arteriales provenientes de las dos carótidas internas y de las dos arterias vertebrales. Estas forman dentro de la cavidad craneal un anillo arterial a partir del cual se generan las ramas que irrigan los hemisferios cerebrales. La sangre venosa confluye en los senos laterales y en el seno basilar y drena hacia las cavidades derechas por los dos senos laterales que se continúan como venas yugulares internas y por las dos venas vertebrales. Esta conformación anatómica está destinada a asegurar el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral en caso de que éste se reduzca por obstrucción de alguno de los afluentes u obstáculo del flujo venoso en alguno de los efluentes.

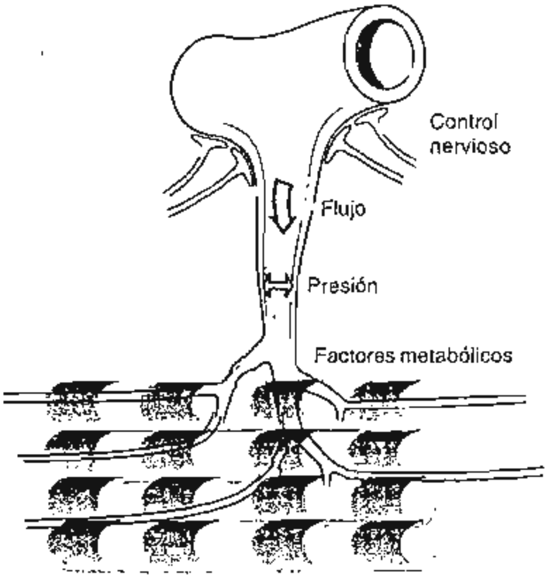


Fig. 29-8. Mecanismo de regulación retrógrada del flujo sanguíneo en el músculo esquelético.

Se diferencian dos territorios en la circulación cerebral. Uno está formado por las arterias externas al tejido nervioso o vasos extracerebrales que originan ramas piales que se distribuyen en el espacio subaracnoideo. En las arterias mayores predomina el control por inervación, mientras que en las arterias piales la regulación predominante es por presión intraluminal y por flujo. El otro territorio corresponde a la microcirculación cerebral y está formado por aquellas ramificaciones de los vasos extracerebrales que se introducen en el tejido nervioso y que se continúan como microarteriolas, capilares y pequeñas venas. La microcirculación controla la distribución regional del flujo sanguíneo cerebral y la permeabilidad de sus capilares. Es influida predominantemente por las demandas metabólicas del tejido nervioso.

La existencia de una barrera entre la sangre y el tejido nervioso se debe a la estructura capilar. Los capilares de la microcirculación cerebral tienen células endoteliales con uniones estrechas entre sus membranas. Están además rodeados externamente por una cubierta formada por prolongaciones citoplasmáticas de las células gliales (véase cap. 60). En conjunto, esta estructura de la pared capilar forma una barrera al paso de moléculas no liposolubles. Por otra parte, el mecanismo de pinocitosis para el transporte de solutos es pobre tanto en las arteriolas como en los capilares y las vénulas cerebrales. Esta *barrera hematoencefálica* sólo permite el paso de moléculas liposolubles o de aquellas hidrosolubles cuyo pasaje a través de la membrana plasmática es facilitado por transportadores que permiten el intercambio entre el tejido nervioso y la circulación. La barrera hematoencefálica brinda protección al sistema nervioso ya que impide el pasaje indiscriminado de las sustancias circulantes, pero tiene como contrapartida desfavorable el hecho de que drogas útiles para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central tampoco pueden acceder a él. Las soluciones hiperosmolares favorecen el pasaje de sustancias a través del endotelio de los vasos de la microcirculación cerebral. La histamina también aumenta la permeabilidad de los capilares cerebrales. El NO media ambas respuestas.

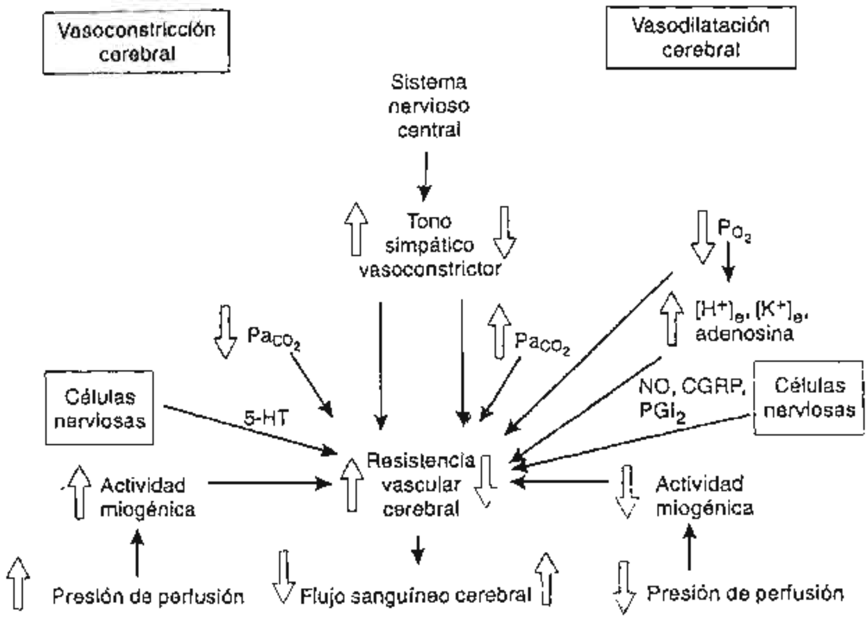


Fig. 29-9. Mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores del lecho vascular cerebral. *5-HT,* serotonina.

Regulación nerviosa de la circulación cerebral (fig. 29-9). Los vasos de la circulación cerebral reciben inervación simpática; su activación produce vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo cerebral. Los neurotransmisores que median el efecto son la noradrenalina y el neuropéptido Y. La inervación autonómica en la circulación cerebral es extensa, pero sólo aquella que estimula a los vasos extracerebrales provoca una respuesta importante. Las neuronas que sintetizan serotonina la liberan de sus terminaciones axónicas a nivel de la microcirculación y producen vasoconstricción. Este efecto puede limitar las respuestas vasodilatadoras locales por demanda metabólica y la vasodilatación secundaria al incremento de la P_{CO_2} arterial.

La acción vasodilatadora de las fibras parasimpáticas no está plenamente confirmada. El CGRP es uno de los neurotransmisores que producen vasodilatación cerebral: se ha demostrado la presencia de fibras nerviosas inmunorreactivas al CGRP en las arterias grandes y en las arteriolas corticales. El NO, que actúa como vasodilatador de la circulación cerebral, puede provenir tanto de las células endoteliales de los vasos cerebrales como de prolongaciones nerviosas, neuronas y células gliales cercanas a los vasos. La producción de NO por el endotelio de los vasos cerebrales contribuye a determinar el nivel de resistencia al flujo cerebral más en las arterias cerebrales grandes que en la microcirculación. Los péptidos encefalina, dinorfina y bradicinina y las citocinas producen vasodilatación cerebral al inducir la síntesis de prostanoides relajantes del músculo liso vascular.

Efectos de la Pa_{CO_2} sobre el flujo sanguíneo cerebral. Otra característica del flujo sanguíneo cerebral es su regulación por variaciones de la Pa_{CO_2} (fig. 29-9). La hipercapnia produce vasodilatación y la hipocapnia vasoconstricción, con la correspondiente elevación o disminución del flujo sanguíneo cerebral. La vasodilatación inducida por un aumento de la Pa_{CO_2} de 25 a 70 mm Hg es bloqueada por la inhibición de la síntesis de NO. El nexo entre el aumento del NO y la elevación de la Pa_{CO_2} podría ser la estimulación de la enzima que sintetiza NO ante la acidificación. La inhibición de la síntesis de prostanoides también atenúa la respuesta vasodilatadora a la hipercapnia, y este efecto es más pronunciado en los niños que en los adultos.

Regulación metabólica del flujo sanguíneo cerebral (fig. 29-9). Como en otras partes, el flujo sanguíneo cerebral es regulado para satisfacer las necesidades metabólicas del órgano irrigado. El tejido nervioso sólo consume glucosa, y si el O_2 utilizado en la metabolización de ésta excede al que aporta la circulación se producen metabolitos vasodilatadores. Los aumentos de H^+ y de K^+ en el tejido perivascular son indicadores de hipoxia y contribuyen a mantener la vasodilatación en las hipoxias severas y prolongadas. La hipoxia también produce acumulación de adenosina; el bloqueo de los receptores para este compuesto reduce a la mitad la vasodilatación secundaria a la hipoxia cerebral. La circulación cerebral humana es modificada por inhibidores de la síntesis de prostanoides que bloquean parcialmente la vasodilatación cerebral inducida por la hipoxia. Más recientemente se ha atribuido un papel en la vasodilatación por hipoxia a los aminoácidos excitatorios que ésta libera y que producen síntesis neuronal de vasodilatadores no identificados y/o de NO. La hipoxia estimula en el endotelio vascular la liberación de factores constrictores (prostaglandinas, aniones superóxido) y relajantes (prostaciclina y, en menor grado, NO), pero, como en otros lechos vasculares, las respuestas del endotelio difieren según la especie, el tipo y tamaño de las arterias. Es evidente que la hipoxia tiene un efecto directo sobre las células de músculo liso vascular por medio de la disminución de los niveles intracelulares de ATP. Esto no afectaría la fosforilación de las proteínas contráctiles, pero sí el ingreso de Ca^{2+}. La hipoxia aumenta la conductancia al K^+ (activación de los canales de K^+ estimulados por la baja concentración de ATP) y provoca hiperpolarización de la membrana y cierre de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Por otra parte, inhibe la síntesis de inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3), activador de los canales de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, por lo que esta fuente de Ca^{2+} para la contracción estaría disminuida y ello favorecería la relajación de los vasos cerebrales.

Autorregulación presión/flujo. Los cambios de la presión de perfusión que modifican el flujo sanguíneo cerebral son potencialmente más nocivos para el tejido nervioso que en otras circulaciones regionales. El lecho vascular cerebral tiene un mecanismo de autorregulación del flujo ante cambios de la presión de perfusión dentro del rango de 50 a 150 mm Hg, es decir, mantiene su flujo constante dentro de ese rango de presiones. La autorregulación es rápida y se debe principalmente a la contracción o dilatación de las arteriolas pequeñas ante el aumento o disminución respectivos de la presión de perfusión, a fin de mantener el flujo constante. Las células del endotelio, y posiblemente las del músculo liso vascular de la microcirculación cerebral, aumentan la síntesis del precursor de endotelina; la unión de la ET-1 a receptores del tipo ET_A del músculo liso induce contracciones sostenidas de las arteriolas cerebrales, las que son más sensibles a la ET-1 que otras arterias y que las venas cerebrales. La ET-1 también puede unirse a receptores ET_B del endotelio vascular y causar liberación de prostanoides que contribuyan a su efecto vasoconstrictor (TXA_2) y/o de prostaciclina y NO que producen un efecto opuesto de vasodilatación. El NO limitaría la respuesta vasoconstrictora al aumento de la presión de perfusión, dado que la inhibición de su síntesis extiende el límite superior de los mecanismos de autorregulación por encima de 150 mm Hg. Sin embargo, la vasodilatación tendiente a contrarrestar la disminución de la presión de perfusión para mantener el flujo no sería mediada por la producción de NO. El CGRP es liberado en forma refleja ante la disminución de la presión arterial y contribuye a la vasodilatación compensadora para mantener el flujo cerebral constante.

Respuestas de la circulación cerebral a aumentos de la presión de perfusión que sobrepasan el mecanismo de autorregulación. El aumento brusco de la presión arterial puede causar la rotura de arterias cerebrales (usualmente en zonas dilatadas o aneurismas de la pared arterial) y hemorragia dentro del tejido nervioso. Los vasos cerebrales que irrigan la zona dañada se contraen en los días que siguen a la hemorragia y esto produce una isquemia cerebral que sobrepasa a la causada por la propia hemorragia. Se involucra en esta respuesta a la hemoglobina liberada que elimina el NO producido por el endotelio y que puede inducir además síntesis del precursor de endotelina.

Otra consecuencia importante del aumento agudo de la presión arterial a valores que sobrepasan la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral es la dilatación pasiva de la microcirculación cerebral y la alteración de la barrera hematoencefálica.

CIRCULACION ESPLACNICA

El aparato digestivo requiere una perfusión sanguínea adecuada para formar los jugos digestivos que secreta, transportar los nutrientes en solución que absorbe y producir la secreción mucosa que protege a su pared de las secreciones propias.

Disposición anatómica del lecho esplácnico. El tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y la mesentérica inferior son las ramas colaterales de la aorta abdominal que originan el lecho esplácnico. Luego de su capilarización este lecho se continúa con vasos venosos colectores que confluyen para formar las venas esplénica, mesentérica mayor y mesentérica menor, cuya unión da origen a la vena porta. Ésta vierte su flujo en capilares hepáticos donde se mezcla con el de la arteria hepática, y ambos flujos son drenados por las venas suprahepáticas que desembocan en la vena cava inferior. Esta disposición hace que toda la sangre que circula por los órganos abdominales pase por el hígado antes de entrar en la circulación general (fig. 29-10).

La circulación mesentérica comprende tres circuitos en paralelo que irrigan la mucosa, la submucosa y la muscular propia de la pared intestinal. Cada uno de estos circuitos posee cinco componentes acoplados en serie: arteriolas de resistencia, esfínteres precapilares, capilares, esfínteres poscapilares y vasos venosos de capacitancia. La resistencia del lecho depende del estado de contracción de las arteriolas; ellas fijan el flujo que la circulación esplácnica pro-

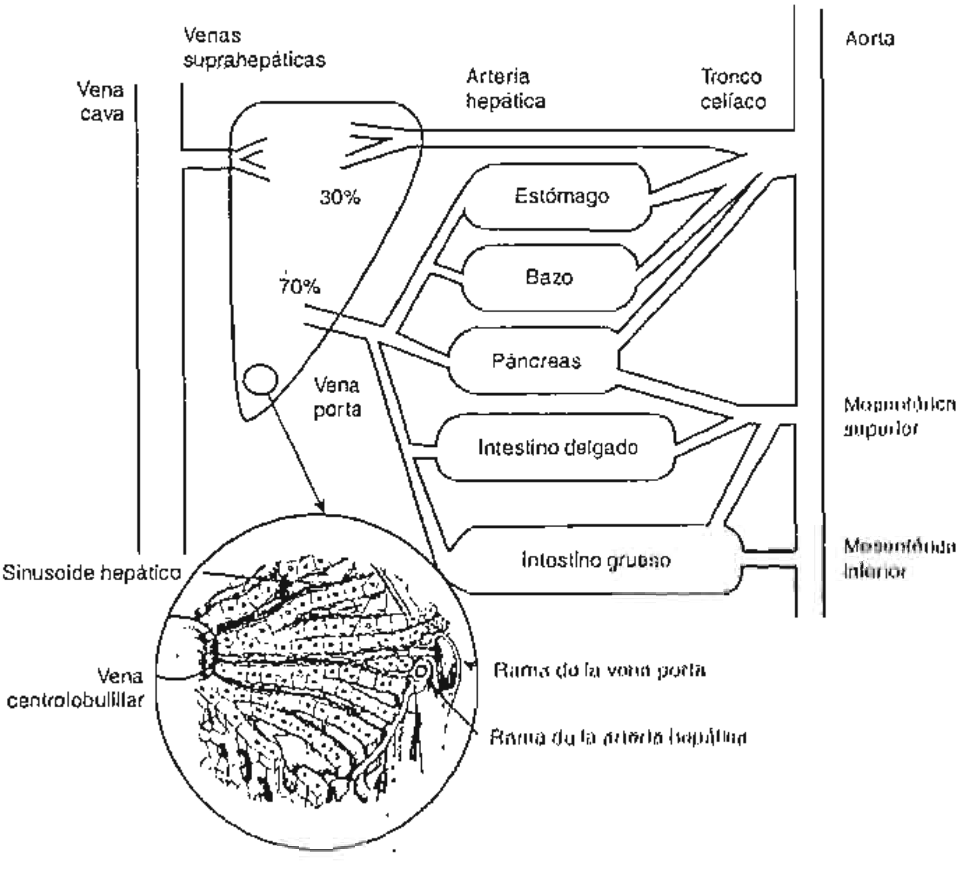


Fig. 29-10. Disposición de los vasos en el lecho esplácnico. En el círculo se muestra un detalle de la circulación dentro del lobulillo hepático.

vee a la mucosa, la submucosa y la muscular. Los esfínteres precapilares regulan el número de capilares que son perfundidos y el intercambio entre sangre e intersticio, pero influyen poco en la resistencia total del lecho esplácnico (el flujo que regulan individualmente es muy inferior al regulado por las arteriolas de resistencia). El grado de contracción de los esfínteres poscapilares es importante para determinar la presión hidrostática media en los capilares, es decir, la fuerza impulsora de la filtración. El capilar forma un asa con sangre "arterial" que fluye hacia la punta de la vellosidad y sangre "venosa" que fluye hacia su base. Esta disposición en contracorriente permite que el O_2 pase de la rama "arterial" a la "venosa" ya a partir de la base de la vellosidad, y, así, la punta recibe sangre con menor contenido de O_2 y se convierte en la zona que primero se daña cuando hay hipoperfusión mesentérica. El mayor volumen de sangre del lecho esplácnico se encuentra alojado en los vasos venosos de capacitancia y es cercano al 30% (1.400 ml) del volumen total circulante. La contracción de los vasos venosos deriva sangre del lecho esplácnico hacia la circulación sistémica, lo cual mejora el retorno venoso y aumenta el volumen sistólico por regulación heterométrica de la contracción miocárdica. Por tanto, el volumen de sangre contenido en el lecho esplácnico es un reservorio que puede ser derivado a la circulación general por aumento de la resistencia en él para mantener así la perfusión de órganos vitales como los riñones, el corazón y el cerebro. La contracción del lecho esplácnico tiene lugar en casos de hipotensión, estrés, ejercicio muscular, y es desencadenada por estimulación simpática, hormonas circulantes, mediadores de la inflamación y, en especial, por el sistema renina-angiotensina. Los receptores de angiotensina II presentes en el músculo liso de los vasos esplácnicos tienen mayor afinidad por ella que los de otros vasos, y lo mismo ocurre con la vasopresina. La figura 29-11 resume los principales mecanismos que regulan el flujo sanguíneo esplácnico.

Hiperemia posprandial y reactiva. El aumento del flujo intestinal ulterior a la ingesta se debe a que los estímulos visuales, olfativos y gustativos y la masticación de alimentos y su deglución activan el sistema nervioso autónomo y liberan hormonas gastrointestinales y sustancias tisulares con actividad vasodilatadora. La digestión, los movimientos de la pared de los órganos digestivos y la absorción elevan el consumo metabólico, que se acompaña de una vasodilatación gástrica aguda y transitoria y de una hiperemia intestinal lenta y sostenida. El aumento del consumo metabólico produce adenosina como resultado de la utilización de ATP para proveer energía. Aunque los antagonistas de la adenosina no modifican el tono vascular mesentérico de reposo, se ha propuesto que este metabolito es el principal mediador de la hiperemia posprandial. Cuando se administra en forma exógena produce aumento del flujo mesentérico a concentraciones que son similares a las medidas en la sangre venosa mesentérica durante la hiperemia posprandial. La adenosina incrementa el flujo sanguíneo intestinal total, la densidad de capilares perfundidos y el flujo preferencial en la mucosa y submucosa. La teofilina, un inhibidor de sus efectos, suprime la vasodilatación producida por la adenosina y la respuesta hiperémica posprandial. La hipoxia y la hiperosmolaridad tisular, la liberación de VIP por fibras nerviosas no adrenérgicas-no colinérgicas, la secreción de hormonas digestivas como gastrina y colecistocinina, la histamina, el ATP y el K^+ son también posibles determinantes de la hiperemia posprandial.

Si una arteria mesentérica es ocluida por 30-120 segundos, luego de liberar la oclusión se produce una hiperemia que dura pocos minutos. Este fenómeno autorregulatorio, denominado *hiperemia reactiva*, se acompaña de aumento de la concentración de adenosina en el efluente venoso y se suprime con antagonistas de la adenosina.

Autorregulación presión/flujo. Cuando cae la presión de perfusión en el lecho mesentérico se produce una vasodilatación para mantener el flujo; esta autorregulación presión/flujo en el lecho mesentérico tiene por objeto mantenerlo dentro del rango de 100 a 140 mm Hg y es menos notable que la observada en el lecho renal y el cerebral. La adenosina y posiblemente también la histamina participan en este fenómeno autorregulatorio. Se acompaña de una redistribución del flujo en los tres circuitos dispuestos en paralelo; el que disminuye más su resistencia es el circuito mucoso, y, así, se deriva sangre hacia la mucosa a expensas del flujo hacia la muscular. Esta autorregulación también aumenta el número de capilares perfundidos, lo cual permite mantener la extracción de O_2. La mucosa intestinal puede soportar una hipoperfusión sanguínea transitoria ya que las alteraciones de sus funciones digestivas no comprometen funciones vitales en forma aguda. Sin embargo, cuando la hipoperfusión de la mucosa intestinal es sostenida, puede alterarse tanto su función digestiva como su función protectora. La isquemia breve produce zonas de necrosis superficial que comienza en la punta de las vellosidades intestinales; si la isquemia es más intensa se destru-

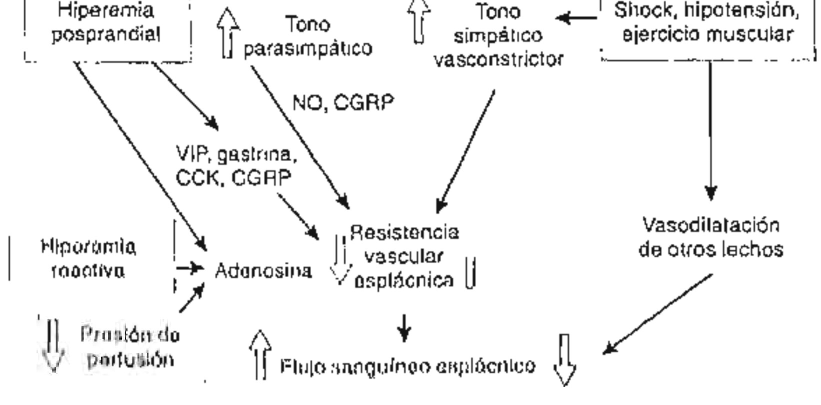

Sistema nervioso central
Hiperemia posprandial
Tono parasimpático
Tono simpático vasconstrictor
Shock, hipotensión, ejercicio muscular
NO, CGRP
VIP, gastrina, CCK, CGRP
Hiperemia reactiva
Adenosina
Resistencia vascular esplácnica
Vasodilatación de otros lechos
Presión de perfusión
Flujo sanguíneo esplácnico

Fig. 29-11. Mecanismos que controlan el flujo sanguíneo esplácnico. *CCK*, colecistocinina.

ye el epitelio y la necrosis progresa hacia la mucosa; cuando el infarto abarca toda la pared intestinal el intestino ya no es viable. La caída de la presión sistémica (shock circulatorio) induce vasoconstricción del lecho esplácnico, lo cual acarrea consecuencias como colitis isquémica y ulceración gástrica por estrés hemorrágico; la vasoconstricción se atenúa antagonizando el sistema renina-angiotensina.

Regulación nerviosa del flujo esplácnico. Los vasos mesentéricos de resistencia pueden ser dilatados por la acetilcolina mediante dos mecanismos: por un lado, la acetilcolina estimula al endotelio para que libere NO, que relaja el músculo liso vascular; por otro, la acetilcolina estimula nervios sensitivos aferentes sensibles a la capsaicina y éstos liberan CGRP, que también es vasodilatador.

El lecho mesentérico se contrae por estimulación adrenérgica debida a estimulación de los nervios simpáticos o a catecolaminas circulantes. Sin embargo, si la estimulación es sostenida, el flujo se recupera, fenómeno llamado *escape autorregulatorio*. Por otra parte, cuando cesa la estimulación adrenérgica se produce una vasodilatación que aumenta el flujo en un 25%, otro fenómeno autorregulatorio llamado *hiperemia posestimulación*. En estas vasodilataciones autorreguladas no participa la adenosina. Si se suprime el depósito de neurotransmisores en las fibras nerviosas no mielinizadas se inhibe el fenómeno de escape.

El ATP que se halla depositado junto con la noradrenalina en las terminaciones simpáticas potencia la vasoconstricción noradrenérgica. El efecto vasoconstrictor del ATP sería mediado por receptores P_2 en las células de músculo liso vascular. A través de los receptores P_2 del endotelio el ATP puede inducir vasodilatación.

Circulación hepática. El 30% del flujo hepático es aportado por la arteria hepática y el 70% por la vena porta (fig. 29-10). Los tabiques conectivos del hígado contienen ramas de la arteria y de la vena que derivan su flujo a un vaso común que aporta sangre a los sinusoides hepáticos. El flujo de los sinusoides es colectado por la vena centrolobulillar; la confluencia de las venas centrolobulillares en los vasos venosos deriva la sangre hacia las venas suprahepáticas que desembocan en la vena cava inferior.

Bloqueando los receptores de adenosina se suprime tanto el mecanismo de presión/flujo en la arteria hepática (disminución de la presión → vasodilatación para mantener el flujo) como el mecanismo que compensa la disminución del flujo en la vena porta con aumento del flujo en la arteria hepática.

La adenosina produce vasodilatación esplácnica que aumenta el flujo portal y produce hiperemia hepática. La adenosina es producida al utilizar ATP para sintetizar acetilcoenzima A. Sustancias precursoras de la acetilcoenzima A como el etanol y el acetato acarrean vasodilatación preportal, portal y del lecho de la arteria hepática, la cual es bloqueada por antagonistas de la adenosina.

La alteración del tejido conectivo de los tabiques hepáticos por donde transcurren los vasos puede comprimirlos. Se produce así un aumento de la resistencia al flujo portal que genera hipertensión en la vena porta; la hipertensión portal se acompaña de aumento de la velocidad del flujo sanguíneo porque simultáneamente se dilata el lecho mesentérico. La cirrosis hepática causa este tipo de circulación hiperdinámica (e hipertensión portal acompañada de vasodilatación esplácnica). Los inhibidores de la síntesis de NO atenúan esta respuesta hiperdinámica.

BIBLIOGRAFIA

Circulación fetal y placentaria

Chaudhuri, G. and Furuya, K.: Endothelium-derived vasoactive substances in fetal placental vessels. Semin. Perinatol. 15:63-67, 1991.

Clifton, V. L.; Read, M. A.; Boura, A. L. A.; Robinson, P. J. and Smith, R.: Adrenocorticotropin causes vasodilatation in the human fetal-placental circulation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 81:1406-1409, 1996.

Friedman, A. H. and Fahey, J. T.: The transition from fetal to neonatal circulation: Normal responses and implications for infants with heart disease. Semin. Perinatol. 17:106-121, 1993.

Howarth, S. R.; Vallance, P. and Wilson, C. A.: Role of thromboxane A_2 in the vasoconstrictor response to endothelin-1, angiotensin II and 5-hydroxytryptamine in human placental vessels. Placenta 16:679-689, 1995.

Kingdom, J. C.; Macara, L. M. and Wittle, M. J.: Fetoplacental circulation in health and disease. Arch. Disease Child. 70:161-165, 1994.

Kurjak, A.; Zudenigo, D.; Predanic, M. and Kupesic, S.: Recent advances in the doppler study of early fetomaternal circulation. J. Perinat. Med. 22:419-439, 1994.

Mott, J. C. and Walker, D. W.: Neural and endocrine regulation of circulation in the fetus and newborn. In: Handbook of Physiology. Section II. The Cardiovascular System. Vol. III, 1983, chap. 23, pp. 837-883.

Yagami, H.; Kurauchi, O.; Murata, Y.; Okamoyo, T.; Mizutani, S. and Tomoda, Y.: Expression of angiotensin-converting enzyme in human placenta and its physiologic role in the fetal circulation. Obstet. Gynecol. 84:453-457, 1994.

Circulación cutánea

Ansel, J. C.; Kaynard, A. H.; Armstrong, C. A.; Olerud, J.; Bunnet, N. and Payan, D.: Skin-nervous system interactions. J. Invest. Dermatol. 106:198-204, 1996.

Bongard, O. and Bounameau, H.: Clinical investigation of skin microcirculation. Dermatology 186:6-11, 1993.

Flavahan, N. A.: The role of vascular α_2-adrenoceptors as cutaneous thermosensors. NIPS 6:251-255, 1991.

Gray, G. A. and Webb, D. J.: The endothelin system and its potential as a therapeutic target in cardiovascular disease. Pharmacol. Ther. 72:109-148, 1996.

Karasek, M. A.: Mechanisms of angiogenesis in normal and diseased skin. Int. J. Dermatol. 30:831-836, 1991.

Pang, C. H. Y.; Yang, R. Z.; Neligan, P.; Xu, N.; Chiu, C.; Zhong, A. and Forrest, C. R.: Vascular effects and mechanisms of action of endothelin-1 in isolated perfused pig skin. J. Appl. Physiol. 79:2106-2113, 1995.

Szolczányi, J.: Actions of capsaicin on sensory receptors. In Wood, J. N. (ed.): Capsaicin in the Study of Pain. Academic Press, 1993, chap. 1, pp.1-26.

Tur, E.: Cutaneous blood flow. Laser Doppler velocimetry. Int. J. Dermatol. 30:471-476, 1991.

Circulación muscular

Baron, A. D.; Brechtel-Hook, G.; Johnson, A. and Hardin, D.: Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. Hypertension (Dallas) 21:129-135, 1993.

Kuo, L.; Davis, M. J. and Chilian, W. M.: Endothelial modulation of arteriolar tone. NIPS 7:5-9, 1992.

Malek, A. M. and Izumo, S.: Molecular aspects of signal transduction of shear stress in the endothelial cell. J. Hypertension 12:989-999, 1994.

Mathieu-Costello, O.: Comparative aspects of muscle capillary supply. Annu. Rev. Physiol. 55:503-525, 1993.

Pries, A. R.; Heide, J.; Ley, K.; Klotz, K.-F. and Gaehtgens, P.: Effect of oxygen tension on regulation of arteriolar diameter in skeletal muscle *in situ*. Microvasc. Res. 49:289-299, 1995.

Segal, S. S.: Communication among endothelial and smooth muscle cells coordinates blood flow control during exercise. NIPS 7:152-156, 1992.

30

Acción del sistema neurovegetativo sobre el corazón

María Cristina Camilión de Hurtado

www.el12cirujano.blogspot.com

El corazón posee, como se describió en capítulos anteriores, la capacidad intrínseca de determinar su frecuencia de contracción y de regular su estado inotrópico. Sin embargo, no debe interpretarse por esto que el sistema nervioso no desempeña papel alguno en el control de la función cardíaca. Por el contrario, el sistema nervioso modifica la función cardíaca instante a instante, por medio del simpático y parasimpático, para adecuarla a los requerimientos de los tejidos periféricos.

El conocimiento del control neurohumoral de la función cardíaca tiene hitos históricos. En 1845 los hermanos Weber demostraron que la estimulación eléctrica del nervio neumogástrico detenía el corazón en diástole. Cuatro décadas después, Oliver y Schafer inyectaron extracto de glándula suprarrenal a un perro y observaron un aumento de la presión arterial que sobrepasó, en menos de 1 minuto, los 200 mm Hg. El principio activo del extracto fue purificado e identificado como proveniente de la porción medular de la glándula y se lo llamó adrenalina (A) o epinefrina. En 1904, Thomas Elliot demostró que en cualquier órgano o tejido el efecto de la A era igual al que producía la estimulación de los nervios simpáticos. Para Elliot esto no era una simple coincidencia; por el contrario, le indicaba que la estimulación de los nervios simpáticos liberaba a nivel periférico (sobre el tejido u órgano efector) un mediador químico: A. Pocos años después, en 1913, Dale realizó la siguiente observación: un contaminante de una sustancia que estaba estudiando producía una bradicardia severa pero transitoria. Con el auxilio de un químico, Ewins, pudo determinar la naturaleza química del contaminante: era acetilcolina (ACh). Y como Elliot para el simpático, Dale encontró una sugestiva semejanza entre los efectos de la ACh y los que producía la estimulación de los nervios vagos. Sin embargo, las ideas de Elliot y de Dale fueron resistidas por la comunidad científica durante mucho tiempo. En gran medida porque aceptarlas significaba rechazar la teoría vigente sobre la naturaleza puramente eléctrica de la estimulación y la conducción nerviosa. Por otro lado, la "sugestiva correspondencia" entre los efectos de las sustancias químicas y los de la estimulación nerviosa (adrenalina-simpático; acetilcolina-parasimpático) no era prueba científica suficiente. Fue Otto Loewi, en 1920, quien la aportó mediante el siguiente experimento: aisló los corazones de dos ranas dejando intacta la inervación de uno de ellos (corazón 1) y desnervó completamente al otro (corazón 2). Conectó cada corazón a una cánula con solución salina y al estimular los nervios vagos del corazón 1 observó su detención. Transfirió luego la solución salina del corazón 1 al corazón 2 y éste también se detuvo. Repitió el experimento estimulando los nervios simpáticos del corazón 1, y cuando le transfirió la solución salina al corazón 2, éste aumentó la frecuencia y la fuerza de contracción. Estos experimentos demostraron en forma inequívoca que al ser estimulados los nervios del corazón liberan sustancias (neurotransmisores) y que son éstas las que producen los efectos característicos de la estimulación nerviosa. Esto generó un nuevo concepto de la transmisión nerviosa, la que dejó de ser un fenómeno puramente eléctrico para pasar a ser de naturaleza bioquímica, mediado por la liberación de moléculas (véase cap. 59). La rapidez del proceso implicaba la necesidad de que el neurotransmisor estuviese siempre presente y rápidamente disponible para su liberación. Trabajos posteriores permitieron comprobar que estos requerimientos se cumplen tanto para el sistema simpático como para el parasimpático (véase cap. 61).

Si los nervios vagos ejercían o no acción directa sobre el miocardio ventricular fue otro tópico sobre el cual los científicos no lograron unificar el criterio durante muchos años. Si bien precozmente y de manera indiscutible se estableció la existencia de abundantes terminaciones nerviosas parasimpáticas en el tejido auricular, cuya estimulación causaba disminución de la frecuencia y de la fuerza de contracción auricular, durante mucho tiempo se discutió su existencia y su efecto inhibitorio a nivel ventricular. Sólo en la década de 1960, los trabajos de DeGeest, Levy y colaboradores demostraron que la estimulación de los vagos provoca disminución de la contractilidad ventricular. Posteriormente, la identificación de terminaciones nerviosas que contienen acetiltransferasa (enzima esencial para la síntesis de la ACh) y la determinación de actividad de colinesterasa (enzima que hidroliza la ACh) permitieron establecer que el músculo ventricular de mamífero, incluido el humano, recibe inervación parasimpática.

CENTROS DE CONTROL CARDIOVASCULAR

Los centros de control cardiovascular adaptan el funcionamiento del sistema cardiocirculatorio, instante a instante, a los requerimientos del organismo. Son capaces, aun funcionando independientemente de otros centros superiores, de regular la presión arterial, el volumen minuto cardíaco y la distribución del flujo sanguíneo. Sin embargo, en condiciones normales la actividad de estos centros es, como se esquematiza en la figura 30-1, la resultante de la integración de estímulos provenientes tanto de centros ner-

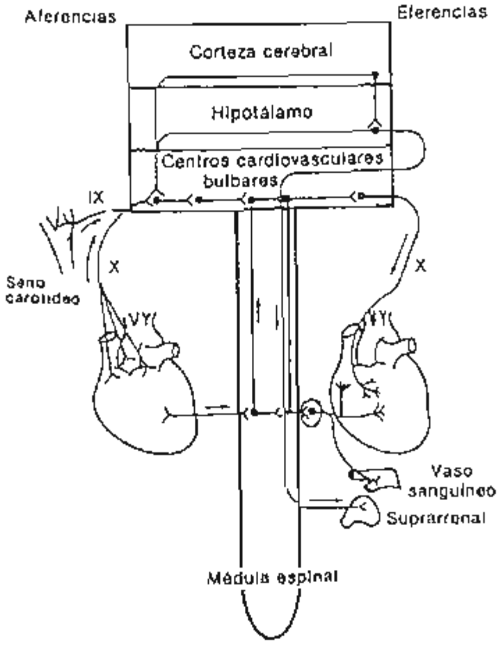


Fig. 30-1. Representación esquemática de las interconexiones de los centros cardiovasculares y de distintos segmentos del sistema nervioso central.

viosos superiores (corteza, hipotálamo) como de estructuras periféricas (barorreceptores, quimiorreceptores, etc.).

Estos centros son, como se describiera en el capítulo 28, un conjunto de neuronas ubicadas en la región bulboprotuberancial que se agrupan en dos áreas: la presora y la depresora o cardioinhibitoria.

Las señales que emergen de estos centros son transmitidas a las neuronas preganglionares simpáticas o cursan directamente a los órganos periféricos a través de las fibras eferentes parasimpáticas de los vagos.

INERVACION SIMPATICA

Los cuerpos de las neuronas preganglionares simpáticas que inervan el corazón están ubicados en el asta intermediolateral de los segmentos torácicos superiores de la médula. Constituyen un centro medular cardioacelerador. Los axones de estas neuronas (fibras preganglionares) hacen sinapsis con neuronas posganglionares situadas en los ganglios simpáticos cervicales (superior, medio e inferior) y primeros torácicos. Habitualmente el ganglio cervical inferior y el primero torácico se fusionan para formar el ganglio estrellado (fig. 30-2). De estos ganglios emergen fibras posganglionares simpáticas que constituyen los nervios cardíacos superior, medio e inferior, y en algunas especies pueden además incorporarse a los nervios vagos y formar un tronco vagosimpático.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

A	Adrenalina
AC	Adenilato-ciclasa
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterasa
NA	Noradrenalina
PDM	Potencial diastólico máximo
PU	Potencial umbral

Las fibras simpáticas posganglionares se aproximan a la base del corazón a lo largo de la adventicia de los grandes vasos y se distribuyen formando un plexo epicárdico extenso, cuya densidad es notoriamente mayor en las aurículas que en los ventrículos. Penetran en el miocardio acompañando las ramas de las arterias coronarias, intercalándose con las fibras musculares cardíacas y en íntimo contacto con ellas. Como se esquematiza en la figura 30-3, estas terminaciones presentan gránulos o vesículas donde se sintetiza y almacena el neurotransmisor noradrenalina (NA). Dijimos anteriormente que la primera sustancia neurotransmisora vinculada al sistema simpático fue la A. Sin embargo, posteriormente se estableció que el neurotransmisor sintetizado y liberado por las terminaciones posganglionares simpáticas es la NA. En las células de tipo cromafínico, como son las de la médula suprarrenal, la NA es transformada a nivel citoplasmático en A.

Las terminaciones simpáticas sintetizan NA a partir del aminoácido tirosina; también recapturan del medio extracelular la NA liberada por el estímulo nervioso y la almacenan en las vesículas. La llegada de un potencial de acción a las terminaciones nerviosas provoca la liberación de NA desde las vesículas de almacenamiento, y este proceso requiere el ingreso de Ca^{2+} desde el espacio extracelular. La cantidad de NA liberada por cada estímulo es regulada por los receptores presinápticos. Ya se describió en el capítulo 28 la existencia de receptores adrenérgicos presinápticos α_2 y β_2. Los receptores α_2 inhiben la liberación de NA y los β_2 la estimulan. Es decir que la estimulación de los receptores presinápticos α_2 reduce la cantidad de NA que libera la terminación ante la llegada de un potencial de acción. Por el contrario, si se estimulan los receptores β_2, la cantidad de NA que liberan las terminaciones aumenta. Existen también otros receptores en las terminaciones simpáticas, como los receptores para ACh (colinérgicos) y para dopamina (dopaminérgicos). Ambos inhiben la liberación de NA por las terminaciones nerviosas simpáticas.

Sólo una pequeña fracción (alrededor del 10%) de la NA liberada por las terminaciones nerviosas alcanza a los receptores postsinápticos miocárdicos. La mayor parte de la NA liberada es captada nuevamente en forma activa por las

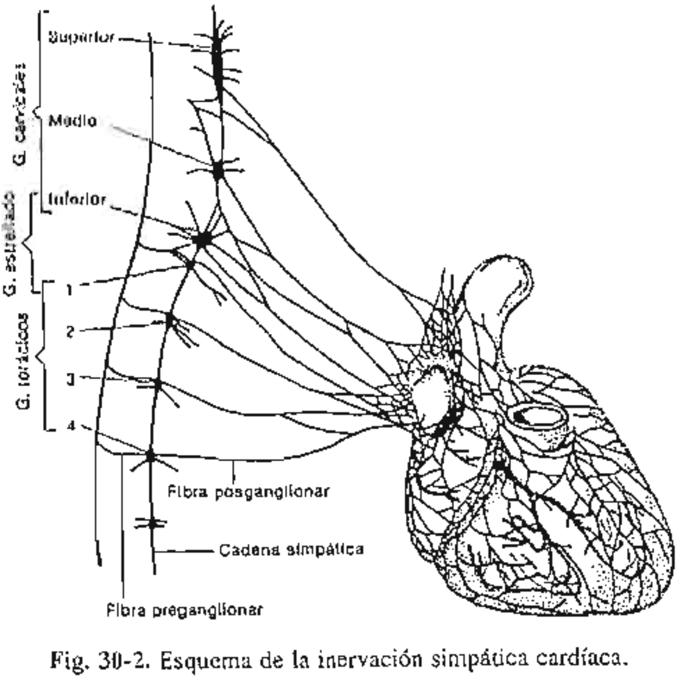


Fig. 30-2. Esquema de la inervación simpática cardíaca.

terminaciones nerviosas (captación neuronal) y una vez incorporada al axoplasma puede ser degradada enzimáticamente o almacenada de nuevo en los gránulos. La importancia del mecanismo de captación neuronal para limitar los efectos de la NA guarda relación directa con la densidad de inervación: a mayor inervación, mayor recaptación neuronal. Este mecanismo puede ser inhibido por ciertas drogas (como la cocaína) o por desnervación quirúrgica (como en el trasplante cardíaco). En estos casos, la administración de una dosis determinada de NA provocará mayor efecto al faltar la captación neuronal. La NA liberada por las terminaciones simpáticas puede, aunque en menor medida, ser metabolizada a nivel tisular por el propio músculo cardíaco (captación extraneuronal).

Algunas de las fibras preganglionares simpáticas establecen sinapsis con las células de la médula suprarrenal, las cuales vierten al torrente sanguíneo A y en muy baja proporción también NA.

Los efectos que se observan frente a la estimulación simpática son, entonces, el resultado de la acción de ambas catecolaminas, la NA liberada por las terminaciones nerviosas y la A liberada por la glándula suprarrenal. Estos neurotransmisores pueden unirse a dos tipos diferentes de receptores adrenérgicos: α y β, ambos presentes en el corazón.

Tabla 30-1. Resumen de los efectos mecánicos y electrofisiológicos de la estimulación simpática y parasimpática sobre el corazón

Región	*Estímulo simpático*	*Estímulo parasimpático*
Nódulo SA	↑ Pendiente de fase 4 ↑ I_f ↑ I_{Ca} ↑ Automatismo	↓ Pendiente de fase 4 ↓ I_f ↓ I_{Ca} ↓ Automatismo ↑ $I_{K(ACh)}$ Hiperpolarización
Aurícula	↑ I_{Ca} ↑ Contractilidad ↑ Pendiente de fase 0 ↑ Velocidad de conducción	↓ I_{Ca} ↓ Contractilidad Hiperpolarización ↓ Duración del período refractario
Nódulo AV	↑ Amplitud del potencial de acción ↑ Pendiente de fase 0 ↑ Velocidad de conducción	↓ Amplitud del potencial de acción ↑ Duración del período refractario ↓ Velocidad de conducción Bloqueo de conducción AV
Sistema de His-Purkinje	↓ Duración del período refractario ↑ Pendiente de fase 0 ↑ Velocidad de conducción ↑ Automatismo	↓ Duración del período refractario
Ventrículos	↑ I_{Ca} ↑ Contractilidad ↑ Automatismo ↑ Velocidad de conducción	↓ I_{Ca} ↓ Contractilidad ↓ Amplitud del potencial de acción ↓ Duración del potencial de acción

↑, aumento; ↓, disminución; I_{Ca}, corriente de calcio; I_f, corriente despolarizante de Na^+; $I_{K(ACh)}$, corriente de K^+ activada por acetilcolina.

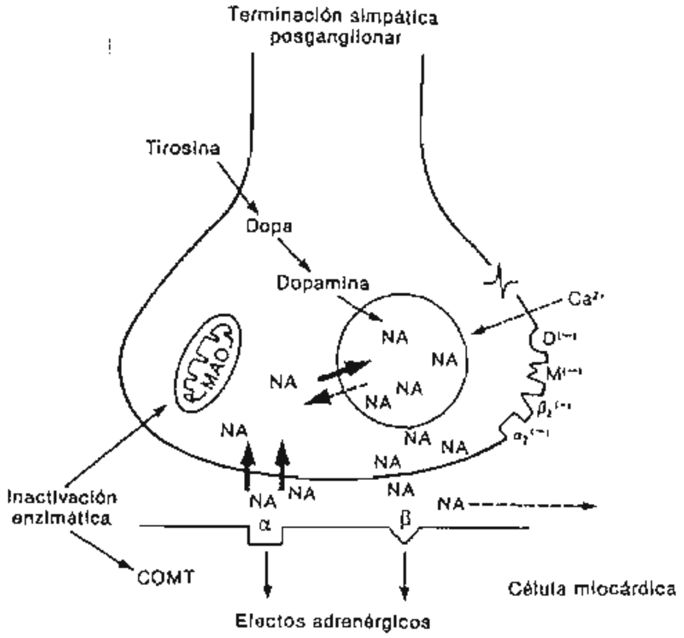


Fig. 30-3. Esquema de la unión entre la terminación posganglionar simpática y el músculo cardíaco. Se han representado los gránulos de almacenamiento y los sitios de destrucción de noradrenalina (*NA*). Los mecanismos de recaptación neuronal y de incorporación a los gránulos son de transporte activo (*flechas sólidas*) y pueden ser inhibidos por drogas como la cocaína y la reserpina, respectivamente. Las *flechas entrecortadas* indican difusión simple. Del total de NA liberada, sólo una pequeña fracción alcanza a los receptores miocárdicos. También se han esquematizado los diferentes receptores presinápticos: adrenérgicos α_2 y β_2, colinérgicos (*M*) y dopaminérgicos (*D*), que regulan la cantidad de NA liberada ante cada estímulo nervioso (⌁).

Cuando un neurotransmisor o agonista puede interactuar con receptores distintos y éstos coexisten en un mismo órgano, se torna difícil identificar cuál de los receptores está involucrado en el (o los) efectos observados. Esto es lo que sucede con la NA y la A y sus efectos cardíacos. Para obviar el inconveniente se puede recurrir al procedimiento farmacológico de suprimir uno u otro receptor con antagonistas específicos. Numerosas drogas bloquean los receptores adrenérgicos. El más conocido de los bloqueadores β es el propranolol, mientras que entre los bloqueadores α se hallan el prazosín y la fentolamina. La estimulación simpática muestra, entonces, efectos α en presencia de un bloqueador β y, a la inversa, efectos β en presencia de un bloqueador α. Otro procedimiento farmacológico que permite identificar el tipo de receptor involucrado en un efecto estriba en utilizar drogas que activan selectivamente un único tipo de receptores, como el isoproterenol, que estimula sólo los receptores β, y la fenilefrina, que estimula preferentemente los receptores α. En los últimos años, el desarrollo de diversas técnicas de "ingeniería genética" mediante las cuales es posible obtener animales con sobreexpresión ("transgénicos") o anulación de la expresión ("*knockout*") de receptores, o de algún otro componente del sistema, ha acelerado el conocimiento de los mecanismos de activación de los receptores y, en muchos casos, de las consecuencias funcionales que resultan de tales modificaciones.

Mediante estos métodos se ha podido establecer que, si bien los receptores adrenérgicos β son los que predominan en el tejido cardíaco, los efectos del simpático son también mediados por los receptores α. La tabla 30-1 resume las profundas alteraciones de las características contráctiles y

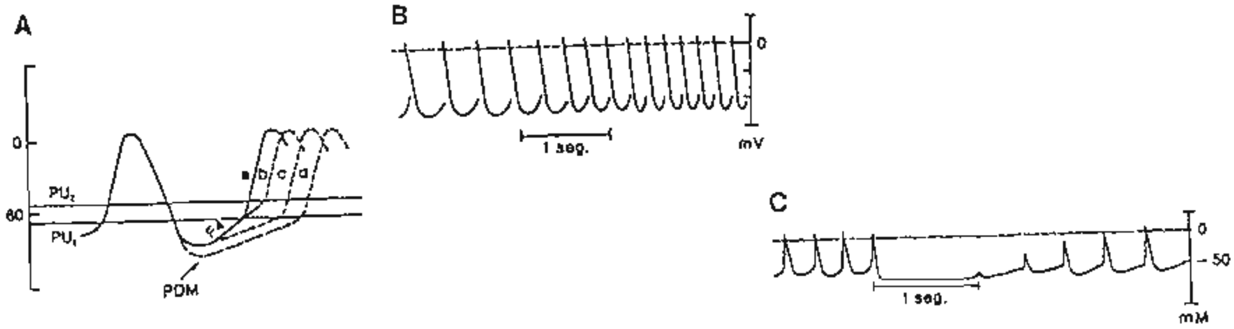


Fig. 30-4. Modificaciones del automatismo del nódulo sinusal. *A*. Se representa esquemáticamente el potencial de acción de una célula marcapaso y los tres factores que determinan la frecuencia de descarga del marcapaso: el potencial umbral (*PU*), el potencial diastólico máximo (*PDM*) y la pendiente de la fase 4 o de despolarización espontánea (*F4*). *B*. Registro de los potenciales de acción de una célula marcapaso del nódulo sinusal del conejo. Durante el período indicado por la barra horizontal se estimularon los nervios simpáticos cardíacos. Obsérvese el aumento de la pendiente de la fase 4 y el incremento de la frecuencia de descarga sinusal. (Modificada de Hutter y Trautwein. J. Gen. Physiol. 39:715, 1956.). *C*. Registro de los potenciales de acción de una célula marcapaso del nódulo sinusal de conejo. Durante el período indicado por la barra horizontal se estimularon los nervios vagos, lo cual produjo hiperpolarización y supresión de la actividad marcapaso seguida de una recuperación progresiva. (Modificada de Toda y West. Am. J. Physiol. 212:416, 1967.)

electrofisiológicas del miocardio que produce la activación de los receptores adrenérgicos por estimulación de los nervios simpáticos o por administración de catecolaminas exógenas.

Como se puede apreciar en la tabla, todas las propiedades cardíacas son intensificadas por el sistema nervioso simpático. Para indicar los efectos que los estímulos nerviosos, mediadores químicos, drogas, etc., ejercen sobre el corazón se utilizan clásicamente los siguientes términos: *efecto cronotrópico:* influye sobre la frecuencia cardíaca; *efecto inotrópico:* influye sobre la fuerza contráctil; *efecto dromotrópico:* influye sobre la velocidad de conducción, y *efecto batmotrópico:* influye sobre la excitabilidad. El aumento de cualquiera de estas propiedades se considera efecto positivo, y su disminución, negativo. De esta manera, un efecto cronotrópico positivo es aquel que provoca aumento de la frecuencia cardíaca y un efecto inotrópico negativo aquel que disminuye la contractilidad.

El aumento de la frecuencia cardíaca que produce la estimulación simpática se debe a un aumento del automatismo del nódulo sinusal. La frecuencia con la cual se despolarizan espontáneamente las células marcapaso se puede modificar, como se esquematiza en la figura 30-4, *A*, por cambios en el potencial umbral (PU), en el potencial diastólico máximo (PDM) y/o en la velocidad de despolarización diastólica, la cual se mide por la pendiente de la fase 4. La estimulación del simpático produce un aumento de la pendiente de la fase 4 (fig. 30-4, *B*), de modo que la membrana llega al PU más rápidamente. Este efecto es atribuido al aumento de las corrientes de Na⁺ (I_f) y de Ca²⁺ (I_{Ca}) causado por la estimulación de los receptores adrenérgicos β. Se acepta que los receptores β median el efecto cronotrópico positivo del simpático, ya que éste es suprimido por el propranolol. Algunos autores han demostrado que también se puede obtener un efecto cronotrópico positivo mediado a través de los receptores adrenérgicos α bajo ciertas condiciones.

Todo aumento de la frecuencia cardíaca debe acompañarse necesariamente de un acortamiento de la duración del ciclo cardíaco, y este acortamiento se refleja principalmente en la duración de la diástole. La duración de la sístole también se abrevia, aunque en menor medida.

La acción del simpático sobre la excitabilidad y la conducción se manifiesta por el aumento de la velocidad de la fase 0, de la amplitud del potencial de acción, de la velocidad de conducción y el acortamiento del período refractario. Esto último, sumado al incremento del automatismo a nivel del nódulo AV y de otras porciones del sistema de conducción que produce el simpático, posibilita la instalación de arritmias (efecto arritmogénico de las catecolaminas). Todos estos efectos son mediados por los receptores β. En cambio, en la respuesta inotrópica a la estimulación simpática participan tanto los receptores α como los β. Sin embargo, es posible diferenciar la respuesta contráctil que se obtiene a través del receptor β de la que se logra a través del receptor α.

La figura 30-5 muestra la respuesta contráctil característica a la estimulación β-adrenérgica. El experimento fue realizado en un músculo papilar de rata y el registro muestra la fuerza desarrollada (y su primera derivada) durante contracciones isométricas a frecuencia constante, antes y después de la estimulación con isoproterenol. Se puede ver que la estimulación de los receptores β provoca un efecto inotrópico positivo que se manifiesta por aumento y acele-

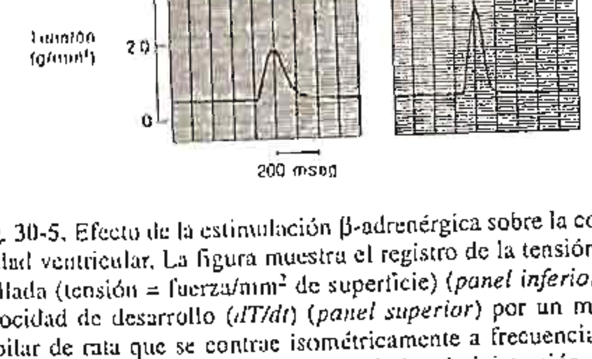


Fig. 30-5. Efecto de la estimulación β-adrenérgica sobre la contractilidad ventricular. La figura muestra el registro de la tensión desarrollada (tensión = fuerza/mm² de superficie) (*panel inferior*) y su velocidad de desarrollo (*dT/dt*) (*panel superior*) por un músculo papilar de rata que se contrae isométricamente a frecuencia constante. *A*. Situación control. *B*. Luego de la administración de isoproterenol. Se observa que la estimulación de los receptores β-adrenérgicos provoca un aumento del estado inotrópico apreciable por el aumento de T y de +dT/dt, así como un acortamiento de la duración de la contracción.

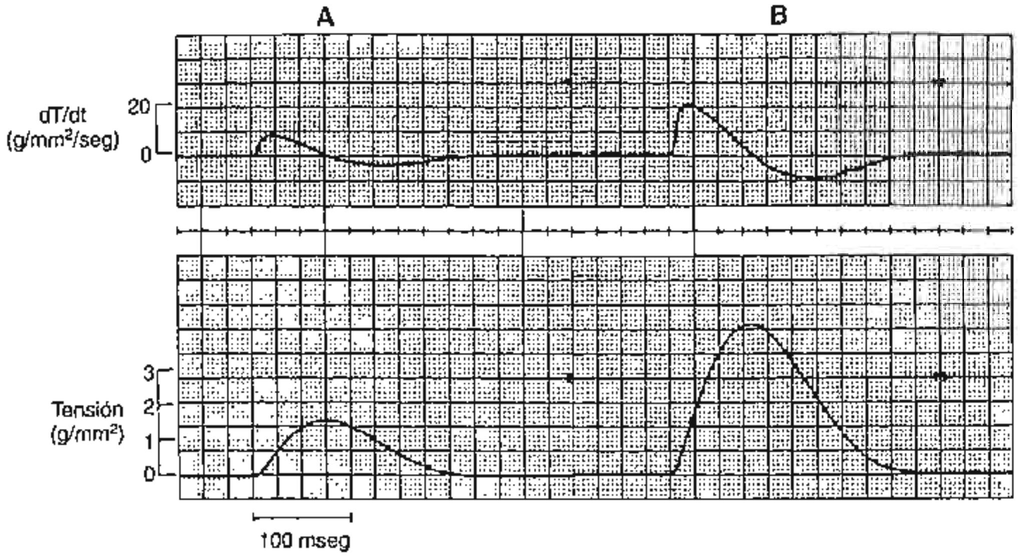


Fig. 30-6. Efecto de la estimulación α-adrenérgica sobre la contractilidad ventricular. La figura muestra el registro de la tensión desarrollada (tensión = fuerza/mm² de superficie) (*panel inferior*) y su velocidad de desarrollo (*dT/dt*) (*panel superior*) por un músculo papilar de gato. *A*. Situación control. *B*. Luego de la administración de fenilefrina (los receptores β se bloquearon con propranolol durante el curso del experimento). Se puede apreciar que la estimulación α-adrenérgica produce aumento de la contractilidad sin cambios apreciables en el tiempo total de la contracción.

ración en el desarrollo de la fuerza acompañado de un efecto relajante. El efecto relajante se evidencia por el aumento de la velocidad de la relajación y el acortamiento de la duración de la contracción. En cambio, si se estimulan los receptores α, se produce un aumento de la fuerza desarrollada, de la velocidad de desarrollo de la fuerza y de la relajación, sin cambios apreciables en la duración de la contracción, como puede apreciarse en la figura 30-6. En este caso, el experimento se realizó en un músculo papilar de gato que se contraía isométricamente a frecuencia constante, y la estimulación α-adrenérgica se obtuvo administrando fenilefrina en presencia de propranolol (bloqueador β).

Las diferencias en las respuestas inotrópicas evocadas a través de uno u otro tipo de receptor adrenérgico se pueden explicar porque los caminos de señales intracelulares difieren para cada tipo de receptor. Los receptores adrenérgicos pertenecen a una gran "familia" de receptores que tienen en común la particularidad de asociarse a proteínas integrales de la membrana celular, fijadoras de nucleótidos de guanina, denominadas "proteínas regulatorias G".[1] La unión de un agonista a uno de estos receptores acoplados a proteína G (RG_{rec}) provoca el cambio en la proteína G asociada, y esto a su vez modifica una vía enzimática intracelular. Las proteínas G regulatorias constituyen, a su vez, otra familia de proteínas de las que se han descrito más de 20 hasta la actualidad. Todas ellas están formadas por tres subunidades: α, β y γ. La subunidad α es la que determina la cadena enzimática intracelular que se pondrá en marcha al producirse la unión del agonista (neurotransmisor, hormona, factor local) con su receptor, y da el nombre a la proteína G. Así, la proteína G que posee una subunidad α que inhibe a la enzima formadora de cAMP se llama G_i o $G_{\alpha i}$. Los receptores presinápticos α_2 de las terminaciones simpáticas en el corazón están acoplados a $G_{\alpha i}$ y su estimulación provoca disminución del cAMP en la terminación. En la tabla 30-2 se enumeran algunos receptores cardíacos y las proteínas G a las que están asociados.

En el caso de los receptores β-adrenérgicos, sus efectos son mediados por aumentos en la concentración de cAMP. Se han descrito dos subtipos de receptores β-adrenérgicos: β_1 y β_2, ambos presentes en el tejido cardíaco. Sin embargo, no existen aún evidencias del rol funcional del subtipo β_2 en el miocardio normal. Tanto el receptor β_1 como el β_2 están acoplados a la $G_{\alpha s}$, que estimula la actividad de la adenilato-ciclasa (AC, enzima formadora de cAMP). La figura 30-7 muestra esquemáticamente la secuencia de fenómenos intracelulares desencadenados por la estimulación β_1. Se observa que la activación de la AC aumenta los niveles intracelulares de cAMP. Este nucleótido, por medio de la activación de una proteína-cinasa dependiente de cAMP (PKA), provoca la fosforilación de una serie de proteínas celulares. De ellas, la fosforilación de la proteína del canal de Ca^{2+} regulado por voltaje acarrea un aumento de la entrada de Ca^{2+} (I_{Ca}). Por otro lado, la fosforilación de la fosfolamban (PL), una proteína de la membrana del retículo sarcoplasmático (RS), acelera la velocidad de captura de Ca^{2+} por el RS y, por consiguiente, aumenta el Ca^{2+} disponible para ser liberado en cada latido. Otra proteína que se fosforila por la vía del cAMP es la subunidad inhibitoria de la troponina (troponina I), con lo cual disminuye la afinidad de las proteínas contráctiles por el Ca^{2+}. De esta manera, el aumento del Ca^{2+} libre citoplasmático, determinado por un mayor ingreso en la célula y una mayor liberación desde los depósitos cargados de Ca^{2+}, explica el efecto inotrópico positivo del estímulo β-adrenérgico. A su vez, el aumento de la recaptación de Ca^{2+} por el RS y la menor sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} serían los mecanismos responsables del efecto relajante del simpático a través de los receptores β.

Los receptores α-adrenérgicos que median el efecto del simpático en el corazón son del subtipo α_1. Estos son independientes de la vía del cAMP, ya que, como se indica en la tabla 30-2, los receptores α_1 se acoplan a una $G_{\alpha q}$ vinculada al metabolismo de los fosfatidilinositoles de la membrana celular. En la figura 30-8 se ilustra el mecanismo propuesto. La activación del receptor α_1 aumenta, a través de $G_{\alpha q}$, la actividad de una fosfodiesterasa llamada fosfolipasa C-β (PLC_β). Esta induce la hidrólisis del fosfatidilinosi-

---

[1] La interacción hormona-receptor-proteínas G y los mecanismos de señalamiento intracelulares se describen en detalle en la sección VII.

Tabla 30-2. Receptores cardíacos

RG_{rec}	*Agonista*	*Proteína G*	*Efector*	*Segundo mensajero*
β_1	NA ≥ A	$G_{\alpha s}$	AC	↑ cAMP
β_2	A > NA	$G_{\alpha s}$	AC	↑ cAMP
M_2	Acetilcolina	$G_{\alpha i}$ G_i	AC $\beta\gamma$-canal K_{ACh}	↓ cAMP
α_1	NA ≥ A	$G_{\alpha q}$	PLC_{β}	↑ IP_3, DAG
A_1	Adenosina	$G_{\alpha i}$	AC	↓ cAMP
A_2	Adenosina	$G_{\alpha s}$	AC	↑ cAMP
AT_1	Angiotensina II	$G_{\alpha q}$	PLC_{β}	↑ IP_3, DAG
ET_A	ET-1 = ET-2 > ET-3	$G_{\alpha q}$	PLC_{β}	↑ IP_3, DAG
ET_B	ET-1 = ET-2 = ET-3	$G_{\alpha q}$	PLC_{β}	↑ IP_3, DAG
H_1	Histamina	$G_{\alpha q}$	PLC_{β}	↑ IP_3, DAG
H_2	Histamina	$G_{\alpha s}$	AC	↑ cAMP
Glu_r	Glucagón	$G_{\alpha s}$	AC	↑ cAMP

RG_{rec}, receptor acoplado a proteína G; *Glu_r*, receptor para glucagón; *NA*, noradrenalina; *A*, adrenalina; *ET*, endotelina; *DAG*, diacilglicerol; *IP_3*, inositol-1,4,5-trisfosfato; *AC*, adenilato-ciclasa; *PLC_{β}*, fosfolipasa C-β; ↑, aumento; ↓, disminución.

tol-4,5-bisfosfato (PIP_2) de la membrana en diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3). El IP_3 eleva la concentración del Ca^{2+} libre citoplasmático al aumentar la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares. Este efecto ha sido demostrado fehacientemente en el músculo liso vascular, y ciertos datos experimentales sugieren que también se registraría en el miocardio. El DAG formado activa a la proteína-cinasa C (PKC) y ésta a su vez modifica la actividad de otras proteínas celulares. Entre los sustratos de la PKC se halla el intercambiador Na^+/H^+, cuya activación por la PKC provoca alcalinización, aumento del Na^+ intracelular y secundariamente ascenso del Ca^{2+} citosólico. La alcalinización celular incrementa la corriente de Ca^{2+} por los canales regulados por voltaje (I_{Ca}) y la sensibilidad de las proteínas contráctiles a este ion. Además de estos mecanismos, que por sí solos pueden explicar el efecto inotrópico positivo del receptor α_1, se ha propuesto que la PKC podría actuar directamente sobre el canal de Ca^{2+}, y provocar así mayor ingreso de Ca^{2+}, y sobre los miofilamentos, cuya sensibilidad al Ca^{2+} acrecentaría.

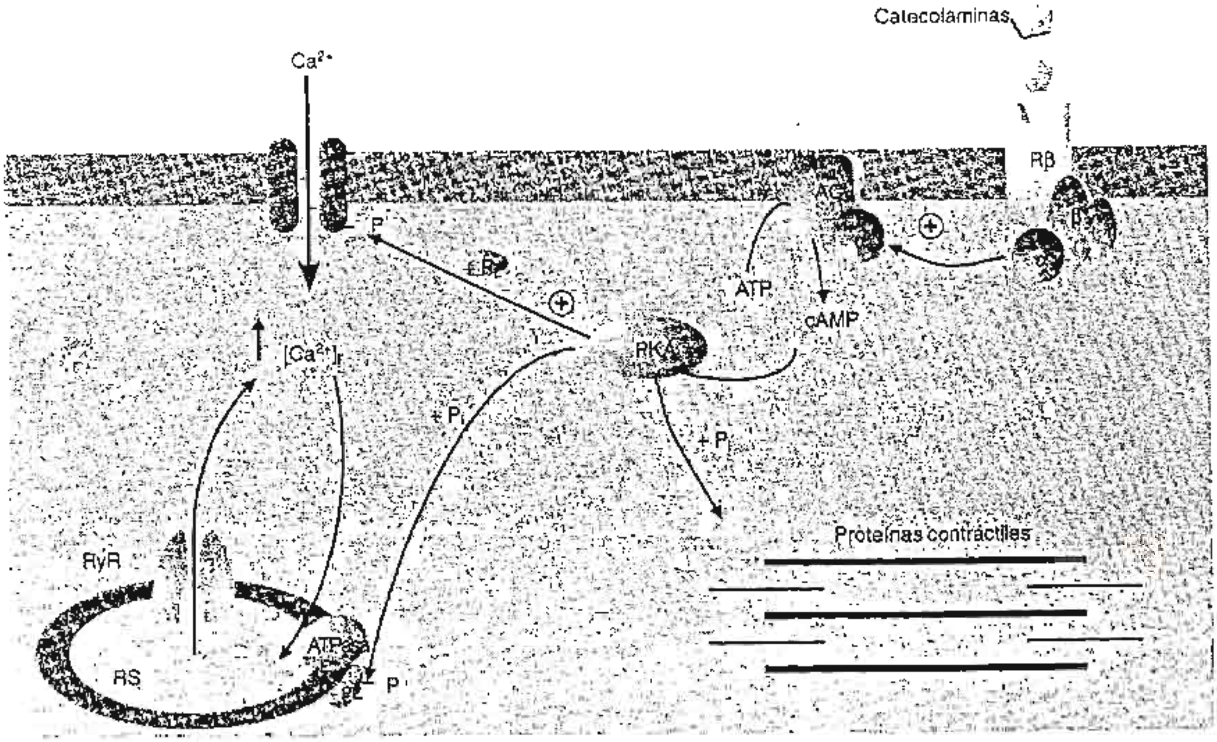


Fig. 30-7. Esquema de los mecanismos intracelulares propuestos para explicar el efecto de la estimulación de los receptores β_1 cardíacos. *P_i*, fosfato inorgánico; *AC*, adenilato-ciclasa; *cAMP*, adenosina-monofosfato cíclico; *RS*, retículo sarcoplasmático; *PL*, fosfolamban; *(+)*, estimulación. Obsérvese que la activación de la proteína-cinasa cAMP-dependiente (PKA) provoca la fosforilación de diferentes proteínas y determina los efectos inotrópico positivo y relajante característicos de la estimulación β-adrenérgica.

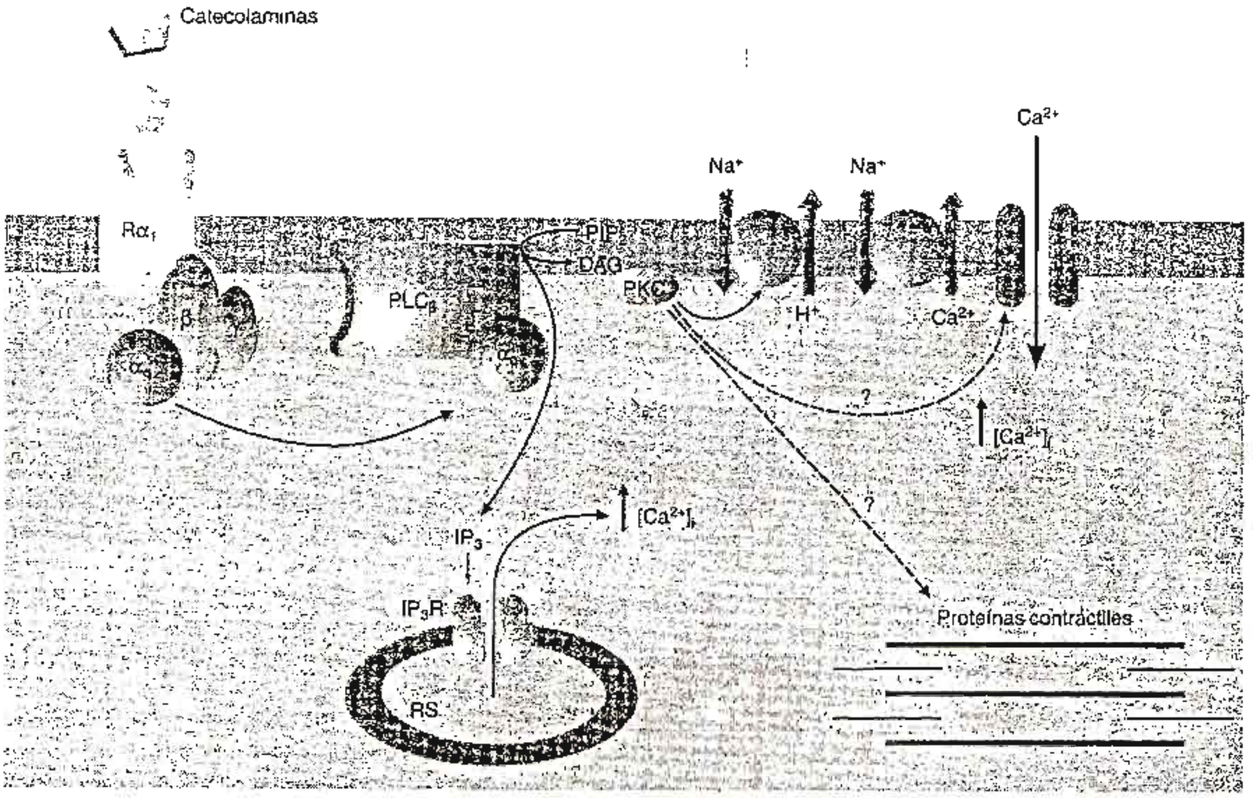


Fig. 30-8 Esquema de los mecanismos propuestos para explicar el efecto de la estimulación de los receptores α_1 cardíacos. *PIP_2*, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; *PLC_β*, fosfolipasa C-β; *DAG*, diacilglicerol; *PKC*, proteína-cinasa C; *IP_3*, inositol-1,4,5-trisfosfato; *RS*, retículo sarcoplasmático. La activación de la PKC estimula la actividad del intercambiador Na^+/H^+, lo que produce alcanilización intracelular y aumento del Na^+ citoplasmático. Este aumento de Na^+ puede disminuir la expulsión de Ca^{2+} por el intercambiador Na^+/Ca^{2+} al reducir la fuerza impulsora (véase cap. 4). Esto conduce a una mayor disponibilidad de Ca^{2+} para la contracción. Otros mecanismos propuestos para explicar el aumento de Ca^{2+} durante el estímulo α son la activación por la PKC del canal y la mayor liberación a partir del RS. El efecto inotrópico positivo de la estimulación α será entonces el resultado del aumento del Ca^{2+} libre citosólico sumado a la mayor sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} a consecuencia del aumento del pH, y posiblemente a un efecto directo de la PKC sobre los miofilamentos.

Es interesante señalar que la activación de otros receptores también acoplados a $G_{\alpha q}$, como aquellos para la endotelina y para la angiotensina II, provocan efectos inotrópicos con características similares a las de la estimulación adrenérgica α_1. De la misma forma, la estimulación de receptores vinculados a $G_{\alpha s}$, como los receptores para el glucagón, determinan en el corazón efectos similares a la estimulación β-adrenérgica.

INERVACION PARASIMPATICA

Las neuronas preganglionares parasimpáticas están ubicadas en el área cardioinhibitoria bulbar (núcleos motor dorsal y ambiguo). Los axones de estas neuronas emergen del sistema nervioso por los nervios vagos y hacen sinapsis con neuronas de ganglios ubicados en las paredes cardíacas. Las fibras originadas en las neuronas posganglionares son cortas y se distribuyen entre las fibras musculares cardíacas. La densidad de inervación de las diferentes regiones cardíacas no es uniforme y sigue un orden decreciente desde el nódulo sinusal hasta el ventrículo (nódulo SA > tejido auricular > nódulo AV > miocardio ventricular), de modo que la densidad de las terminaciones parasimpáticas en el nódulo SA es alrededor de 5 veces mayor que en el tejido ventricular.

La distribución de las fibras vagales en el corazón difiere según se originen en el vago derecho o en el izquierdo. La mayor parte de las fibras originadas en el vago derecho hacen sinapsis en ganglios ubicados en la pared posterior de la aurícula derecha (en las vecindades del nódulo SA) y en la región posterior del tabique interauricular, mientras que las restantes llegan hasta el nódulo AV. Las fibras del vago izquierdo, en cambio, terminan en su mayor parte en ganglios de la región del nódulo AV y sólo algunas en el nódulo sinusal. De esta disposición anatómica resulta que la estimulación del vago derecho tiene un efecto más marcado sobre la frecuencia y contractilidad auriculares, mientras que el vago izquierdo afecta más la conducción AV. En cambio, a nivel ventricular la distribución de las fibras vagales parece ser simétrica.

En las terminaciones posganglionares parasimpáticas se encuentran gránulos cargados de ACh, la cual es liberada por despolarización. La cantidad de ACh liberada ante cada estimulación es, como sucede en la terminación simpática, regulada por receptores presinápticos. Hasta el momento se han descrito dos tipos de receptores presinápticos a nivel de las terminaciones parasimpáticas: receptores α_2 adrenérgicos y receptores para ACh de tipo muscarínico (se bloquean con atropina). La estimulación de cualquiera de estos receptores disminuye la cantidad de ACh liberada. Así, los receptores para ACh ubicados en la propia terminación parasimpática representan un mecanismo de retroalimentación negativa que regula la liberación del neurotransmisor.

Como se esquematiza en la figura 30-9, la síntesis de ACh se realiza a partir de colina y acetilcoenzima A. Una vez liberada, la ACh puede ser arrastrada por la corriente sanguínea o hidrolizada localmente por la acetilcolinesterasa (AChE), lo cual limita su acción a nivel de los receptores. La AChE es muy abundante en la vecindad de las sinapsis colinérgicas y destruye rápidamente al neurotransmisor. En la sangre y a nivel de los tejidos (fundamentalmente en el hígado) se encuentra otra enzima, la butirilcolinesterasa o seudocolinesterasa, que también puede hidrolizar a la ACh. La veloz destrucción de la ACh explica el efecto fugaz de la estimulación vagal o del neurotransmisor cuando es administrado por vía endovenosa. La importancia de la hidrólisis y de la difusión para limitar el efecto de la ACh guardan relación inversa entre sí. En el corazón, la hidrólisis es lo suficientemente lenta para permitir que una parte de la ACh liberada difunda y escape hacia el torrente sanguíneo. Este hecho fue uno de los factores (además de la baja temperatura y la especie usada) que permitió a Otto Loewi detectar en sus experimentos la liberación del neurotransmisor parasimpático.

La estimulación vagal o la administración de ACh exógena produce efectos cardíacos mecánicos y electrofisiológicos característicos. Estos efectos están resumidos en la tabla 30-1; como puede observarse, todas las propiedades cardíacas son disminuidas por el parasimpático. Es decir que la estimulación vagal produce efectos cronotrópico, inotrópico, batmotrópico y dromotrópico negativos. Sin embargo, como señaláramos anteriormente, los efectos observables diferirán según se estimule el vago izquierdo o el derecho.

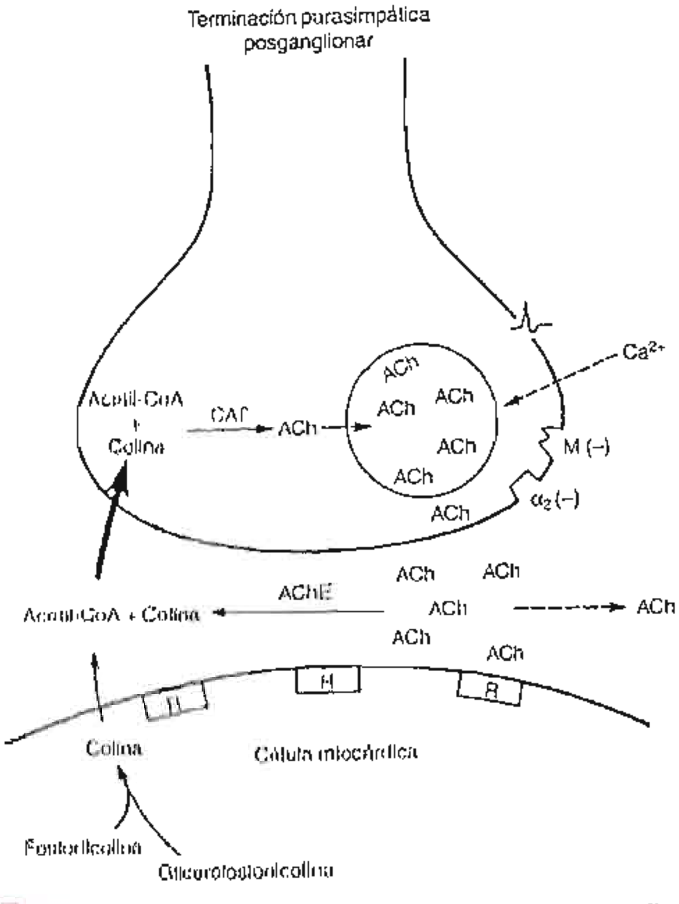


Fig. 30-9. Esquema de la unión entre una terminación posganglionar parasimpática y el músculo cardíaco. Se han representado los sitios de síntesis, almacenamiento e hidrólisis de aceticolina (*ACh*). *CAT*, colina-acetiltransferasa; *AChE*, acetilcolinesterasa; *(–)*, inhibición. El transporte activo de colina se indica con flechas sólidas. Obsérvese que sólo una fracción de la ACh liberada alcanza a los receptores M_2 miocárdicos (*R*). El resto es hidrolizado por la AChE o difunde al torrente sanguíneo.

En el caso de estimularse moderadamente el vago derecho, se observa disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y de la contractilidad auricular. Con la bradicardia aumenta la duración de la diástole. Si la estimulación es más intensa, se produce paro cardíaco en diástole y el corazón queda relajado y lleno de sangre. En el caso de estimularse moderadamente el vago izquierdo, se observa enlentecimiento de la conducción AV que puede llegar a bloqueo de diversos grados sin efecto acentuado sobre la frecuencia auricular. La frecuencia ventricular disminuye de acuerdo con el grado de bloqueo. Si la estimulación del vago izquierdo es intensa, produce paro cardíaco.

Cuando la estimulación vagal provoca paro cardíaco, los ventrículos (pero no las aurículas) comienzan a contraerse nuevamente al cabo de corto tiempo, aunque continúe la estimulación. Este fenómeno se conoce como *escape vagal*.

A nivel ventricular no se registran diferencias entre la estimulación del vago izquierdo o derecho: ambos disminuyen la contractilidad. Los efectos de la estimulación vagal sobre el miocardio ventricular son menos notables que los que se observan a nivel auricular debido a la menor densidad de inervación.

Los efectos mecánicos de la estimulación vagal se acompañan de efectos electrofisiológicos típicos que están resumidos en la tabla 30-1. A nivel del nódulo SA la estimulación vagal produce hiperpolarización y disminución de la pendiente de la fase 4, como se muestra en la figura 30-4, *C*. Ambos efectos explican la acción cronotrópica negativa de la estimulación vagal.

En el miocardio auricular la estimulación vagal también produce hiperpolarización, y por ende aumenta la velocidad de la fase 0 del potencial de acción. Se observa, además, mayor velocidad de repolarización, con acortamiento de la duración total del potencial de acción y del período refractario, todo lo cual aumenta la vulnerabilidad de este tejido a la fibrilación.

En la región del nódulo AV, la estimulación vagal produce disminución de la velocidad y amplitud del potencial de acción de las células nodales, lo cual acentúa la conducción decremental característica de esta región. Esto determina enlentecimiento de la conducción AV y/o aparición de bloqueo AV de diferentes grados. En el sistema de His-Purkinje, el parasimpático acelera la repolarización, y cuando en este sistema se han desarrollado focos de automatismo, éstos resultan inhibidos.

La estimulación del parasimpático altera diversas corrientes iónicas a través de la membrana. Se ha intentado establecer un vínculo de causalidad entre los cambios de estas corrientes y los efectos mecánicos y electrofisiológicos de la estimulación vagal. Un aspecto fundamental de la estimulación vagal es el antagonismo a nivel del sistema AC-cAMP. Los receptores para ACh en el corazón son muscarínicos y pertenecen al subtipo M_2. Estos receptores se acoplan a proteínas $G_{\alpha i}$ (tabla 30-2).[2] A través de $G_{\alpha i}$ se inhibe la AC, y de esta manera la estimulación vagal afecta todas aquellas corrientes que son reguladas por cAMP (como I_{Ca}, I_f y quizá también I_K). Cuando la ACh se une a G_i, la subunidad α_i activada se separa y deja libre al dímero βγ. Este interactúa directamente con un grupo particular de canales de K^+ regulables por ACh (K_{ACh}) y aumenta la probabilidad de apertura. En la activación de este tipo de canales no existe participación de un segundo mensajero intracelular, y por ello se los conoce como "canales regulados por ligando". Estos canales son abundantes en el nódulo SA y determinan la corriente llamada $I_{K(Ach)}$. El parasimpático aumenta la permeabilidad de la membrana al ion K^+ (g_K) y aumenta la corriente de éste hacia el exterior de la célula. Esto explicaría la hiperpolarización y la mayor velocidad de repolarización con el consecuente acortamiento de la duración del potencial de acción. Por otro lado, la corriente hacia adentro de Ca^{2+} a través de los denominados canales regulados por voltaje (I_{Ca}) es inhibida por la estimulación vagal, y la inhibición de esta corriente explicaría el efecto inotrópico negativo del parasimpático. El efecto cronotrópico negativo del parasimpático podría explicarse tanto por la estimulación de $I_{K(ACh)}$ como por la inhibición de las corrientes I_f e I_{Ca}. Es conveniente recordar que las células marcapaso no expresan (como se explica en el capítulo 21) el canal de K^+ rectificador anómalo. Resumiendo, podemos decir que los efectos mecánicos y electrofisiológicos del vago son mediados por la ACh a través de receptores muscarínicos que producen inhibición de AC, activación de canales operados por ligando y/o liberación de NO.

---

[2] Por efecto de la estimulación vagal aumentan los niveles intracelulares de cGMP en las células miocárdicas sin que exista acoplamiento de los receptores de ACh con la guanilato-ciclasa. La estimulación de esta enzima sería secundaria a la liberación de NO por las células endoteliales.

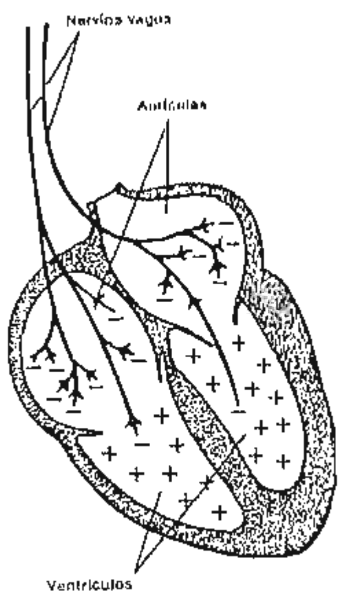
Si los receptores muscarínicos son bloqueados con atropina, la estimulación vagal o la administración de ACh produce efectos inotrópico y cronotrópico positivos. Como estos efectos pueden ser suprimidos vaciando los sitios de almacenamiento de catecolaminas o administrando drogas que bloquean el efecto adrenérgico, se acepta que se deben a la liberación de catecolaminas almacenadas en las terminaciones nerviosas simpáticas. Sin embargo, la totalidad del efecto inotrópico positivo del vago no sería atribuible sólo a su acción liberadora de catecolaminas.

Buccino y colaboradores propusieron la existencia de tres tipos de respuesta al estímulo vagal. La respuesta de tipo I, inhibitoria del cronotropismo, dromotropismo e inotropismo, es mediada por receptores muscarínicos y se suprime con atropina. Como se esquematiza en la figura 30-10, estos receptores están ubicados en la vecindad de las terminaciones parasimpáticas y son más abundantes en la aurícula que en el ventrículo. La respuesta de tipo II, inotrópica y cronotrópica positiva, requiere la existencia de depósitos de NA, y se anula con bloqueadores de los receptores postsinápticos adrenérgicos y también impidiendo la liberación de NA por bloqueo ganglionar. La respuesta de tipo III, también inotrópica positiva, se observa sólo a concentraciones muy altas de ACh y es independiente de los depósitos de NA. Este efecto ha sido vinculado con la observación hecha en fibras cardíacas sin sarcolema (fibras "peladas" o "desnudas"), en las que la exposición a la ACh aumenta la fuerza que desarrollan a una concentración dada de Ca^{2+}, lo cual indica mayor sensibilidad.

INTERACCION SIMPATICO-PARASIMPATICO

Hemos visto que los efectos cardíacos de la estimulación simpática o parasimpática son casi siempre opuestos, pero la interacción de ambos sistemas nerviosos dista de ser simplemente antagónica.

Un ejemplo de la interacción entre ambos sistemas es el control de la frecuencia cardíaca. Como sabemos, el simpático ejerce un efecto cronotrópico positivo y el parasimpático negativo. Habitualmente, los cambios de frecuencia cardíaca implican una acción recíproca de ambos sistemas sobre el marcapaso SA. Sin embargo, la contribución relativa de cada sistema difiere según se trate del control en reposo o de los ajustes cardiovasculares que acompañan al ejercicio físico, a los cambios posturales, a la estimulación de los barorreceptores, etcétera.



Respuesta	Receptor	
	Tipo	Localización
Tipo I (−)	Muscarínico	En célula efectora vinculada a la terminación nerviosa
Tipo II (+)	Nicotínico	En células o terminaciones que contienen NA
Tipo III (+)		Célula efectora

Fig. 30-10. Representación esquemática de los distintos tipos de respuesta cardíaca a la estimulación vagal y los posibles receptores involucrados. (Modificada de Buccino y col. Circ. Res. 11:1097, 1966.)

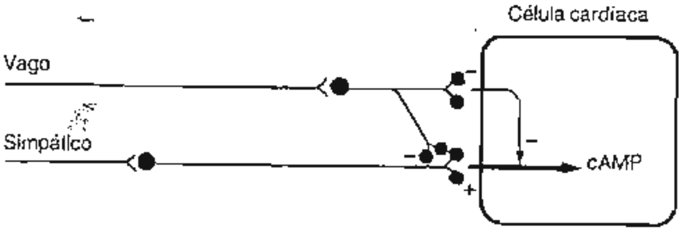
En condiciones de reposo el nódulo SA se halla bajo la influencia predominante del parasimpático, lo que ha sido denominado tono vagal. La supresión del control parasimpático, ya sea por sección de los nervios vagos o por la administración de atropina, produce una marcada taquicardia (aumento de aproximadamente 40 lat/min). En cambio, la supresión del simpático causa sólo ligera disminución de la frecuencia (disminución de 10 a 20 lat/min).

Durante el ejercicio físico, el aumento de la frecuencia se produce tanto por disminución del tono vagal como por activación simpática. Ante esfuerzos físicos moderados, el aumento de la frecuencia se debe básicamente a la supresión del tono vagal, mientras que a medida que se eleva la intensidad del esfuerzo a esa supresión del tono vagal se añade un incremento progresivo del tono simpático.

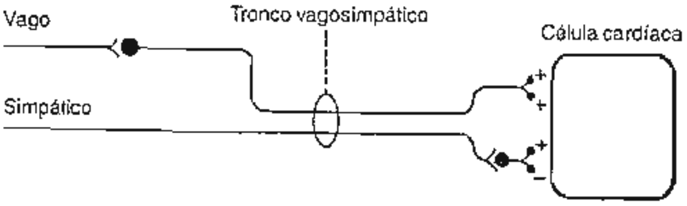
Levy propuso dividir la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático en: 1) antagonismo acentuado, y 2) excitación recíproca. Antagonismo acentuado es el fenómeno por el cual los efectos de la estimulación vagal se manifiestan en mayor cuantía al estar previamente estimulado el simpático. Con la denominación de excitación recíproca se indican aquellas situaciones en las cuales la excitación de uno de los dos sistemas autónomos produce respuestas características del otro. El hecho más frecuentemente observado es la obtención de efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos cuando se estimulan los nervios vagos, pero también se ha observado que la estimulación simpática puede producir efectos inhibitorios sobre la actividad cardíaca. Como se esquematiza en la figura 30-11, tres mecanismos pueden explicar los efectos cardioestimulatorios de la estimulación vagal: 1) la presencia de terminaciones nerviosas simpáticas en los nervios vagos, lo cual ha sido denominado falsa excitación recíproca; 2) la liberación (ya mencionada) de NA por estimulación parasimpática, y 3) un efecto inotrópico positivo no mediado por catecolaminas (también llamado respuesta tipo III por Buccino y col.). Este efecto, explicado por una mayor sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+}, determina, como señalamos antes, aumento de la fuerza desarrollada sin modificaciones del Ca^{2+}.

Los efectos cardíacos de la estimulación simpática y parasimpática son fácilmente comprobables en preparados aislados de corazones enteros o segmentos de músculo cardíaco. En cambio, su comprobación en los organismos enteros es difícil. En gran medida, esta dificultad obedece a diversos reflejos cardiovasculares que se desencadenan a consecuencia de la estimulación. Por ejemplo, un estímulo que provoque aumento de la frecuencia y de la contractilidad cardíaca, como sucede cuando se estimula el simpático, producirá elevación de la presión arterial. Este ascenso de la presión provocará inmediatamente, a través del reflejo barorreceptor, una reducción de la frecuencia y de la contractilidad, lo cual enmascarará total o parcialmente el efecto del estímulo aplicado. Es importante recordar que el aumento de la presión que acompaña a la estimulación simpática es resultado, principalmente, del efecto vasoconstrictor mediado por los receptores α vasculares (véase cap. 28).

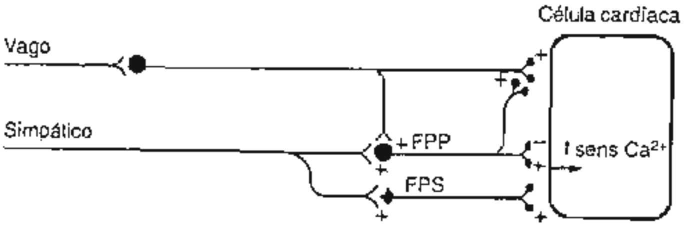
Antagonismo acentuado



Excitación recíproca



Falsa excitación recíproca



Real excitación recíproca

Fig. 30-11. Mecanismos propuestos para la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático en el control cardíaco. *(–)*, inhibición; *(+)*, estimulación; *FPP*, fibra posganglionar parasimpática; *FPS*, fibra posganglionar simpática; *↑ sens* Ca^{2+}, mayor sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+}. (Modificada de Levy. Circ. Res. 29:437, 1971.)

A pesar de estas dificultades, los efectos cardíacos de la estimulación del sistema nervioso vegetativo en los organismos enteros han podido establecerse a partir de situaciones de excitación fisiológica o de observaciones de lo que sucede cuando se administran bloqueadores selectivos para los receptores adrenérgicos o colinérgicos. También la aplicación exógena de neurotransmisores o de drogas que remedan sus acciones puede brindar información. De esta manera se ha comprobado que la administración endovenosa de A causa aumento del volumen minuto al incrementar el volumen latido y la frecuencia cardíaca. Como ya se explicó, la A aumenta la presión arterial sistólica y disminuye la diastólica (aumenta la presión diferencial o de pulso). La caída de la presión diastólica se debe a la disminución de la resistencia periférica total, aunque el efecto de la A varía en los diferentes lechos vasculares. En la mayoría de los territorios (músculos de las extremidades, cerebro, miocardio y región esplácnica), la resistencia cae y aumenta el flujo sanguíneo local, mientras que a nivel cutáneo y renal la resistencia vascular se eleva por efecto de la A. El aumento de la frecuencia cardíaca que produce la A se debe a su acción directa sobre el nódulo SA. En cambio, al aumento del volumen latido contribuyen el efecto inotrópico positivo de la A y el incremento del retorno venoso provocado por la venoconstricción.

La NA tiene sobre el corazón aislado efectos similares a los de la A. Sin embargo, al ser administrada por vía endovenosa produce disminución de la frecuencia cardíaca sin cambios o con ligera disminución del volumen minuto, mientras que el volumen latido, la presión arterial (sistólica y diastólica) y la resistencia periférica aumentan. Las diferencias entre las respuestas cardíacas a la NA y a la A derivan de su diferente acción sobre el lecho vascular. La NA es un potente estimulador de los receptores adrenérgicos α, pero muy pobre estimulador de los β. El resultado es un mayor efecto vasoconstrictor y, por lo tanto, mayor elevación de la presión arterial con la NA que con la A. La elevación de la presión arterial estimula el reflejo barorreceptor, que por vía vagal causa bradicardia. Esta bradicardia enmascara el efecto cronotrópico positivo de la NA, que se evidencia fácilmente cuando se bloquea el parasimpático con atropina.

Ya hemos mencionado que en el sujeto normal en reposo existe un tono vagal predominante sobre la función cardíaca. Este tono se intensifica durante el sueño, cuando disminuyen la frecuencia y el volumen minuto cardíacos. La supresión del tono vagal por la atropina provoca aumento de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de conducción del nódulo AV. La estimulación parasimpática, que puede lograrse mediante la compresión brusca de las carótidas, produce bradicardia y puede llegar a detener totalmente la actividad cardíaca. Este efecto es fugaz tanto por el fenómeno de escape como por la acción de la colinesterasa.

31

Microcirculación

(11)

Oscar A. Gende

www.el12cirujano.blogspot.com

> *«Yo creo que he sido el primero en insistir sobre el concepto de que los animales tienen realmente dos medios, uno externo en que se ubica el organismo y un medio interno en el cual viven los elementos de los tejidos. La existencia de los seres vivos no tiene lugar en el medio externo, sino en el medio interno líquido formado por los fluidos orgánicos circulantes que rodean y bañan todas las estructuras tisulares, es decir, la linfa o plasma, la porción líquida de la sangre que, en los animales superiores, difunde a través de los tejidos para constituir los fluidos intersticiales y servir de fuente y sumidero para todos los intercambios elementales.»*
>
> Claude Bernard, *Leçons sur les Phénomènes de la Vie*, 1878.

INTRODUCCION

Lo esencial es invisible a los ojos. Los procesos esenciales para la vida de la célula —como el transporte de oxígeno, de nutrientes y de desechos metabólicos— se cumplen en los organismos superiores en un lecho vascular que no resulta visible a simple vista. Este lecho, constituido por los vasos más pequeños y distales del aparato circulatorio, recibe la denominación de *microcirculación*. El diámetro de estos vasos microscópicos se halla por debajo de los 100 µm.

Los organismos unicelulares toman del exterior las sustancias que necesitan y vuelcan en él sus productos de desecho. En los organismos más evolucionados las células realizan estos intercambios con el medio interno. La microcirculación es la ruta de un sistema de transporte que llega al intersticio de las capas más profundas de los tejidos y vincula al medio interno con el medio externo para mantener estable y homogénea la composición del fluido que está en contacto con las células.

La unidad funcional de la circulación terminal. Diversos componentes forman una unidad funcional en la circulación terminal: el intersticio tisular, el lecho vascular y los sistemas de drenaje intersticial.

Intersticio celular. Los pequeños vasos sanguíneos terminales están dentro de los intersticios tisulares. Aunque en distinta proporción en los diferentes tejidos, los componentes de estos intersticios son siempre los mismos: 1) un armazón fibroso que retiene un gel formado por glicosaminoglicanos, y 2) una solución de sales y proteínas plasmáticas.

Los elementos del armazón fibroso capaces de soportar mayor tensión son las fibrillas y fibras colágenas, que se forman por el ensamble extracelular de moléculas de procolágeno secretadas por los fibroblastos. Otro componente del intersticio son las fibras elásticas, que abundan en las grandes arterias y los ligamentos. En los espacios intercelulares más profundos sólo penetran fibras reticulares más delgadas.

El gel intersticial está formado por glicosaminoglicanos (antiguamente llamados mucopolisacáridos) formados por cadenas largas, no ramificadas, en las que se repiten residuos de disacáridos, uno de los cuales es un aminoazúcar. Están cargados negativamente por la presencia de grupos sulfato o carboxilo en muchos de los residuos glucídicos. Estos numerosos sitios aniónicos se encuentran completamente disociados a pH fisiológico; sus cargas negativas fijas unen en forma reversible cationes y retardan su pasaje por el intersticio; también contribuyen a excluir del gel intersticial moléculas polianiónicas como la albúmina. El único glicosaminoglicano sin grupos sulfato es el hialuronano (antiguamente denominado ácido hialurónico), de peso molecular elevado (hasta 8.000 kDa), que está libre y sufre un rápido recambio. Se describen otros seis grupos de glicosaminoglicanos sulfatados con pesos moleculares menores (hasta 50 kDa). Estos azúcares se unen a una columna proteica (que constituye menos del 5% del peso total) para formar proteoglicanos (antiguamente mucoproteínas). Estas macromoléculas están inmovilizadas en el intersticio y no son removidas por el flujo linfático.

Lecho vascular. La sangre llega a los tejidos con las grandes arterias que se ramifican para formar arteriolas de menor diámetro que se distribuyen en forma más o menos anárquica según el territorio irrigado. En su última ramificación dan nacimiento a un número variable de 5 a 25 arteriolas terminales. De las arteriolas terminales nacen ramas laterales cuyo origen se halla rodeado por un anillo muscular que forma el esfínter precapilar. Los esfínteres precapilares presentan una contracción rítmica que los mantiene cerrados la mayor parte del tiempo, lo cual limita el paso de la sangre por los capilares nutricios o verdaderos. El resto del flujo sanguíneo se deriva a canales preferenciales que lo vuelcan directamente en las vénulas; ciertos autores denominan metarteriolas a estos vasos que derivan la sangre arteriolar al sector venoso sin intercambios nutricios.

El lecho capilar está formado por una red de tubos interconectados de menos de 1 mm de largo, pero tan ampliamente distribuidos que ninguna célula se encuentra a más de 0,1 mm de distancia de un capilar.

Los capilares de ramas vecinas se anastomosan entre sí y confluyen para dar nacimiento a vénulas poscapilares. Estas a su vez se reúnen en venas musculares de mayor diámetro, en las que comienzan a aparecer válvulas que contribuyen a mantener el flujo en un solo sentido.

El flujo sanguíneo en cada unidad microcirculatoria depende de la diferencia de presión entre los extremos arteriales y venosos, determinada principalmente por las resistencias precapilares y poscapilares. Los vasos musculares más profundos y terminales de la circulación sirven para el ajuste del flujo sanguíneo a las necesidades particulares de cada órgano. Su tono contráctil se halla bajo el control de factores humorales y reflejos nerviosos. En cambio, el número de esfínteres precapilares abiertos es determinado por mecanismos locales. La acumulación de desechos metabólicos de las células tisulares prolonga los lapsos durante los cuales son perfundidos los capilares vecinos, y facilita el transporte de materiales que se cumple a través de las delgadas paredes de estos vasos.

Sistemas de drenaje intersticial. El líquido intersticial forma cerca del 40% del peso húmedo de la piel, el músculo esquelético y el pulmón, pero menos del 10% del cerebro y el riñón. El volumen de líquido intersticial se mantiene estable gracias a que la velocidad neta de salida de agua y proteínas desde el capilar es igual a la velocidad con que éstas son drenadas a través de los vasos linfáticos.

Los linfáticos son vasos más anchos que los capilares sanguíneos y su número es mucho menor; están presentes en todos los tejidos vascularizados, con excepción del cerebro, la médula ósea, la retina y el cordón umbilical. La córnea, el cristalino y la capa interna de las grandes arterias carecen tanto de vasos sanguíneos como de linfáticos.

En ciertos órganos, cuando el flujo que llega al intersticio es excesivo escapa a las cavidades vecinas. En el pulmón el líquido puede derramarse en los alvéolos; en el intestino puede verterse en la luz intestinal, y en el hígado, hacia el peritoneo para formar líquido ascítico. En el cerebro el fluido intersticial escapa por las granulaciones aracnoideas y en el ojo por el conducto de Schlemm. La filtración en el nefrón puede ser considerada como la de un sistema de drenaje del intersticio glomerular, como se analizará en la sección VI.

La figura 31-1 muestra un esquema de la unidad microcirculatoria terminal.

La estructura de la pared se adapta a la función del lecho vascular. Las arteriolas madres constan de tres capas: adventicia, media e íntima. La adventicia está formada por fibras colágenas y elásticas entremezcladas. Por la adventicia corren grandes nervios perivasculares que se extienden formando un delicado plexo en el límite entre esa capa y la media. La porción terminal de estos nervios perivasculares presenta abultamientos a nivel de los cuales los impulsos nerviosos liberan los neurotransmisores. Por lo general el neurotransmisor involucrado es la noradrenalina, pero la irrigación de ciertos territorios puede ser controlada por otras aminas, acetilcolina, péptidos o purinas.

La túnica media está formada por células musculares lisas. En las arteriolas madres éstas se disponen en varias capas concéntricas, pero se reducen a una capa única y continua en las arteriolas terminales. La capa muscular se hace discontinua en las metarteriolas y forma acúmulos en el esfínter precapilar.

El principal componente de la íntima son las células endoteliales. Estas células son más gruesas en las arteriolas,

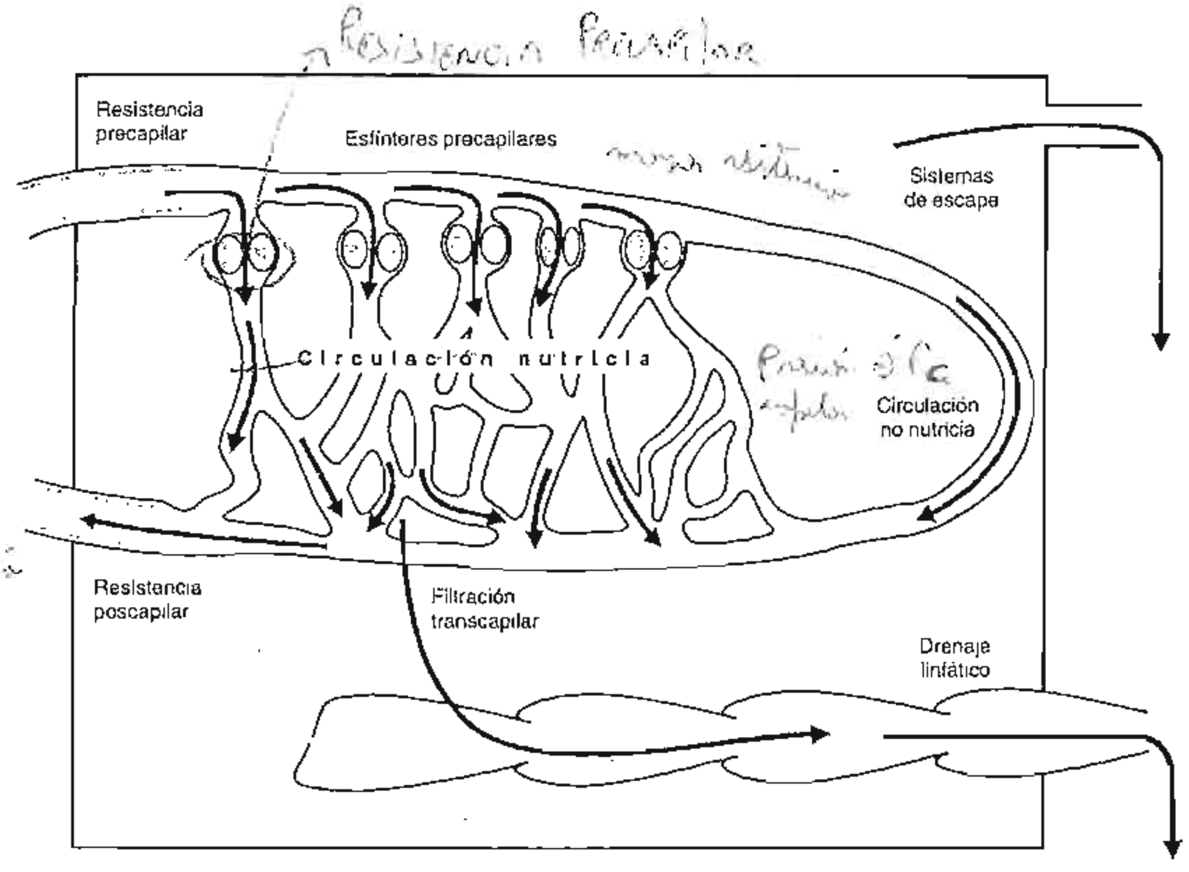


Fig. 31-1. Esquema de una unidad microcirculatoria. Se observa: 1) la zona de resistencia precapilar, representada por arteriolas que pueden modificar el flujo sanguíneo reduciendo su calibre sin ocluir nunca el vaso; 2) la circulación nutricia que se realiza a través de capilares cuya perfusión es controlada por el ritmo de apertura y cierre de los esfínteres precapilares; 3) la circulación no nutricia por vías de derivación, y 4) el drenaje de líquido intersticial por vasos linfáticos o sistemas de escape.

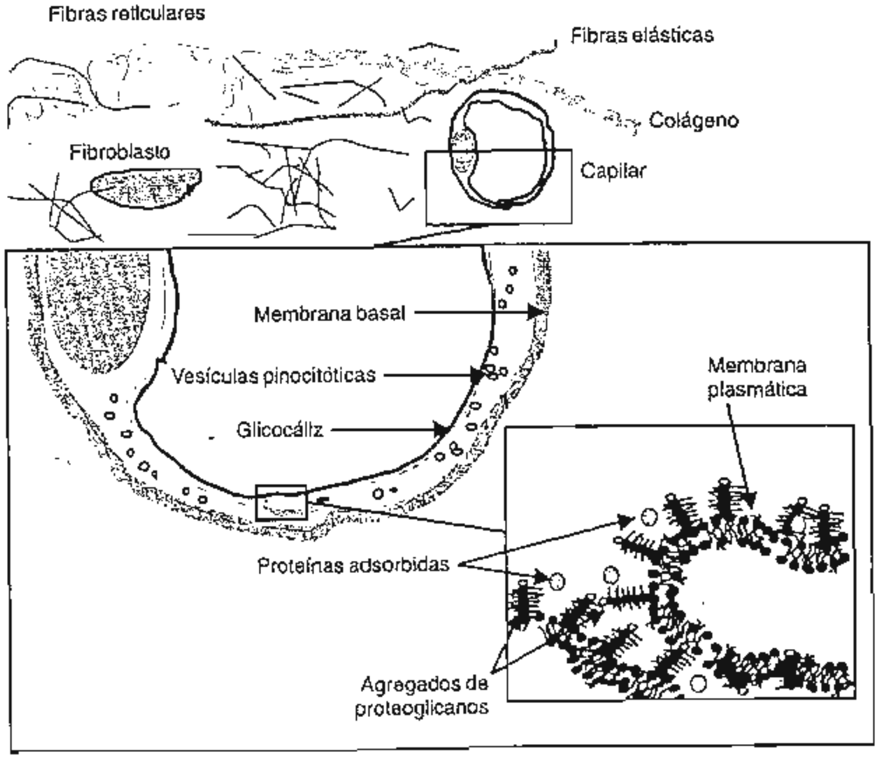


Fig. 31-2. Componentes del intersticio. Se ilustran con distintos grados de amplificación los componentes del intersticio, el detalle de una unión interendotelial y un esquema de los componentes del glicocáliz y de la membrana plasmática.

donde presentan crestas que atraviesan la membrana basal y forman uniones mioendoteliales. Esta vecindad celular permite que el músculo liso responda a sustancias que llegan con la circulación o que son sintetizadas por el endotelio.

En los capilares las células endoteliales son aplanadas; en las zonas alejadas del núcleo celular el espesor de la pared del endotelio es de solo 100 nm y en su citoplasma se observan numerosas vesículas pinocitóticas. Estas células unen sus bordes para formar un tubo con una mínima cantidad de sustancias de sostén.

El endotelio sintetiza colágeno no fibrilar, glicoproteínas, laminina y fibronectina para formar una membrana basal que lo vincula al intersticio. La fibronectina es una proteína muy larga (60 nm) con sitios que pueden unirse reversiblemente a componentes plasmáticos como la fibrina, componentes del intersticio como las fibras colágenas y los proteoglicanos o a componentes de la membrana plasmática como las integrinas. Ello permite que las células interactúen con el intersticio. La cubierta celular o glicocáliz forma en la cara vascular del endotelio una capa glicoproteica de 4 a 5 nm. El glicocáliz presenta cargas negativas que son reforzadas por adsorción de proteoglicanos y ciertas proteínas plasmáticas como el orosomucoide. Estas cargas eléctricas seleccionan las moléculas permeantes: dejan pasar por los poros la inmunoglobulina G (5,5 nm de diámetro molecular), mientras que retienen la albúmina, que es más pequeña (3,5 nm) pero más aniónica.

Para cerrar el tubo endotelial de los capilares de la mayoría de los tejidos las células solapan sus bordes entre sí o con las células vecinas y dejan sólo una grieta de unos pocos nanómetros cementada por los proteoglicanos del glicocáliz. Estas uniones estrechas permiten la difusión de agua, iones y moléculas hidrosolubles entre el plasma y el intersticio.

La figura 31-2 muestra con diferentes grados de amplificación el corte transversal de un capilar, el detalle de la unión estrecha interendotelial y un esquema de sus principales componentes a nivel molecular.

El endotelio capilar presenta en algunos tejidos adaptaciones especiales para adecuarse a la función del órgano irrigado. En el cerebro existe una verdadera fusión entre las membranas plasmáticas de las células vecinas que constituye una barrera hematoencefálica de permeabilidad muy selectiva. En las glándulas, las membranas interna y externa se fusionan y forman una ventana o fenestración cubierta por un diafragma permeable al agua y a las sustancias hidrosolubles. En el riñón las fenestraciones están abiertas

Tabla 31-1. Características de los distintos tipos de capilares

Tipo de capilar	*Ultraestructura*	*Ejemplos*
Continuo	Células endoteliales delgadas (0,1 a 0,3 μm) Hoja endotelial continua con uniones oclusivas Abundantes vesículas de plasmalema Membrana basal continua	Músculo esquelético y cardíaco Músculo liso del aparato digestivo y reproductor Tejido subcutáneo y adiposo Vénulas poscapilares
Fenestrado	Células endoteliales gruesas (> 0,4 μm) Con aberturas circulares de 100 nm generalmente cerradas por diafragmas (fenestraciones)	Glándulas endocrinas Plexo coroideo Cuerpo ciliar Páncreas exocrino y glándulas salivales Glomérulo renal
Discontinuo (sinusoides)	Con espacios intercelulares Membrana basal discontinua o ausente	Hígado Médula osea Bazo

y la permeabilidad está limitada por una gruesa membrana basal. En los sinusoides del hígado y de la médula ósea los espacios intercelulares abiertos y la membrana basal discontinua permiten el pasaje de proteínas y elementos celulares.

Las características de los distintos tipos de capilares se resumen en la tabla 31-1.

INTERCAMBIO DE SUSTANCIAS A TRAVES DE LAS PAREDES CAPILARES

Las sustancias nutritivas que lleva la sangre deben atravesar, para llegar a los tejidos, una barrera compleja constituida por elementos del glicocáliz, la célula endotelial, la lámina basal y el intersticio. La figura 31-3 esquematiza las posibles vías de pasaje de esta barrera.

Los gases disueltos y otras sustancias liposolubles atraviesan con facilidad la matriz lipídica de la membrana plasmática endotelial y disponen de casi toda la superficie celular para el pasaje transcelular. En cambio, el agua, los iones y las sustancias hidrosolubles pasan preferentemente escurriéndose por las tortuosas y estrechas callejuelas que se forman en las uniones de los bordes celulares y que ocupan sólo el 0,02% de la superficie de los capilares continuos. Las uniones estrechas actúan como un tamiz molecular que no permite el pasaje de proteínas y otras macromoléculas. Como veremos más adelante, esta selectividad es importante para el mantenimiento del equilibrio acuoso entre el plasma y el intersticio.

Pero, por otro lado, las hormonas unidas a proteínas, las opsoninas, las citocinas y otras numerosas sustancias macromoleculares deben tener una vía de acceso que les permita pasar al intersticio, sobre todo en situaciones de inflamación. Palade propuso que el pasaje de moléculas muy grandes se realiza por medio de vesículas formadas por el plasmalema de las células endoteliales que se mueven pasivamente a través del citoplasma hasta fusionarse con una u otra superficie celular, o que coalescen entre ellas para formar racimos o grandes poros transitorios entre una y otra cara de las células endoteliales. El papel de este mecanismo, llamado transcitosis, es controvertido.

En la mayoría de las paredes microvasculares la permeabilidad cae rápidamente al aumentar el tamaño molecular del soluto, pero luego se extiende hasta pesos moleculares elevados. Este comportamiento bifásico se puede explicar por la presencia de gran número de poros funcionales pequeños (4 nm), que restringen el paso de las macromoléculas, junto a un número muy bajo de vías de gran tamaño (30 nm), que permiten el pasaje de las grandes moléculas proteicas. El movimiento de proteínas a través de estos poros se debe tanto al propio movimiento de las moléculas por diferencias de concentración (difusión) como al arrastre que sufren cuando fluye líquido por diferencias de presión hidrostática o coloidosmótica (convección). El flujo de proteínas depende entonces de la suma del pasaje difusivo (flujo por difusión) y el convectivo (flujo por convección):

$$\boxed{J_s = P \times S \times (C_p - C_i) + J_v \times (1 - \sigma) \times C_p} \qquad (1)$$

donde J_s es el flujo de proteínas (cantidad extravasada por minuto); P × S el producto permeabilidad-superficie; C_p y C_i la concentración en el plasma y en el intersticio, respectivamente; J_v el flujo de líquido (volumen filtrado por minuto), y $(1 - \sigma)$ la fracción no reflejada por el endotelio.

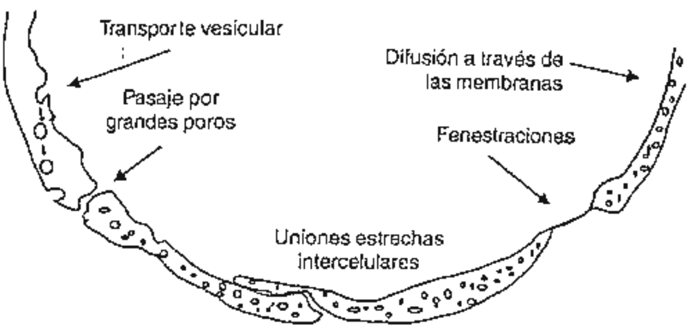

Transporte vesicular
Difusión a través de las membranas
Pasaje por grandes poros
Fenestraciones
Uniones estrechas intercelulares

Fig. 31-3. Vías de pasaje transcapilar. Se ha compuesto esta figura con elementos de capilares de distinto tipo para mostrar los mecanismos de transporte de sustancias de diverso peso molecular: transporte vesicular o a través de grandes poros para las proteínas, pasaje por uniones estrechas y fenestraciones que permiten la difusión de compuestos hidrosolubles de bajo peso molecular, y difusión de compuestos liposolubles a través del plasmalema.

El primer término de esta suma corresponde a la ecuación de Fick para la difusión, que ya ha sido analizada en el capítulo 1. Para las moléculas pequeñas la difusión es mucho más intensa y la contribución de la convección resulta despreciable, pero para las macromoléculas es importante el segundo término, que depende de la intensidad de filtración (J_v).

En la ecuación (1) aparece el coeficiente de reflexión σ, factor que toma valores entre uno (en membranas totalmente impermeables para las proteínas) y cero (en membranas que dejan pasar libremente estas macromoléculas). En el endotelio del músculo esquelético, el pulmón y el intestino, el coeficiente de reflexión para las proteínas asume valores entre 0,95 y 0,75, mientras que en los sinusoides hepáticos su valor es cercano a cero.

Las proteínas intersticiales que provienen del extravasamiento del plasma a través de los poros endoteliales grandes no pueden acceder al espacio ocupado por el gel intersticial. Esta exclusión de las macromoléculas hace que su volumen de distribución corresponda sólo al 50% del volumen del intersticio. Por lo tanto, su concentración, y la presión coloidosmótica que desarrollan, será el doble de la que ejercerían si ocuparan todo el intersticio.

MECANISMO DE FILTRACION A TRAVES DEL ENDOTELIO CAPILAR

Existe un balance acuoso entre el plasma y el líquido intersticial. A pesar de los grandes cambios en la ingesta de sal y de agua, el contenido de agua corporal no sufre grandes variaciones. Cuando la excreción renal se torna insuficiente, la ingestión de sal provoca cambios mucho más notables en el volumen del intersticio que en el del plasma (fig. 31-4). Ello se debe a que el volumen de plasma es controlado eficazmente por sensores de presión, volumen y osmolaridad que regulan la ingesta y excreción de agua por medio de mecanismos nerviosos y endocrinos. En cambio, el volumen de líquido intersticial, es decir, las tres cuartas partes restantes del líquido extracelular, queda librado a factores reguladores locales, con mínima participación de mecanismos centrales.

Ya en el siglo XVII, Bartholin atribuyó la formación de la linfa al escurrimiento a través de las paredes de los vasos de los componentes del plasma impulsados por la presión de la sangre contenida en ellos. Starling, a fines del siglo XIX, estableció que la presión hidrostática era compensada

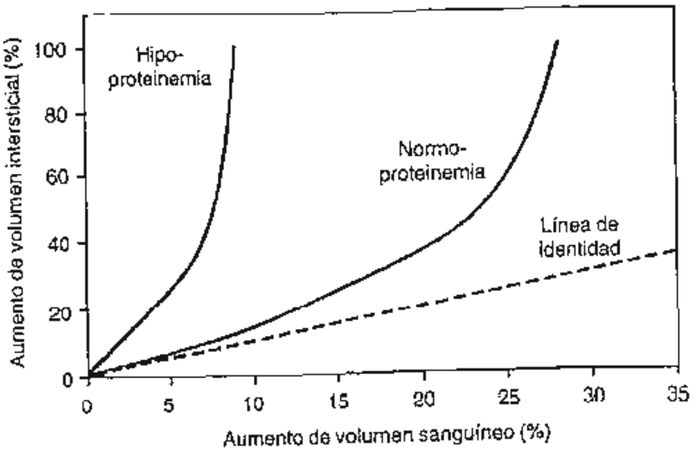


Fig. 31-4. Relación entre los cambios de volumen del compartimiento vascular y del extracelular. El aumento de la ingesta de sal provoca aumentos de la volemia y del líquido extracelular. Si éstos fueran proporcionales, el gráfico seguiría la curva *entrecortada*. La determinación experimental muestra, en cambio, que un aumento de la volemia de menos del 30% hace que el volumen extracelular se duplique. La diferencia es aún mayor en situaciones de hipoproteinemia. (Modificada de Aukland y Reed, 1993.)

por una presión coloidosmótica desarrollada por las proteínas plasmáticas que tendía a impedir la filtración del plasma. La filtración a través del endotelio capilar se debe entonces a una pequeña diferencia entre estas dos fuerzas impulsoras:

$$\text{Presión neta de filtración} = \text{Presión hidrostática neta} - \text{Presión coloidosmótica neta} \qquad (2)$$

Las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas se desarrollan tanto en la cara interna como en la externa del capilar, por lo que el balance de las presiones será:

$$\Delta P_f = (P_c - P_i) - \sigma\,(\pi_p - \pi_i) \qquad (3)$$

donde ΔP_f es la presión neta de filtración, P_c la presión hidrostática capilar, P_i la presión hidrostática intersticial, σ el coeficiente de reflexión, y π_p y π_i la presión coloidosmótica plasmática e intersticial, respectivamente.

El balance acuoso se establece en cada órgano por un conjunto de fuerzas de valores disímiles. No obstante, para fijar ideas reemplazaremos las variables por valores numéricos aproximados de un tejido blando (piel o músculo esquelético):

$$\Delta P_f = [17 - (-4{,}5)] - [25 - 4] = 0{,}5 \text{ mm Hg}$$

En este ejemplo cada valor reemplaza, en el orden respectivo, a cada presión de la ecuación (3); se ha omitido el coeficiente de reflexión, al que adjudicamos el valor uno para simplificar el análisis. En la figura 31-5 se muestra la representación vectorial de las presiones. Vemos que en los tejidos normalmente hidratados sólo la presión coloidosmótica plasmática se dirige en sentido opuesto a la filtración.

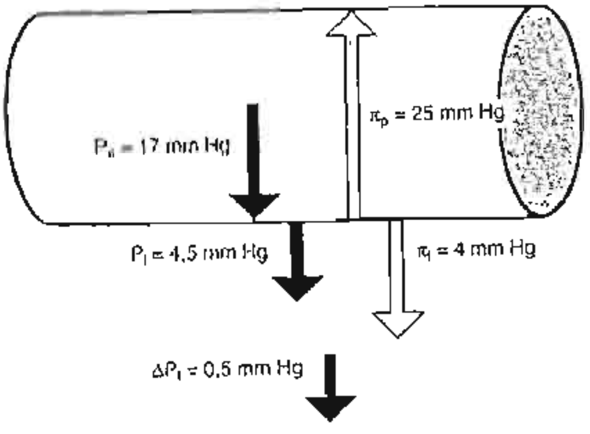


Fig. 31-5. Presiones que determinan la filtración transcapilar en un tejido blando normalmente hidratado. Los vectores *negros* indican las presiones hidrostáticas; los *grises*, las coloidosmóticas.

Los vasos precapilares y poscapilares regulan la presión hidrostática capilar. El esquema de la figura 31-6 indica cómo puede estimarse la presión capilar media interpolando los valores de presión arterial y venosa, teniendo en cuenta que la corriente sanguínea atraviesa una resistencia precapilar cuatro a cinco veces mayor que la resistencia poscapilar. En consecuencia, una variación de la presión arterial se manifiesta mucho menos en el lecho capilar que un cambio similar de la presión venosa.

Diversos mecanismos vasculares previenen el aumento de la presión hidrostática capilar mediante la elevación automática de la resistencia que ofrecen los vasos precapilares. La figura 31-7 muestra los ajustes que se producen en la presión hidrostática cuando un individuo es llevado pasivamente de la posición horizontal a la vertical. La altura de la columna de sangre entre el corazón y el pie aumenta bruscamente y genera una presión hidrostática adicional de unos 100 mm Hg tanto en el lecho arterial como en el venoso. Pero la presión capilar media se altera menos debido al aumento inmediato de la resistencia precapilar. Este ajuste vasoconstrictor es el resultado de una respuesta miogénica arteriolar y de un reflejo nervioso desatado por el aumento de la presión transmural en los grandes vasos.

El flujo de líquido en el intersticio ha sido sobrestimado. En el extremo arterial de la unidad microcirculatoria la presión hidrostática puede superar en 10 mm Hg la presión capilar media, mientras que en el extremo venoso la presión cae unos 10 mm Hg por debajo del valor capilar medio. Basándose en estas determinaciones, Landis postuló que el líquido intersticial filtraría en el extremo arterial, donde la presión hidrostática capilar es superior a la coloidosmótica, y sería reabsorbido en el extremo venoso, donde la situación se invierte. Ello determinaría un flujo en el intersticio paralelo al flujo sanguíneo dentro del capilar (fig. 31-8, *A*). Esta visión tradicional de un balance axial estacionario (filtración continua en el extremo arterial y reabsorción en el extremo venoso) sobrestima el flujo intersticial existente en la realidad. La reabsorción es un fenómeno excepcional en los tejidos blandos; sólo es importante cuando el líquido intersticial se renueva en forma continua, como sucede en el intestino o en los capilares peritubulares, donde los epitelios adyacentes secretan un fluido libre de proteínas. En la actualidad se admite que el mecanismo más importante de control de la filtración capilar es la vasomotricidad del esfínter precapilar. En reposo predominan los períodos de cierre del esfínter precapilar y la presión hidrostática cae dentro del vaso a valores entre 5 y 10 mm Hg, pero periódicamente los esfínteres se abren y la presión llega a alcanzar 50 mm Hg dentro del capilar. Una concepción más actualizada del flujo de líquido en el intersticio indicaría que éste pasa desde los capilares abiertos, filtrantes, a los capilares cerrados y a los linfáticos,

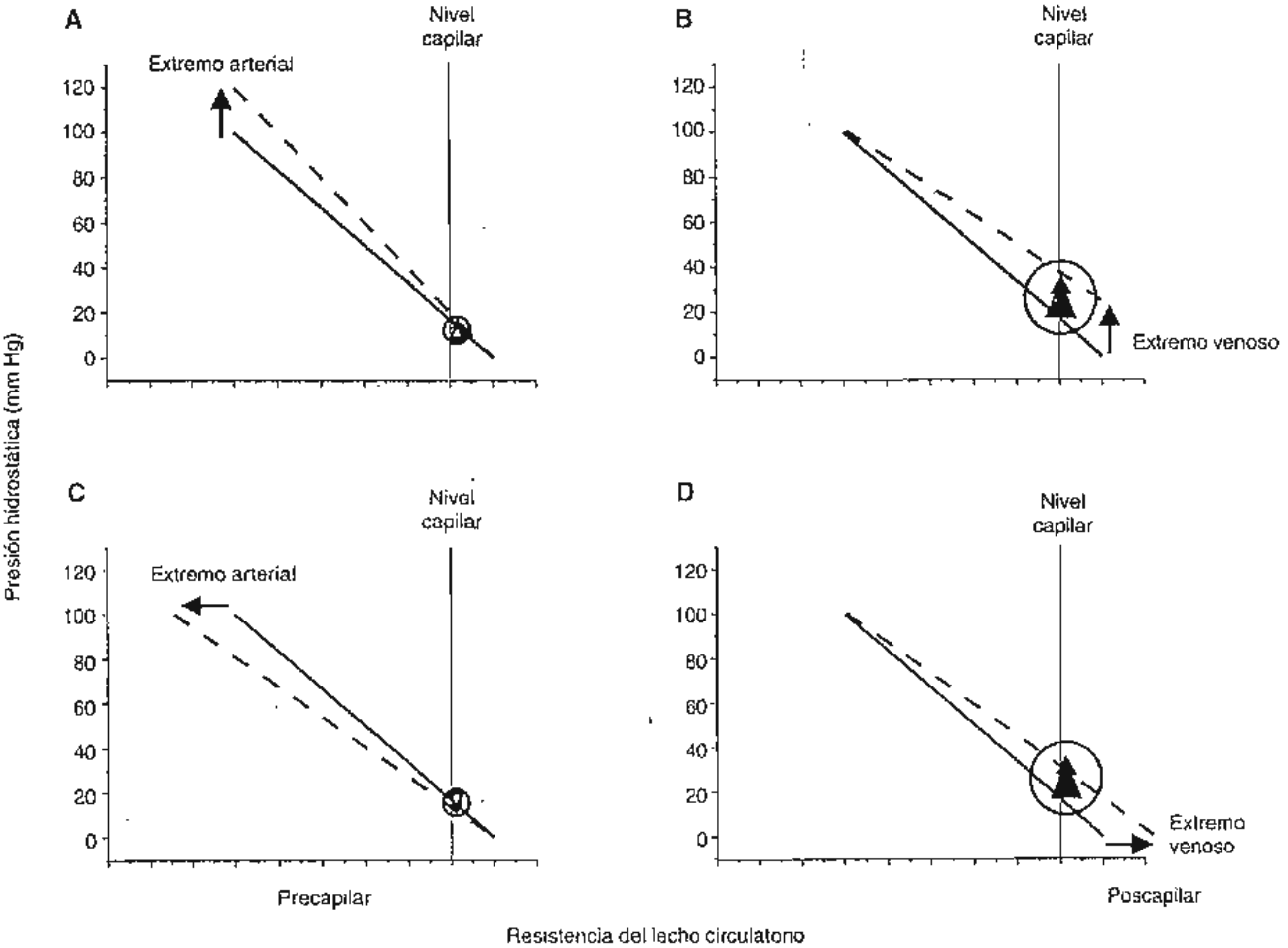


Fig. 31-6. Cálculo de la presión hidrostática capilar. En este ejemplo se ha resuelto gráficamente la caída de presión hidrostática desde el extremo arterial (a la izquierda de cada panel) al venoso (a la derecha), en situación control (*línea llena*). Las *líneas entrecortadas* muestran los cambios luego de un aumento de 20 mm Hg en la presión arterial (*A*); luego de un cambio similar de la presión venosa (*B*); después del aumento de la resistencia precapilar (*C*), y tras el aumento de la resistencia poscapilar (*D*). Nótese que a nivel capilar el aumento de la presión venosa (o resistencia poscapilar) se refleja en un marcado incremento de la presión capilar (distancia dentro de los círculos grandes); los mismos cambios a nivel arterial producen escasa perturbación (distancia dentro de los círculos pequeños). El aumento de la resistencia precapilar es capaz de reducir la presión capilar media, mientras que el aumento de la presión poscapilar la eleva.

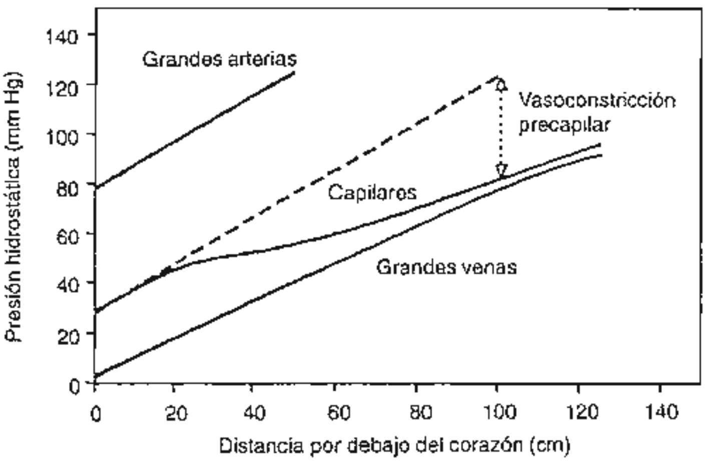


Fig. 31-7. Presiones hidrostáticas en una persona que es llevada pasivamente de la posición horizontal a la vertical. Las *flechas* señalan la presión en el lecho ungular del pie. El aumento de presión por el peso de la columna líquida (*trazo discontinuo*) es compensado por la vasoconstricción precapilar; como resultado de ello, la presión hidrostática en los capilares sube menos que en los grandes vasos.

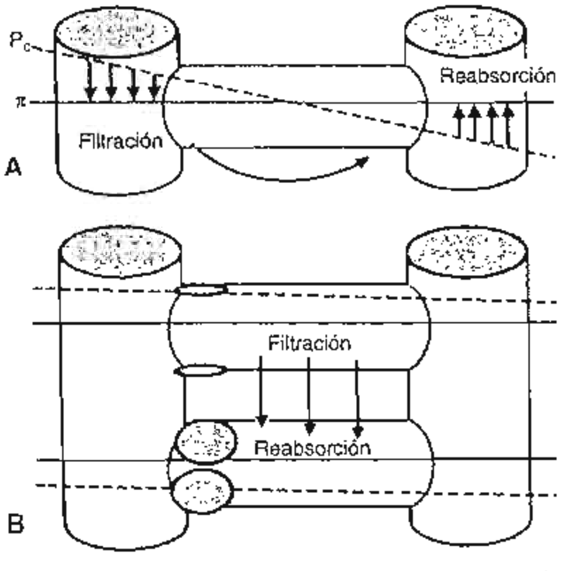


Fig. 31-8. Flujo de líquido en el intersticio. *A*. Hipótesis de Landis: las presiones hidrostáticas (*línea llena*) superan a las coloidosmóticas (*línea discontinua*) en el extremo arterial, con la consiguiente filtración transcapilar. La relación se invierte en el extremo venoso, donde se reabsorbe la mayor parte del filtrado. *B*. La vasomotricidad del esfínter precapilar hace que se alternen períodos de filtración (capilar superior) con lapsos de cierre del esfínter precapilar, con caída de la presión hidrostática capilar y predominio de la reabsorción (capilar inferior).

donde las presiones de Starling favorecen la reabsorción (fig. 31-8, *B*). La intermitencia de la perfusión capilar mantiene un flujo microvascular homogéneo. En las hemorragias la vasomotilidad aumenta; dado que durante los períodos sin flujo se reabsorbe más líquido intersticial, se produce hemodilución capilar. Esta hemodilución reduce la viscosidad sanguínea y facilita el restablecimiento del flujo después de un período de isquemia.

La distensibilidad relaciona el volumen con la presión en el intersticio tisular. Se admite actualmente que la presión hidrostática normal del intersticio de los tejidos blandos (subcutáneo, músculo esquelético) es ligeramente subatmosférica. Algunos investigadores adjudican esta presión negativa a las fuerzas osmóticas aportadas por el hialuronano. Otros proponen que el gel intersticial se mantiene deshidratado por la tensión de un elástico de contención formado por las fibras colágenas y elásticas.

La existencia de un controlador elástico implica que para incorporar agua y distender el intersticio es necesario aumentar la presión intersticial. La relación entre los cambios de volumen y de presión en el intersticio representa la distensibilidad intersticial (*compliance* en inglés, término que indica cuán blando o "complaciente" es un elástico):

$$\text{Distensibilidad intersticial} = \frac{\Delta V_i}{\Delta P_i} \qquad (4)$$

La figura 31-9 muestra los cambios de distensibilidad en la piel. Podemos ver que el intersticio tiene una distensibilidad constante alrededor de la zona de hidratación normal, y que cualquier aumento de volumen genera una contrapresión para oponerse a la filtración, lo que lleva rápidamente a un nuevo equilibrio. Pero cuando el volumen incorporado supera el 50% del volumen normal, el intersticio se vuelve muy distensible y deja de colaborar en la defensa contra el edema.

La restricción del aumento de volumen por las aponeurosis produce una reducción de la distensibilidad ante sobrehidrataciones extremas. Así, utilizamos vendas elásticas como elementos poco distensibles que ayudan a aumentar la presión hidrostática intersticial en los miembros hinchados.

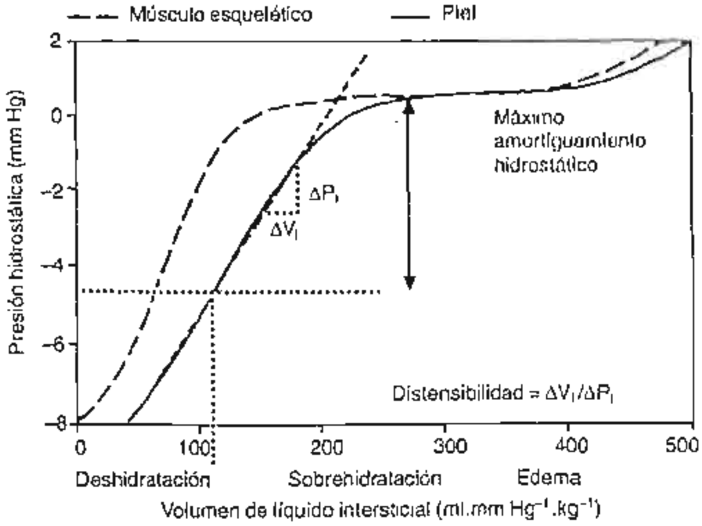


Fig. 31-9. Curvas de distensibilidad en el intersticio de la piel y del músculo esquelético. El trazo *continuo* muestra la relación entre la presión y el volumen de líquido intersticial en la piel. Nótese que la distensibilidad es constante en zonas vecinas a la hidratación normal, pero aumenta luego de una sobrehidratación, lo cual limita la capacidad de amortiguamiento hidrostático. La incapacidad de elevar la presión intersticial para detener la filtración favorece la formación de edema.

La afinidad de los componentes del intersticio es regulada por la integrina, componente de la membrana celular, capaz de compactar la red de colágeno. De esta manera, la presión intersticial depende de un controlador elástico que no es pasivo, sino que reacciona frente a las interleuquinas, la prostaglandina E y otros mensajeros químicos.

La presión coloidosmótica del plasma reduce la filtración. El proceso de difusión a través del endotelio de sustancias de bajo peso molecular es muy activo; por esta razón se las encuentra en el intersticio en concentraciones muy similares a las que tienen en el plasma. En consecuencia, si bien los solutos del plasma serían capaces de desarrollar frente al agua pura una presión osmótica de hasta 6.000 mm Hg, sólo se manifiesta a través del endotelio la diferencia de presión osmótica aportada por los elementos confinados en el capilar. La presión que ejercen las micelas proteicas que no pueden atravesar los poros y los iones que son retenidos por las cargas eléctricas micelares se ha denominado presión coloidosmótica.

La albúmina determina la mayor parte de la presión coloidosmótica del plasma. Esto se debe a que su concentración plasmática prácticamente duplica la de las globulinas (4,5 contra 2,3 g/100 ml) y a que su peso molecular es cercano a la mitad del de éstas (60 kDa frente a 150 kDa), por lo que forma gran número de micelas. A pesar de su bajo peso molecular, no atraviesa fácilmente el endotelio ya que posee numerosos grupos aniónicos. Las cargas micelares fijas de las proteínas contribuyen a retener iones, lo que crea una presión osmótica adicional responsable del 30% de la presión coloidosmótica del plasma.

La figura 31-10 muestra la relación entre la concentración de proteínas plasmáticas y la presión coloidosmótica que desarrollan. Su forma curvilínea señala que la presión coloidosmótica aumenta lentamente ante bajas concentraciones de proteínas, como las halladas en el intersticio de los tejidos, pero crece rápidamente en la zona correspondiente a la concentración plasmática.

Las proteínas ejercen en el plasma una presión coloidosmótica de aproximadamente 25 mm Hg; las escasas moléculas que escapan por los poros endoteliales grandes determinan la reducida presión coloidosmótica del intersticio (4 mm Hg en la piel). Esta marcada diferencia entre la presión coloidosmótica del plasma y la del intersticio tiende a limitar la filtración. Como el flujo sanguíneo es mucho mayor que la filtración transcapilar, la concentración de proteínas plasmáticas cambia poco a lo largo de los capilares. El caso del glomérulo renal es diferente y se discutirá en el capítulo 39.

La filtración es limitada por amortiguamiento coloidosmótico y amortiguamiento hidrostático. Se llama amortiguamiento coloidosmótico a la ampliación de la diferencia entre las presiones coloidosmóticas del plasma y del intersticio en respuesta a un aumento de la filtración. Para comprender este concepto imaginemos que el capilar tiene una doble población de poros. Los pequeños, mucho más numerosos, dejan pasar la solución acuosa, pero no las proteínas. En cambio, en los grandes el líquido que pasa arrastra plasma completo (pasaje convectivo de proteínas). Esta carrera entre el agua y las proteínas es ganada por la primera y, a causa de la mayor velocidad de pasaje del agua, las proteínas se encuentran más diluidas en el intersticio y en la linfa que en el plasma. En los estados de hiperfiltración —por ejemplo, al aumentar la presión hidrostática capilar—, el corredor más rápido saca más ventaja, es decir, el flujo de agua aumenta mucho más que el de proteínas. En consecuencia, la concentración de proteínas y la presión coloidosmótica caen en el intersticio, lo cual contrarresta las presiones que llevaron a la hiperfiltración. La efectividad de este mecanismo depende de un aumento adecuado del flujo linfático, ya que es la única vía por la cual las proteínas abandonan el intersticio. El amortiguamiento coloidosmótico también contrarresta la hiperfiltración que tiene lugar al reducirse la proteinemia, dado que la concentración de proteínas en el intersticio cae paralelamente con la concentración de proteínas plasmáticas.

Ya hemos visto que el aumento de volumen del intersticio crea una presión intersticial que amortigua hidrostáticamente la filtración. La acumulación extremadamente rápida de líquido intersticial en las quemaduras y en las reacciones anafilácticas probablemente se deba a una falla de este mecanismo. Un indicador clínico de la lesión por quemadura de la piel es el edema que se desarrolla en alrededor de 10 minutos, mientras que otros edemas demoran más de 24 horas en establecerse. Este edema rápido se debe a que la tendencia a la hinchazón que promueve normalmente el hialuronano (a la que puede agregarse la generada por la degradación del colágeno a gelatina en la zona quemada) no es compensada por la red de fibras intersticiales.

La compactación del gel intersticial depende de la vinculación de las fibras de colágeno al citoesqueleto de actomiosina de los fibroblastos. Entre este sistema contráctil activo y las fibras que forman el controlador elástico pasivo existe un puente formado por proteínas de transmembrana llamadas integrinas β1. Las sustancias que afectan el citoesqueleto de los fibroblastos o los sitios receptores de sus integrinas (citocinas, factores de crecimiento) impedirían la participación de este componente activo del amortiguamiento hidrostático e inducirían el desencadenamiento del edema. Un mecanismo similar estaría involucrado en la inflamación neurogénica debida a la liberación de neuropéptidos (CGRP y sustancia P) por las fibras sensitivas C.

Ambos mecanismos de amortiguamiento coloidosmótico e hidrostático contribuyen en igual medida a prevenir la hiperfiltración en la piel y en el músculo esquelético. El amortiguamiento hidrostático predomina en los órganos encapsulados. La figura 31-11 muestra la interrelación entre los distintos mecanismos que intervienen para prevenir la formación de edemas.

El flujo transcapilar depende del coeficiente de filtración de la barrera endotelial. Hasta ahora sólo hemos estudiado uno de los factores que regulan el flujo transcapilar de fluidos: la fuerza impulsora de la filtración que es el resultado de la suma algebraica de las presiones de Starling. Pero el flujo volumétrico (es decir, los mililitros de fluido acuoso que atraviesan por minuto la pared de los capilares contenidos en 1 kg de tejido) depende de la "porosidad" de la barrera endotelial y de la superficie disponible efectivamente para la filtración. Estos factores no se pueden determinar experimentalmente y se agrupan en un coeficiente de filtración capilar:

$$J_v = K_f \times \Delta P_f \qquad (5)$$

siendo $K_f = L_p \times S$, donde J_v es el flujo volumétrico, L_p la conductancia hidráulica, S el área de la superficie filtrante, ΔP_f la presión neta de filtración y K_f el coeficiente de filtración.

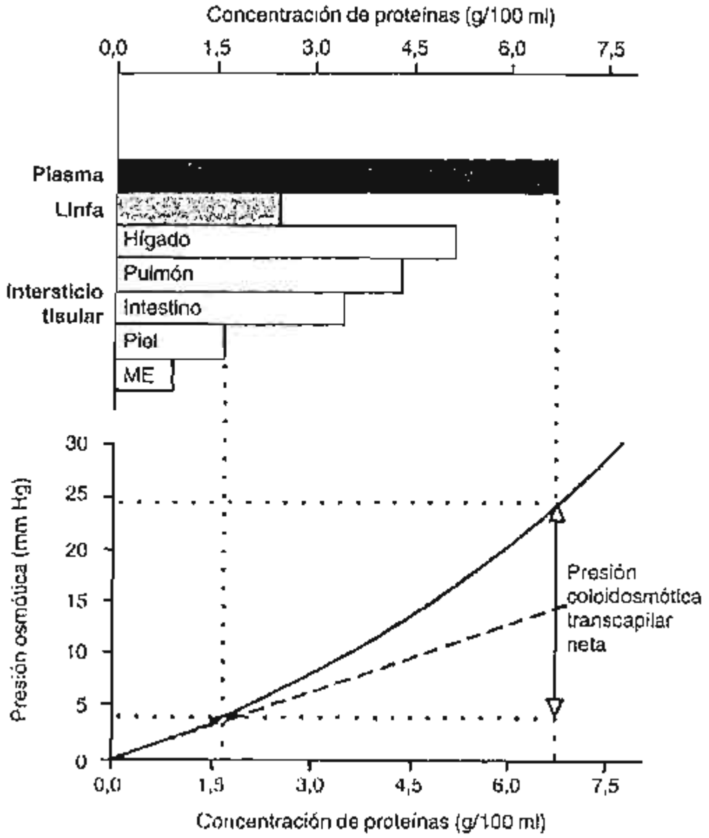


Fig. 31-10. *Panel superior.* La longitud de las barras horizontales permite comparar la concentración de proteínas en el plasma, la linfa y el intersticio de diversos tejidos, tales como el músculo esquelético (*ME*), la piel y otros órganos. *Panel inferior.* Relación entre la concentración proteica, en la misma escala, y la presión coloidosmótica que se desarrolla en el plasma. Nótese la desviación de la curva real (*trazo continuo*) respecto del comportamiento previsto por la ley de van't Hoff (*trazo discontinuo*) ($\pi = RT \times$ concentración proteica). Este fenómeno, determinado por las cargas eléctricas de las micelas proteicas, es importante a concentraciones altas y amplía la diferencia transcapilar entre la presión coloidosmótica del plasma y la del intersticio. En la figura se ha indicado esta diferencia para la piel.

Si suponemos que la conductancia hidráulica capilar es constante, el coeficiente de filtración es un índice de la cantidad de esfínteres precapilares abiertos, es decir, de la amplitud de la superficie filtrante. Durante el ejercicio, por ejemplo, el músculo esquelético recluta capilares y hay un aumento del coeficiente de filtración debido a los ajustes vasculares.

Por otra parte, la conductancia hidráulica también parece estar sujeta a regulación humoral. En los pericitos, que son abundantes en el mesenterio y en el riñón (células mesangiales), así como en las células endoteliales, se han hallado proteínas contráctiles que podrían alterar las dimensiones de las uniones estrechas endoteliales y modificar el área disponible para el pasaje de agua por los poros pequeños. Se elevaría así el coeficiente de filtración sin afectar la selectividad para las macromoléculas. Este sería el mecanismo utilizado por el péptido natriurético auricular para aumentar la filtración transcapilar y reducir el volumen plasmático. También se atribuye a un proceso contráctil, mediado por aumento del IP_3 en las células endoteliales o en los pericitos, la formación de poros transitorios de 50 a 100 nm que elevan la permeabilidad de las vénulas posca-

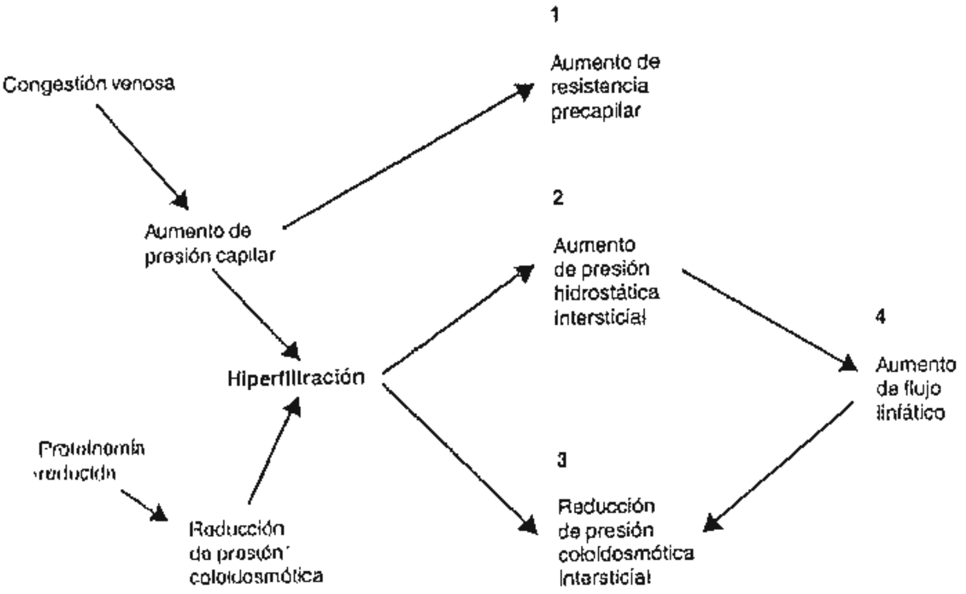

Congestión venosa
Aumento de presión capilar
1
Aumento de resistencia precapilar
2
Aumento de presión hidrostática intersticial
Hiperfiltración
4
Aumento de flujo linfático
Proteinemia reducida
Reducción de presión coloidosmótica
3
Reducción de presión coloidosmótica intersticial

Fig. 31-11. Interrelación entre los mecanismos para impedir la formación de edemas. El aumento de la presión capilar desencadena procesos de amortiguamiento vascular (*1*). La hiperfiltración provoca amortiguamiento hidrostático (2) y coloidosmótico (*3*), recurriendo al factor de seguridad linfático (*4*).

pilares. Este mecanismo sería el responsable de la mayor permeabilidad a las proteínas inducida por ciertos autacoides como la histamina, la bradicinina y la serotonina en la inflamación aguda. El aumento de la permeabilidad se evita con la administración de glucocorticoides, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y bloqueadores del receptor H_2 para la histamina.

MECANISMOS EXTRINSECOS E INTRINSECOS QUE CONTRIBUYEN A LA FORMACION Y PROPULSION DE LA LINFA

Las variaciones del volumen del intersticio dependen del tiempo que se tarda en alcanzar un estado estacionario y de la diferencia entre lo que aporta el flujo transcapilar y lo que escapa por los linfáticos en cada instante durante ese lapso.

Al cabo de 8 horas de trabajo el volumen de los tejidos blandos de las piernas de una camarera aumenta un 2%, el de una oficinista un 5% y el de una pasajera inmóvil en un avión un 10%. El edema detectable clínicamente requiere una hinchazón cinco veces mayor. Estos aumentos del volumen del intersticio se producen a pesar de que el flujo linfático, que es de 2,5 ml.h^{-1}.kg^{-1} en el reposo nocturno, se incrementa 10 veces en el trabajo de pie y hasta 60 veces en la hora siguiente a un baño tibio de pies luego de la jornada de trabajo. Para que estos aumentos se produzcan sin un cambio proporcional de la presión neta de filtración, las paredes del linfático deben hacerse más permeables; este factor de seguridad linfático es difícil de cuantificar.

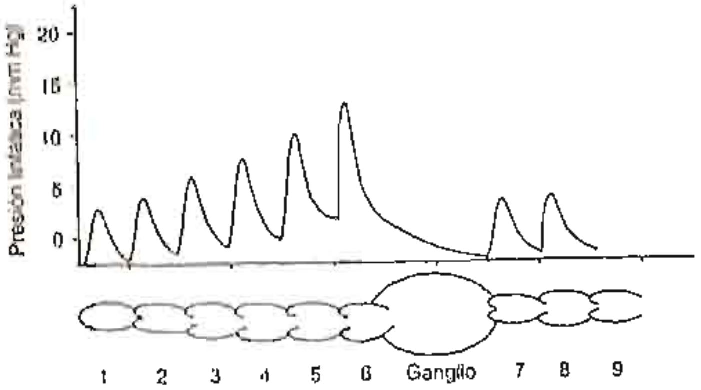


Fig. 31-12. Perfil de presiones en el sistema linfático. Las espigas indican las contracciones espontáneas de los linfangiones. Nótese el aumento de presión que precede a los ganglios linfáticos, que oponen mayor resistencia al flujo, y que la mayor precarga provoca en el linfangión siguiente contracciones más intensas y frecuentes.

La presión en el intersticio tiene que ser constante o intermitentemente mayor que la del interior del linfático para que se produzca el llenado de la porción inicial, en fondo de saco, de estos vasos. Pero el aumento del flujo linfático parece depender más del aumento del volumen que de la presión en el intersticio. En general los linfáticos iniciales se ubican en espacios intersticiales amplios, con fibras colágenas. Esto hace que puedan dilatarse en caso de edema.

La pared de los linfáticos iniciales está formada por una capa de células endoteliales delgadas con sus márgenes superpuestos o interdigitados. Entre estas células se ven con frecuencia aberturas de 2 a 5 μm, cuyo número es mayor en los tejidos edematizados. Las células de los capilares linfáticos poseen filamentos de 10 μm de diámetro y hasta 10 mm de largo anclados en el intersticio. Estas riendas no sólo impiden el colapso del tubo linfático, sino que, al aumentar el volumen del intersticio, se tensan, separan los bordes celulares y aumentan la conductancia hidráulica linfática.

El cebado o llenado inicial de los linfáticos debe ser atribuido a fuerzas extrínsecas, dado que carecen de músculo liso y de válvulas. Los colectores, en cambio, impulsan la linfa por un mecanismo que combina factores extrínsecos, contracciones activas de la pared y movimientos de las válvulas de sus paredes. Entre los mecanismos de propulsión extrínsecos mencionaremos el pulso de los vasos sanguíneos, los movimientos activos y pasivos de los miembros, la peristalsis intestinal y los movimientos respiratorios.

Los segmentos del linfático colector, separados uno de otro por válvulas, han sido denominados linfangiones. La contracción y vaciado de un segmento hace que suba la presión en el siguiente, en el que la tensión radial gatilla una corriente marcapaso de cloruro, dependiente de calcio, que inicia el potencial que provoca la contracción del músculo liso en ese segmento. Estos escalones de presión se van sumando para vencer la presión hidrostática y la resistencia de los troncos linfáticos. En los ganglios linfáticos la resistencia es más elevada y se crea un gradiente de presión preganglionar (fig. 31-12). La mitad de la linfa periganglionar se reabsorbe y retorna a los capilares, de modo que la linfa sale de los ganglios con una concentración de proteínas mayor de la que traía.

La eficiencia de la bomba linfática depende de la fuerza y de la frecuencia de la contracción de los linfangiones. Ambas son reguladas por la presión transmural y por estímulos nerviosos y humorales. La cantidad de linfa que llena los linfáticos iniciales representa una precarga linfática que, como en el caso del corazón, es la principal determinante del flujo linfático. La resistencia de los ganglios y la presión en las venas del cuello representa una poscarga linfática. Si aumenta la presión venosa central, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, esta poscarga elevada tiende a reducir el flujo linfático.

EDEMA INTERSTICIAL

El edema intersticial puede ser causado por hipoproteinemia, alteración de la estructura endotelial o intersticial o insuficiente drenaje venoso o linfático. La acumulación excesiva de líquido en el intersticio se denomina edema intersticial. La edematización de los tejidos produce alteraciones funcionales y manifestaciones clínicas diversas. Cuando el volumen intersticial aumenta por encima del 50% de su valor normal, el líquido agregado no es retenido en el gel intersticial. Este líquido libre tiene alta movilidad en el intersticio de los tejidos blandos como el subcutáneo, razón por la cual la compresión externa deja un hoyo en la piel (signo del godet o de la fóvea). En casos extremos los sistemas de escape permiten el derrame del líquido en las serosas de las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica (anasarca).

En las hipoproteinemias, la reducción de la presión coloidosmótica del plasma se acompaña de una disminución de la presión coloidosmótica del intersticio. Este mecanismo tiende a mantener la filtración cerca del nivel normal, pero cuando la presión coloidosmótica del plasma cae por debajo de 12 mm Hg se agotan los mecanismos de amortiguamiento y se desarrollan edemas.

Las hipoproteinemias pueden deberse a alteraciones de la síntesis hepática, como sucede en la cirrosis o en las carencias nutricias. En el síndrome nefrótico, la pérdida de proteínas en la orina se ve complicada por la retención de agua y sal. La figura 31-4 muestra que el paciente con hipoproteinemia se vuelve lábil, de modo que aumentos moderados de la ingesta de sal provocan grandes incrementos del volumen intersticial.

La congestión venosa hace que se eleve la presión hidrostática capilar; el aumento de la filtración crea una contrapresión intersticial y arrastra las proteínas del intersticio, lo cual reduce el posterior pasaje de líquido; pero estos mecanismos pueden agotarse y establecerse un edema. Este tipo de edemas ocurren cuando el corazón es insuficiente para impulsar la sangre o el riñón es insuficiente para controlar la volemia.

La acumulación intersticial de proteínas que no son retiradas por insuficiencia del flujo linfático puede originar edemas voluminosos. La filariasis es una enfermedad tropical causada por micronematodos que se alojan en las vías linfáticas y las obstruyen, lo que genera grandes edemas de los miembros (elefantiasis). La extirpación quirúrgica de ganglios y de vasos linfáticos que drenan zonas tumorales también puede ocasionar linfedemas hasta la revascularización de la zona; por ejemplo, el edema del brazo luego de una mastectomía radical.

Una de las causas del edema inflamatorio es el aumento de la filtración transcapilar, debido a alteraciones de la permeabilidad capilar causadas por la histamina y por toxinas bacterianas, sin el consiguiente aumento del flujo linfático.

Otros dos tipos de edema pueden atribuirse a patologías del intersticio: 1) el mixedema por acumulación de hialuronanos en el hipotiroidismo crónico, y 2) el edema de desarrollo rápido. Como ya dijimos, la desarticulación del colágeno del intersticio en las quemaduras y en ciertos procesos inflamatorios hace que se pierda el elástico de contención, de modo que la presión intersticial se vuelve más negativa con suma rapidez. Se ha sugerido que en estos casos estaría alterada la función de las integrinas.

BIBLIOGRAFIA

Aukland, K.: Why don't our feet swell in the upright position? News Physiol. Sci. 9:214-218, 1994.

Aukland, K. and Nicolaysen, G.: Interstitial fluid volume: local regulatory mechanisms. Physiol. Rev. 61:556-643, 1981.

Aukland, K. and Reed, R. K.: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. Physiol. Rev. 73:1-78, 1993.

Berg, A.; Ekwald, A. K. H.; Rubin, K.; Stjernschantz, V. and Reed, R. K.: Effect of PGE$_1$, PGI$_2$, and PGF$_{2\alpha}$ analogs on collagen gel compaction in vitro and interstitial pressure in vivo. Am. J. Physiol. 274:H663-H671, 1998.

Drake, R. E. and Gabel J. C.: Pulmonary edema fluid clearance pathways. News Physiol. Sci. 10:107-111, 1995.

McHale, N. G.: Role of the lymph pump and its control. News Physiol. Sci. 10:112-117, 1995.

Michel, C. C.: One hundred years of Starling's hypotesis. News Physiol. Sci. 11:229-237, 1996.

Miserocchi, G. and Negrini, D.: Pleural lymphatics as regulators of pleural fluid dynamics. News Physiol. Sci. 6:153-158, 1991.

Ripple, B. and Haraldsson, B.: Transport of macromolecules across microvascular walls: the two pore theory. Physiol. Rev. 74:163, 220, 1994.

Scott-Burden, T.: Extracellular matrix: the cellular environment. News Physiol. Sci. 9:110-115, 1994.

Starling, E. H.: On the absorption of fluids from connective tisssue spaces. J. Physiol. (Lond.) 19:312-326, 1896.

SECCION V – SISTEMA RESPIRATORIO

32

Introducción a la fisiología respiratoria. Aspectos mecánicos de la ventilación pulmonar

Norberto C. González

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION A LA FISIOLOGIA RESPIRATORIA

La función celular normal requiere un continuo suministro de O_2 y remoción de CO_2. Estos requerimientos son satisfechos por la respiración, que es la serie de procesos involucrados en el transporte de O_2 desde el medio ambiente hasta la célula y de CO_2 en sentido contrario. En los organismos unicelulares, este intercambio se lleva a cabo únicamente por medio de la difusión de gases a través de la membrana celular; a medida que los organismos aumentan su complejidad, las distancias necesarias para la difusión se hacen extremadamente largas y el proceso de transporte de O_2 y CO_2 se hace necesariamente más complejo. En los seres humanos, la respiración se puede dividir en cuatro procesos que, a pesar de estar interrelacionados, pueden ser individualizados en forma relativamente clara (fig. 32-1). Estos procesos son:

1. **Ventilación pulmonar.** Es el proceso por el cual el O_2 contenido en el aire inspirado es transportado al interior del pulmón, mientras que el CO_2 es eliminado con el aire espirado. Este mecanismo de transporte, por el cual sustancias contenidas en un medio son transportadas gracias al flujo del medio, se llama convección. En el caso de la ventilación pulmonar, el aire es el medio de convección del O_2 y del CO_2.

2. **Difusión alveolocapilar.** Este es un proceso diferente de la convección. En este caso las moléculas de O_2 son transportadas en sentido opuesto a las de CO_2. El mecanismo responsable de la difusión es el gradiente de presión parcial para el O_2 y el CO_2 que existe a través de las membranas que separan el aire alveolar y la sangre capilar. La presión parcial de O_2 del aire contenido en los alvéolos pulmonares es mayor que la de la sangre venosa que entra en los capilares pulmonares. Esta diferencia origina un flujo de O_2 desde los alvéolos hacia los capilares. En el caso del CO_2 el gradiente tiene el sentido opuesto al del O_2, y por consiguiente el CO_2 difunde desde la sangre capilar hacia el aire alveolar.

3. **Transporte de O_2 y de CO_2 por la sangre.** Este es otro ejemplo de transporte convectivo, excepto que en este caso el medio de convección es la sangre. El O_2 que difunde del aire alveolar a la sangre capilar se combina con la hemoglobina, el pigmento respiratorio contenido en los glóbulos rojos, y es transportado a los tejidos. El CO_2 difunde de las células hacia la sangre contenida en los capilares tisulares y es transportado por la sangre en sentido opuesto hacia los pulmones.

4. **Difusión a nivel del tejido.** El continuo consumo de O_2, así como la producción continua de CO_2 por las células, origina gradientes de presión parcial entre la sangre capilar y el líquido intracelular. La presión parcial de O_2 en la sangre capilar es mayor que en la célula, de manera que el O_2 difunde hacia la célula. El gradiente para el CO_2 tiene el sentido opuesto; por consiguiente, el CO_2 difunde desde la célula hacia la sangre capilar.[1]

Varios conceptos deben ser resaltados: 1. Aunque el pulmón es el órgano central del sistema respiratorio, es evidente que varios procesos respiratorios ocurren fuera de él, de manera que para estudiar la fisiología de la respiración es necesario considerar no sólo la fisiología pulmonar sino también aspectos de la función cardiovascular y hemática. Por otro lado, el pulmón cumple importantes funciones no respiratorias, como mecanismos de defensa e inmunidad y producción e inactivación de hormonas. Estas funciones no

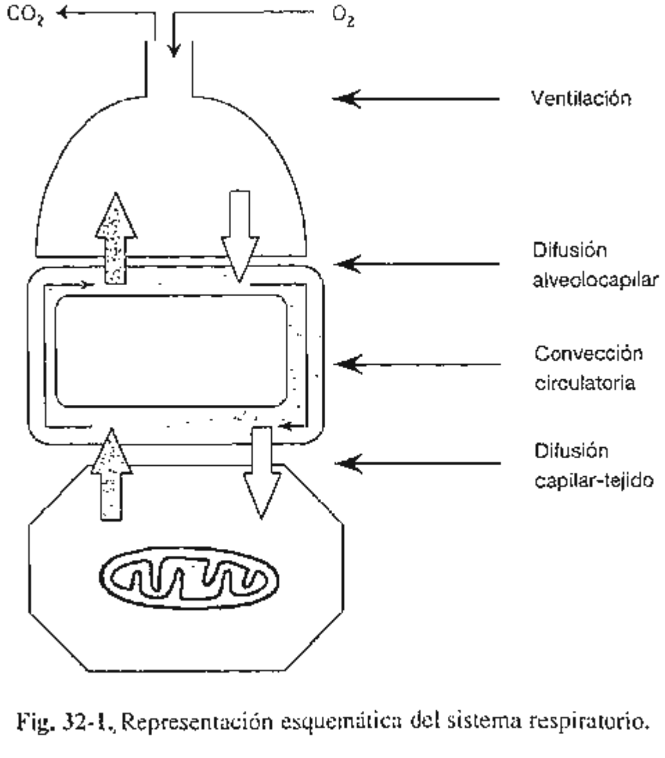


Fig. 32-1. Representación esquemática del sistema respiratorio.

---

[1] Tanto los mecanismos de utilización de O_2 como los de producción de CO_2 por la célula son considerados tradicionalmente dentro del campo de la bioquímica. Siguiendo con esa tradición, la respiración celular no será abordada en este capítulo.

serán descritas en esta sección. 2. Los procesos involucrados en el transporte de O_2 y de CO_2 entre el medio ambiente y la célula están interrelacionados; por consiguiente, cambios en uno de ellos pueden modificar la eficacia de los mecanismos de transporte subsiguientes. Sin embargo, es importante reconocer que cada uno de estos procesos puede ser definido y caracterizado como una entidad independiente y, de esta manera, puede ser cuantificado en forma apropiada. Por ejemplo, es posible medir el número de moles de O_2 que son transportados por unidad de tiempo por la ventilación, o que atraviesan la membrana alveolocapilar, o que son transportados por la sangre. 3. Los procesos descritos previamente tienen como última meta el suministro de cantidades adecuadas de O_2 a la célula y la remoción de cantidades adecuadas de CO_2 de ella, a fin de mantener la homeostasis del medio interno.

ASPECTOS MECANICOS DE LA VENTILACION PULMONAR

11

Relación entre la estructura y la función pulmonar. El pulmón es el órgano central de intercambio de gases entre el organismo y el medio ambiente. Por una parte, el aire inspirado aporta cantidades apropiadas de O_2, mientras que el CO_2 producido por el metabolismo es eliminado con el aire espirado; por la otra, la circulación pulmonar recibe la descarga total del ventrículo derecho que es distribuida por una extensa red de capilares. Estas funciones se llevan a cabo dentro de un marco estructural altamente organizado que hace del pulmón un órgano sumamente eficaz para el intercambio gaseoso.

Varias características estructurales del pulmón tienen gran relevancia con respecto a su función (fig. 32-2): 1. El volumen ocupado por las vías aéreas de conducción, en las cuales no ocurre intercambio gaseoso con la sangre, es relativamente pequeño en comparación con el volumen de aire contenido en la zona donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso: en un adulto normal que respira en reposo, estos volúmenes son de aproximadamente 150 ml y 2.500 ml, respectivamente. 2. La membrana alveolocapilar, que separa el aire alveolar de la sangre capilar, y a través de la cual se efectúa el intercambio de gases, es extremadamente fina y de amplia superficie: en un adulto normal el espesor medio es de aproximadamente 0,5 μm y la superficie total es de alrededor de 70 m²; estas características facilitan la difusión de flujos relativamente altos de O_2 y CO_2: aproximadamente 200-300 ml de O_2 y de CO_2 son transferidos a través de la membrana cada minuto en un adulto en reposo; estas cifras pueden aumentar hasta 5-6 l/min en casos de ejercicio máximo. 3. El volumen de sangre contenido en los capilares pulmonares es relativamente pequeño, aproximadamente 100-150 ml, de manera que, gracias a la gran superficie capilar, el espesor de la capa de sangre que se halla en contacto con el aire alveolar es extremadamente pequeño; esta característica facilita la equilibración de los gases entre la fase gaseosa y la fase líquida. 4. Finalmente, en parte gracias a razones estructurales, las resistencias opuestas, por un lado, a la circulación de aire por las vías aéreas y, por el otro, a la circulación de sangre por el lecho vascular pulmonar son muy bajas: aproximadamente 1.000 veces y 10 veces menores que la resistencia circulatoria sistémica, respectivamente. En resumen, las condiciones que contribuyen a la eficacia del intercambio gaseoso estriban en que un volumen relativamente pequeño de sangre, distribuido en una superficie muy extensa, es puesto en contacto con un volumen relativamente grande de aire a través de una membrana delgada, y tanto la sangre como el aire son renovados continuamente por medio de mecanismos que demandan un trabajo relativamente pequeño.

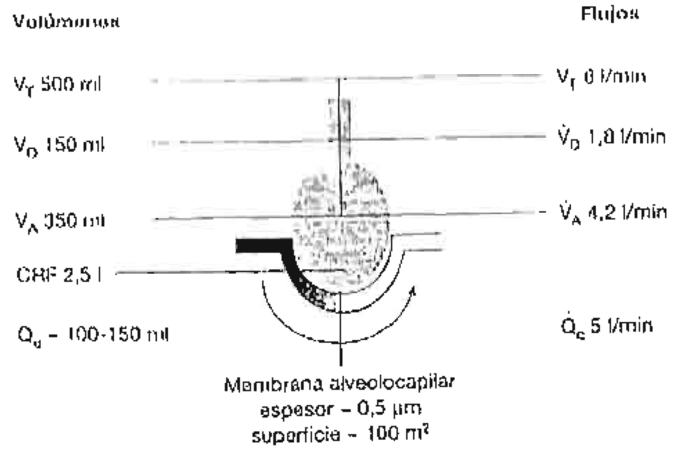


Fig. 32-2. Volúmenes y flujos en el sistema respiratorio. Valores normales en reposo para una persona joven de 175 cm de altura y 70 kg de peso.

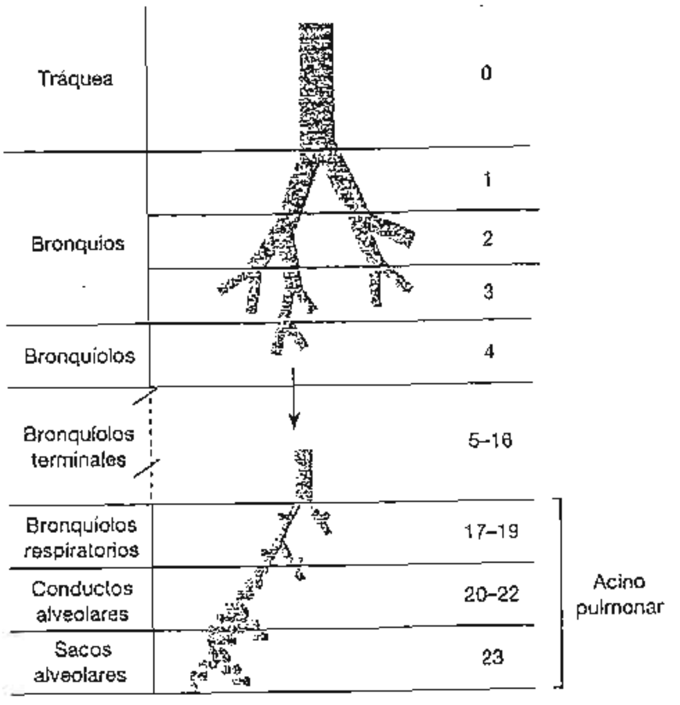


Fig. 32-3. Subdivisión de las vías aéreas pulmonares. (Tomada de Weibel, E.: Morphometry of the Human Lung. Academic Press, New York, 1963.)

Zonas de conducción y de intercambio gaseoso. Desde el punto de vista funcional, el pulmón se puede dividir en dos zonas principales: la *zona de conducción* y la *zona de intercambio gaseoso*. La zona de conducción comprende las vías aéreas extratorácicas (nariz, faringe y laringe) y las intratorácicas, que incluyen la tráquea, los bronquios lobulares y lobulillares y los bronquios terminales. El volumen de aire contenido en la zona de conducción se denomina *espacio muerto anatómico*. Aunque en las vías de conducción no ocurre intercambio gaseoso, otras funciones importantes son llevadas a cabo: el aire es termorregulado, humedecido, despojado de partículas y, en parte, de gases irritantes. La mucosa de las vías aéreas también cumple importantes funciones de defensa contra la infección.

La superficie de sección total de las vías aéreas se incrementa rápidamente a medida que éstas se subdividen (fig. 32-3). En cada división, aunque la superficie de sección individual de las vías hijas es menor que la de la progenitora, la superficie combinada de las vías hijas es mayor. Acompañando al notable aumento de la superficie de sección, el espesor de la pared bronquial disminuye con las sucesivas generaciones. Esto se debe a la desaparición gradual del cartílago que sirve de sostén a las vías aéreas mayores y a la disminución del espesor de las capas de músculo liso, las que finalmente desaparecen a la altura de los bronquíolos respiratorios. Las vías aéreas son irrigadas por la circulación bronquial, derivada de la aorta torácica; la red capilar bronquial coalesce con las venas bronquiales; aproximadamente dos tercios de la sangre venosa bronquial desembocan en las venas pulmonares, mientras que el resto desemboca en las venas ácigos de la circulación sistémica.

La transición entre las vías de conducción y la zona de intercambio gaseoso ocurre aproximadamente en la decimoséptima generación, y se caracteriza por la aparición de evaginaciones alveolares en la pared bronquiolar: estos son los bronquíolos respiratorios, que luego se continúan con los conductos alveolares y los sacos alveolares. El bronquíolo respiratorio, el conducto alveolar y el saco alveolar forman el *ácino pulmonar*, el cual constituye la unidad respiratoria de intercambio gaseoso. La estructura del ácino es soportada por una red de sostén elástica y colágena, que tiene una estructura altamente organizada y que se caracteriza por su distensibilidad, ya que las fibras pueden ser estiradas 2,5 a 3 veces su longitud original. El alvéolo constituye la unidad funcional del ácino, con un diámetro promedio de 200 μm. El número de alvéolos en un pulmón adulto se aproxima a los 300 millones.

La *membrana alveolocapilar* comprende el epitelio alveolar, el espacio intersticial y el endotelio capilar. El epitelio alveolar comprende los neumocitos tipo I, que son células grandes pobres en organelas, los neumocitos tipo II, que se caracterizan por sus estructuras lamelares, y los macrófagos. El espacio intersticial varía en su espesor: es casi inexistente en algunos sitios en los cuales las membranas capilar y alveolar están adosadas, pero puede llegar a ser de 0,3 a 0,5 μm, por ejemplo, en los tabiques interalveolares, en los cuales existen fibras colágenas y elásticas. La membrana capilar consta de una membrana basal de fibras de colágeno sobre la cual yace el endotelio.

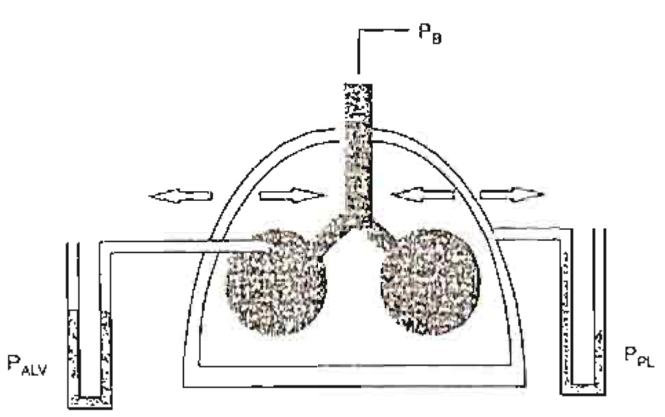


Fig. 32-4. Representación esquemática del pulmón y el tórax. Las características elásticas de ambas estructuras hacen que el pulmón tienda a colapsarse mientras que el tórax tiende a expandirse. Estas tendencias opuestas hacen que la presión entre las hojas de la pleura (P_{PL}) sea menor que la atmosférica (P_B). Esta presión subatmosférica se transmite a las estructuras intratorácicas extrapulmonares: mediastino, esófago, grandes vasos venosos de pared fina. Cuando no existe flujo aéreo, la presión en el alvéolo (y en el resto de la vía aérea), P_{ALV}, es igual a la P_B.

La *circulación pulmonar* comienza con la arteria pulmonar que recibe la descarga completa del ventrículo derecho, la cual consiste en la sangre venosa que retorna de los tejidos. La arteria pulmonar se divide acompañando a las vías aéreas hasta el comienzo de los bronquíolos terminales. A partir de este punto comienza la red capilar, que yace entre las paredes alveolares. La red capilar pulmonar es tan densa que se puede considerar no como una serie de capilares cilíndricos en paralelo, sino como una lámina de sangre prácticamente continua, separada por postes que conectan las dos hojas de endotelio que contienen el volumen de sangre circulante. La red capilar se consolida en las venas pulmonares que yacen entre los lobulillos y finalmente forman las cuatro venas pulmonares que conducen la sangre arterializada a la aurícula izquierda.

MECANICA DE LA VENTILACION

Interacción entre el pulmón y el tórax. El pulmón y la caja torácica, incluido el diafragma, forman una unidad funcional. Esto significa que ambas estructuras se mueven al unísono: la expansión o contracción del tórax durante la respiración es acompañada por cambios idénticos en el volumen pulmonar. La caja torácica —formada por la pared costal y el diafragma— está unida al pulmón por intermedio del líquido pleural. Este líquido, cuyo volumen es menor de 20 ml en un adulto normal, se encuentra entre las hojas parietal y visceral de la pleura, la membrana que recubre la superficie exterior del pulmón, la superficie interior de la pared costal y la superficie torácica del diafragma. El líquido pleural actúa de la misma manera que una fina lámina de agua interpuesta entre dos superficies lisas, por ejemplo, dos láminas de vidrio: la presencia del líquido, mientras que facilita el deslizamiento de una lámina sobre la otra, hace más difícil separarlas ejerciendo una fuerza perpendicular a sus superficies (fig. 32-4).

Tanto el pulmón como la caja torácica son elásticos. La elasticidad es una propiedad de la materia que hace que ésta tienda a recobrar su forma inicial después que una fuerza deformante ha dejado de actuar. Un resorte es elástico porque para aumentar su longitud es necesario aplicar una fuerza; cuando la fuerza deja de actuar, el resorte retorna a su longitud inicial. Si se hace una incisión a lo largo de un espacio intercostal, el pulmón se colapsa hasta alcanzar un volumen mucho menor que el que se obtiene, en circunstancias normales, en una espiración forzada; el tórax, al mismo tiempo, se expande hasta alcanzar aproximadamente 75% de su volumen máximo. Esto ocurre porque las propiedades elásticas del pulmón hacen que éste tienda a retraerse, aun cuando el pulmón haya alcanzado volúmenes muy bajos, mientras que el tórax, aun a volúmenes altos, tiende a expandirse.

Músculos de la respiración. El equilibrio entre las fuerzas opuestas que son generadas por las propiedades elásticas del pulmón y del tórax es alcanzado al final de la espiración normal en reposo: a este volumen, la tendencia del pulmón a retraerse es balanceada perfectamente por la

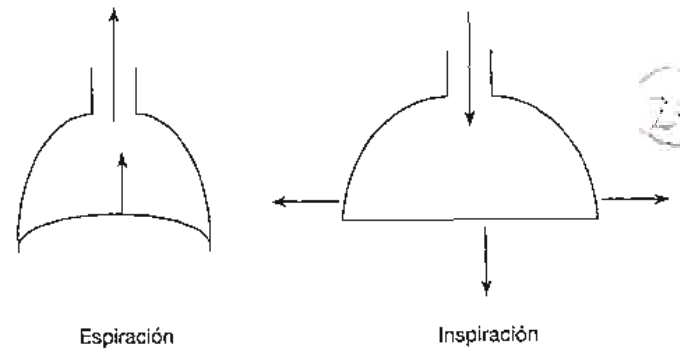


Fig. 32-5. Efecto de la contracción del diafragma en los cambios de volumen del tórax durante un ciclo respiratorio en reposo. La presión negativa atrae al diafragma hacia el tórax durante la espiración. Durante la inspiración, la contracción del diafragma hace que este se aplane, lo que aumenta el volumen del tórax en el eje vertical y en menor medida en el anteroposterior y lateral.

tendencia del tórax a expandirse. Para efectuar un cambio a partir de esta posición de equilibrio, ya sea para aumentar o disminuir el volumen, es necesario aplicar una fuerza. En circunstancias normales, esta fuerza es generada por la contracción de los músculos respiratorios. El principal músculo respiratorio es el *diafragma*, que es el único que se utiliza normalmente en condiciones de reposo. Al final de la espiración, el diafragma adopta la forma de una cúpula; esto se debe en parte a que la tendencia del pulmón a retraerse eleva la parte central del músculo (fig. 32-5). Durante la contracción, el diafragma se fija en sus inserciones lumbares y costales, y desciende el centro frénico. Este aplanamiento tiende a aumentar el volumen torácico en el sentido vertical, así como, en menor proporción, en el sentido anteroposterior. Debido a su gran superficie (aproximadamente 250 cm^2), una excursión diafragmática relativamente pequeña determina un cambio apreciable de volumen. Por ejemplo, un descenso promedio del diafragma de 2 cm aumenta el volumen pulmonar aproximadamente en 500 ml, valor cercano al volumen de aire inspirado en cada ciclo por un adulto normal en reposo. La espiración en reposo es pasiva; esto quiere decir que no es necesario contraer los músculos espiratorios para efectuar la espiración. Simplemente, al relajarse el diafragma, la tendencia natural del pulmón a retraerse no encuentra oposición y el pulmón disminuye así su volumen.

Los *músculos accesorios* de la respiración se utilizan cuando es necesario aumentar el volumen ventilatorio o el flujo aéreo; esto puede ocurrir en varias circunstancias: por ejemplo, durante el ejercicio; en condiciones anormales asociadas con aumento de la resistencia al flujo aéreo, o cuando ocurren cambios patológicos en las propiedades elásticas del pulmón o del tórax.

Los músculos accesorios de la *inspiración* son los intercostales externos que conectan las costillas contiguas. La contracción de estos músculos aumenta los diámetros anteroposterior y lateral del tórax. Los escalenos elevan las dos primeras costillas, mientras que los pectorales y esternocleidomastoideos tienden a elevar el esternón. Estos últimos son reclutados cuando el volumen inspirado se acerca al máximo.

En la *espiración* forzada intervienen los músculos de la pared abdominal que, al contraerse, aumentan la presión intraabdominal y favorecen la disminución de volumen torácico. Los músculos intercostales internos tienden a desplazar las costillas en dirección interna y hacia abajo, es decir, llevan a cabo una acción opuesta a la generada por los músculos intercostales externos.

Volúmenes y capacidades pulmonares. Esos son parámetros de función pulmonar medidos frecuentemente en la clínica. Ciertos volúmenes se pueden medir directamente haciendo que el sujeto inspire o espire en un espirómetro, que es un aparato con el cual se pueden registrar los volúmenes de aire inspirado o espirado (fig. 32-6). El volumen pulmonar y sus subdivisiones varían de acuerdo con la superficie corporal, la edad y el sexo de la persona. Los volúmenes medidos en un paciente son comparados con valores normalizados para los parámetros mencionados. Los valores normales son aquellos que se encuentran dentro del 10% del valor promedio. A lo largo de esta sección, usaremos como ejemplo los valores de volúmenes pulmonares promedio para un adulto joven de sexo masculino, 175 cm de altura y 70 kg de peso.

Los volúmenes pulmonares medidos más frecuentemente son (fig. 32-7): el volumen de aire corriente (*VAC* o V_T), que es el volumen de aire que se inspira o espira durante un ciclo respiratorio normal en reposo; el volumen de reserva inspiratorio (*VRI*), que es el máximo volumen de aire que se puede inspirar partiendo de la posición inspiratoria de reposo, y el volumen de reserva espiratorio (*VRE*), que es el máximo volumen de aire que se puede espirar partiendo de la posición espiratoria de reposo. Al final de una espiración máxima, el pulmón contiene aún una cantidad sustancial de aire (1 a 1.5 litro en un adulto promedio); este volumen se denomina volumen residual (*VR*) y se debe medir por medios indirectos, los cuales se describirán más adelante. Las capacidades pulmonares son la suma de dos o más volúmenes pulmonares; las usadas más frecuentemente son la capacidad vital (*CV*), que es el volumen máximo de aire que se puede espirar partiendo de la posición de inspiración máxima, y es igual a la suma del volumen de reserva inspiratorio, el volumen de aire corriente y el volumen de reserva espiratorio. Otras capacidades pulmonares importantes son la capacidad residual funcional (*CRF*), que es el volumen de aire contenido en el pulmón

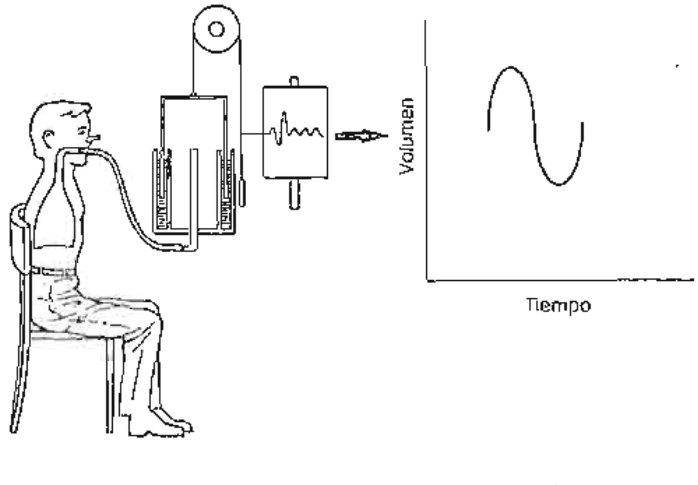


Fig. 32-6. Determinación del volumen inspirado y espirado por medio del espirómetro. En su forma más simple, el espirómetro consiste en un cilindro abierto en la base, sumergido en agua, que rota sobre su eje vertical con una velocidad fija. El volumen de aire inspirado y espirado por el sujeto sentado desplaza el cilindro, cuyas oscilaciones son registradas continuamente.

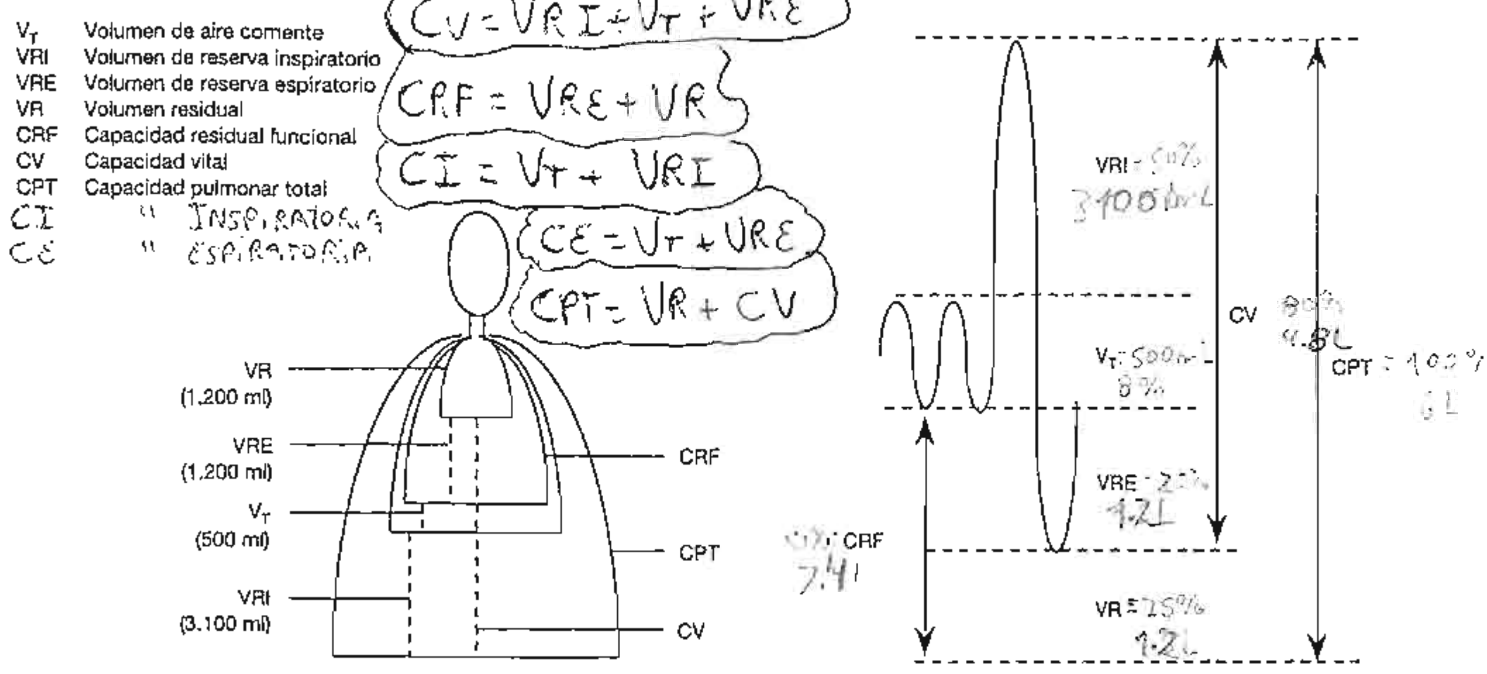

V_T Volumen de aire corriente
VRI Volumen de reserva inspiratorio
VRE Volumen de reserva espiratorio
VR Volumen residual
CRF Capacidad residual funcional
CV Capacidad vital
CPT Capacidad pulmonar total
CI " INSPIRATORIA
CE " ESPIRATORIA
CV = VRI + VT + VRE
CRF = VRE + VR
CI = VT + VRI
CE = VT + VRE
CPT = VR + CV
VR (1.200 ml)
VRE (1.200 ml)
V_T (500 ml)
VRI (3.100 ml)
CRF
CPT
CV
VRI = 50% 3100 mL
CV 80% 4.8L
V_T = 500 mL 8%
CPT = 100% 6L
VRE = 20% 1.2L
CRF 7.4l
VR = 25% 1.2L

Fig. 32-7. Volúmenes y capacidades pulmonares. Se indican valores promedio en reposo y en posición horizontal del volumen de gas medido a 760 mm Hg, 37°C y saturado de agua (volúmenes BTSP). Con excepción del volumen residual (*VR*), todos los volúmenes pulmonares pueden ser medidos por medio del espirómetro.

al final de una espiración normal en reposo, y es igual a la suma del volumen de reserva espiratorio y el volumen residual; la capacidad inspiratoria (*CI*), que es la suma del volumen de aire corriente y el volumen de reserva inspiratorio; la capacidad espiratoria (*CE*), que es la suma del volumen de aire corriente y el volumen de reserva espiratorio, y, por último, la capacidad pulmonar total (*CPT*), que es el volumen de aire contenido en el pulmón cuando éste se encuentra en la posición de inspiración máxima, y es igual a la suma de la capacidad vital y el volumen residual.

Determinación del volumen residual. El volumen residual es el volumen de aire contenido en el pulmón al final de una espiración forzada; por lo tanto, no puede ser medido directamente por espirometría. Uno de los métodos usados para medir el VR se basa en el principio de conservación de la materia; si se inspira una cantidad conocida de un gas inerte, la concentración que éste alcanza una vez que se ha distribuido en el aire pulmonar está determinada por el volumen de aire contenido en el pulmón. En una de las técnicas más comunes, el sujeto respira en un circuito cerrado una mezcla gaseosa contenida en un espirómetro (fig. 32-8). La mezcla contiene una cantidad conocida de helio (He). Debido a su baja solubilidad en líquidos fisiológicos, el helio atraviesa la membrana alveolocapilar muy

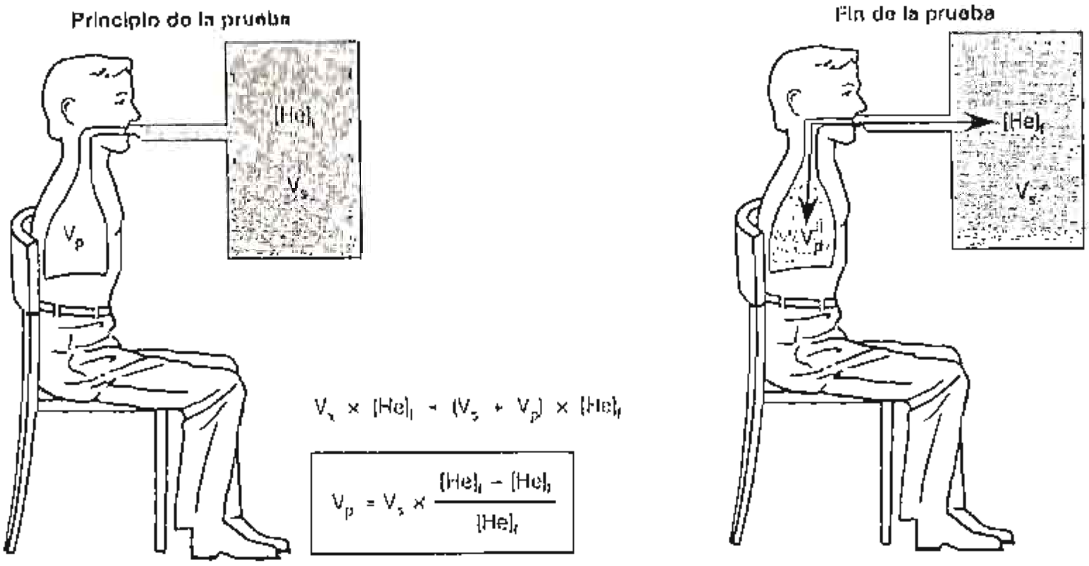

Principio de la prueba
Fin de la prueba
$[He]_i$
V_s
V_p
$[He]_f$
$V_s \times [He]_i = (V_s + V_p) \times [He]_f$
$V_p = V_s \times \frac{[He]_i - [He]_f}{[He]_f}$

Fig. 32-8. Determinación del volumen residual por medio de la dilución del helio (He). El volumen residual no se puede medir por espirometría. Uno de los métodos utilizados se basa en la dilución del helio: el paciente respira en un circuito cerrado una mezcla gaseosa que contiene un volumen conocido de gas helio. El O_2 consumido es reemplazado por el agregado de O_2, y el CO_2 producido es absorbido, lo que mantiene el volumen del espirómetro constante. Gracias a su baja solubilidad en líquidos fisiológicos, la cantidad de helio transferida del gas alveolar a la sangre capilar durante el tiempo que dura la prueba es mínima; por consiguiente, la disminución en la concentración de helio que tiene lugar cuando el paciente es conectado al espirómetro se debe a la dilución producida por el agregado de un volumen de gas que no contiene helio: el gas contenido en el pulmón del paciente. Como la concentración inicial ($[He]_i$) y final ($[He]_f$) de helio, así como el volumen del espirómetro (V_s), son conocidos, puede calcularse el volumen de gas contenido en el pulmón al comenzar la prueba.

lentamente, de manera que, en la práctica, muy poco helio se pierde a la circulación. Durante la prueba el CO_2 producido por el sujeto es absorbido y el O_2 consumido es reemplazado; de esta manera el volumen del espirómetro es mantenido constante. Al comienzo de la prueba, todo el helio contenido en el sistema espirómetro-pulmón se encuentra en el espirómetro; al final de la prueba, el helio se ha distribuido en el aire contenido en el pulmón y, por consiguiente, la concentración de helio ha disminuido en proporción al volumen pulmonar. El volumen calculado depende del momento en el ciclo respiratorio en el cual se conecta el espirómetro con el pulmón: si la conexión se hace al final de una espiración normal, se medirá la capacidad residual funcional; si el paciente hace una espiración máxima antes que se establezca la conexión, el volumen medido será el volumen residual. En la práctica, la capacidad residual funcional es medida más frecuentemente que el volumen residual, ya que los resultados obtenidos en el primer caso son muy reproducibles en un mismo sujeto. El valor del volumen residual se puede calcular a partir de la CRF y de la espirometría.

Presión pleural, presión alveolar y presión transpulmonar. La ventilación pulmonar es el resultado de fuerzas ejercidas por los músculos respiratorios que actúan sobre estructuras elásticas, el tórax y el pulmón, y que generan cambios de volumen y flujo aéreo. Las tendencias elásticas del pulmón y del tórax, que hacen que uno tienda a separarse del otro, generan una presión negativa en el espacio que separa ambas láminas pleurales[2] y que se transmite al resto de las estructuras extrapulmonares contenidas en el tórax, tales como el mediastino, el esófago y los vasos sanguíneos venosos (fig. 32-4). Esta presión se conoce con el nombre de *presión pleural* (P_{PL}), aunque el término presión intratorácica es también usado frecuentemente. Como se verá más adelante, la P_{PL} varía con el volumen del sistema y, para un mismo volumen, con otros factores, como la magnitud del esfuerzo inspiratorio o espiratorio. Por ejemplo, en la espiración forzada la P_{PL} puede alcanzar valores sustancialmente mayores que la presión atmosférica. Aunque el valor absoluto de P_{PL} varía según el sitio del tórax en que ésta se mide, en general los cambios de la P_{PL} durante el ciclo respiratorio son de la misma magnitud en diferentes sitios.

La presión alveolar, P_{ALV}, representa la presión que existe al final de la vía aérea, en los alvéolos pulmonares. Cuando no existe flujo aéreo y las vías respiratorias están en comunicación libre con el medio ambiente (por ejemplo, inmediatamente antes de la inspiración o de la espiración en reposo), la presión a lo largo de toda la vía aérea, incluido el alvéolo, es igual a la presión en el medio ambiente o presión barométrica (P_B). Durante la inspiración o espiración, a medida que el volumen pulmonar cambia, se crea un gradiente de presión entre el medio ambiente y el alvéolo (fig. 32-9): durante la inspiración la P_{ALV} cae por debajo de la P_B; este gradiente establece el flujo inspiratorio; lo opuesto ocurre durante la espiración, en que la P_{ALV} aumenta por encima de la P_B.

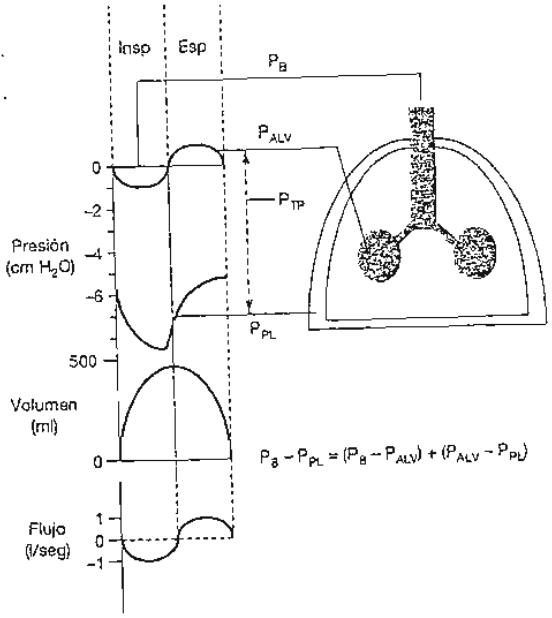
Tanto en la inspiración como en la espiración, la magnitud del gradiente P_{ALV}-P_B depende de dos factores: la magnitud del flujo aéreo y la resistencia que oponen las vías aéreas al flujo de aire.

La diferencia ($P_{ALV} - P_{PL}$), es decir, la diferencia de presión entre el interior y el exterior del pulmón, es la presión transpulmonar, P_{TP}. P_{TP} es la presión que es necesario ejercer para evitar la retracción del pulmón y mantener un volumen pulmonar determinado. La magnitud de la P_{TP} depende de dos factores: el volumen pulmonar y las fuerzas elásticas que tienden a retraer el pulmón. Cuando no existe flujo aéreo, y la P_{ALV} es igual a la P_B, la presión transpulmonar ($P_{TP} = P_{ALV} - P_{PL}$) es numéricamente igual y de signo opuesto a la P_{PL}.

Las fuerzas necesarias para efectuar la ventilación se reflejan en las diferencias de presiones mencionadas más arriba: la diferencia entre la P_B y la P_{ALV} es la presión que se necesita para vencer la resistencia que oponen las vías aéreas al flujo de aire; la diferencia $P_{ALV} - P_{PL}$, es decir, la presión transpulmonar, es la presión que se necesita para contrarrestar la retracción elástica del pulmón. En todo momento, la suma de esta diferencia de presiones es igual a la diferencia entre la presión atmosférica y la presión pleural:

$$(P_B - P_{PL}) = (P_B - P_{ALV}) + (P_{ALV} - P_{PL}) \quad (1)$$

Esta ecuación indica que la diferencia entre la presión pleural y la atmósfera (en la práctica, el valor de la presión pleural, ya que la P_B permanece esencialmente constante) es el resultado de la suma de las presiones que se necesitan para vencer la resistencia al flujo aéreo ($P_B - P_{ALV}$) y para oponerse a la retracción elástica del pulmón ($P_{ALV} - P_{PL}$). Esto significa que tanto los cambios en el flujo o la resistencia al flujo aéreo, por un lado, o los cambios en el



(14)

Fig. 32-9. Cambios de las presiones, del volumen pulmonar y del flujo aéreo durante un ciclo respiratorio en reposo. El esquema es idealizado en varios aspectos: en reposo, la inspiración dura aproximadamente un tercio del ciclo total; la espiración, los dos tercios restantes. La P_{PL} normalmente varía a distintos niveles del tórax, de manera que la P_{TP} no es uniforme a través del pulmón.

---

[2] El término presión negativa es utilizado, dentro de este contexto, como sinónimo de presión subatmosférica. La presión en el sistema respiratorio, al igual que en el sistema circulatorio, se mide tomando como referencia la presión atmosférica, a la cual se le asigna el valor cero. Un valor negativo simplemente indica que la presión absoluta es menor que la existente en el medio ambiente.

volumen pulmonar o en las propiedades elásticas del pulmón, por el otro, se traducirán en cambios de la presión pleural.

Inmediatamente antes que comience la inspiración en un ciclo respiratorio en reposo, la P_{PL} es de aproximadamente −5 cm H_2O (fig. 32-9). En este momento, antes que se inicie la inspiración, el flujo aéreo todavía no se ha establecido. Por consiguiente, no existe diferencia de presión a lo largo de la vía aérea: la P_{ALV} es igual a la P_B, de manera que el término ($P_B - P_{ALV}$) de la ecuación (1) es cero, y la P_{PL} refleja únicamente la presión necesaria para balancear la retracción elástica del pulmón. Cuando el diafragma se contrae y comienza la inspiración, la P_{PL} se hace más negativa. Esto se debe a dos factores: primero, como el pulmón aumenta de volumen, su tendencia a retraerse se eleva; esta tendencia debe ser contrarrestada por una mayor diferencia entre la P_{ALV} y la P_{PL}. En segundo lugar, a medida que el volumen aumenta, la P_{ALV} se hace negativa y esto, a su vez, origina el flujo inspiratorio. Cuando esto ocurre, a la presión necesaria para vencer la retracción elástica del pulmón se le debe sumar la presión necesaria para vencer la resistencia de las vías aéreas y mantener el flujo aéreo. Como ambos términos de la ecuación (1) aumentan, la diferencia $P_B - P_{PL}$ debe aumentar y, por consiguiente, la P_{PL} se hace más negativa.

Al final de la inspiración normal en reposo, la P_{PL} alcanza un valor de aproximadamente −8 cm H_2O. Como el flujo aéreo ha cesado, la P_{ALV} vuelve a ser igual a la P_B, el término $P_B - P_{ALV}$ es igual a cero y nuevamente la totalidad de la diferencia $P_B - P_{PL}$ es empleada para oponerse a la retracción elástica del pulmón. En este momento la P_{PL} es más negativa que al principio de la inspiración porque el volumen pulmonar ha aumentado y, por consiguiente, la tendencia a la retracción es mayor. La espiración comienza cuando el diafragma se relaja. En condiciones de reposo en el pulmón normal, la espiración es pasiva ya que ocurre sin necesidad de que se contraigan músculos espiratorios: la retracción elástica del pulmón es responsable de la disminución de volumen. A medida que el volumen pulmonar disminuye, la P_{ALV} aumenta por encima de la P_B y se establece el flujo espiratorio. Durante la espiración, la P_{PL} es menos negativa de lo que sería si no existiera flujo aéreo, ya que la P_{ALV} es positiva con respecto a la P_B.

PROPIEDADES ESTATICAS DEL PULMON Y DEL TORAX

La discusión anterior ha ilustrado el hecho de que las fuerzas necesarias para efectuar la ventilación pulmonar deben: a) vencer las tendencias elásticas del sistema, y b) vencer la resistencia que se opone al flujo aéreo. En la sección que sigue vamos a analizar las propiedades elásticas del pulmón y del tórax.

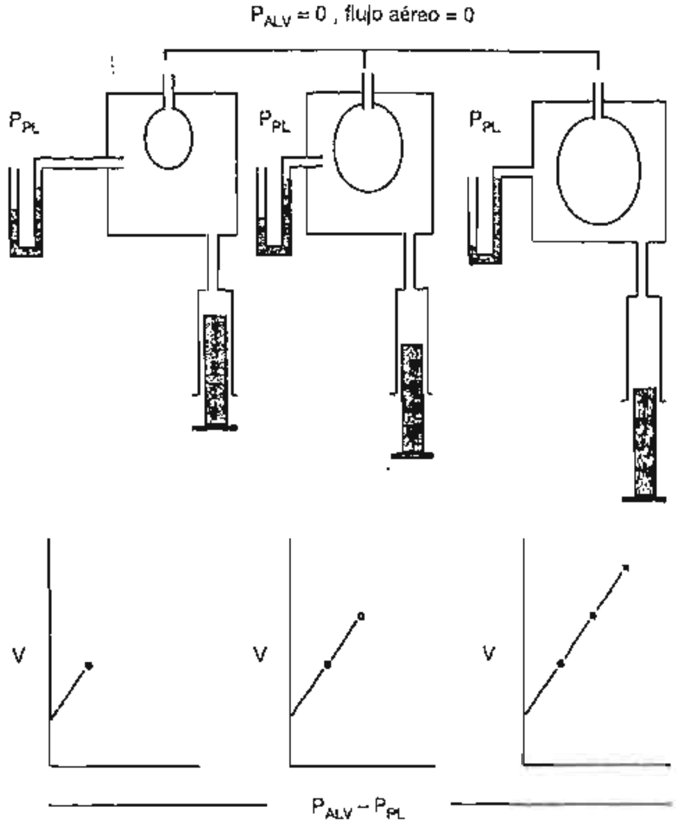


Fig. 32-10. Representación esquemática de la determinación de la distensibilidad pulmonar. El pulmón se puede comparar con un globo elástico contenido en una caja, el tórax, y conectado con el exterior por un tubo, las vías aéreas. La jeringa utilizada para disminuir la presión del aire que rodea al pulmón, P_{PL}, representa la acción de los músculos respiratorios que mediante su contracción aumentan el volumen del tórax y disminuyen la P_{PL} por debajo de la P_B. En este caso, el volumen de la caja permanece constante, pero la P_{PL} disminuye y distiende el globo cada vez que se retira el émbolo de la jeringa. Los valores de volumen y P_{PL} se deben medir una vez que el flujo aéreo ha cesado. En esa condición la $P_{ALV} = 0$, la P_{PL} es igual y de signo opuesto a la presión transpulmonar, P_{TP}, y el valor de la P_{PL} para cada volumen representa la presión necesaria para oponerse a la retracción elástica del pulmón.

Distensibilidad pulmonar

La retracción del pulmón es contrarrestada por la presión transpulmonar, P_{TP}; cuanto más aumenta el volumen pulmonar, mayor es la tendencia del pulmón a retraerse y mayor el valor de P_{TP} necesario para oponerse a esta tendencia y mantener un volumen dado. El valor de P_{TP} necesario para mantener cierto volumen pulmonar es un índice de la tendencia a la retracción elástica. En este sentido el pulmón se puede comparar a un globo elástico (fig. 32-10): para aumentar el volumen es necesario que la presión en el interior aumente con respecto a la presión en el exterior; el parámetro fundamental en este caso no es el valor absoluto de la presión en el interior o en el exterior del globo, sino la diferencia entre ambas, es decir, la presión transmural.

Las propiedades elásticas del pulmón se pueden analizar construyendo una curva presión-volumen. Las variables que se deben medir son el cambio del volumen pulmonar y la diferencia de presión entre el interior y el exterior del pulmón. El cambio del volumen pulmonar se determina midiendo el volumen inspirado o espirado por medio de un espirómetro. La presión en el interior del pulmón es la P_{ALV}, en el exterior es la P_{PL}, y la diferencia es la presión transpulmonar, P_{TP}. La P_{PL} se obtiene midiendo la presión que existe dentro de un pequeño globo inflado con líquido y colocado en el tercio medio del esófago. Como el objetivo es medir las propiedades elásticas del pulmón, la P_{PL} se debe medir cuando el flujo aéreo es cero; en este caso la P_{ALV} también es cero, y la P_{TP} es igual y de signo opuesto a la P_{PL}.

La figura 32-11 muestra una curva presión-volumen obtenida en un individuo con función pulmonar normal. El volumen es expresado como porcentaje de la capacidad pul-

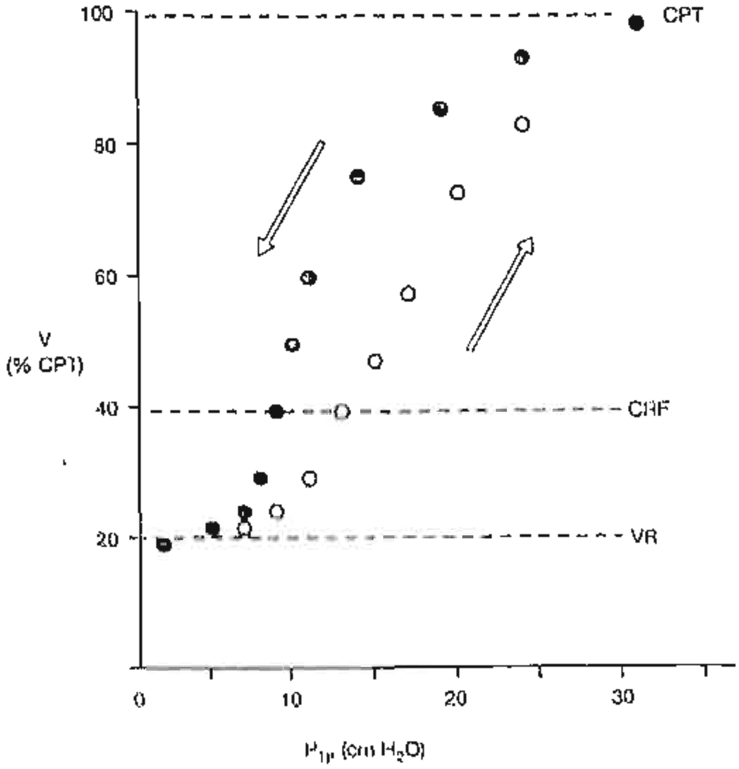


Fig. 32-11. Curvas presión-volumen de un sujeto en reposo. *Puntos vacíos,* inspiración; *puntos llenos,* espiración.

monar total (CPT) en función de la presión transpulmonar, $P_{ALV} - P_{PL}$. La curva representada por los círculos grises es la llamada curva espiratoria, y se obtiene de la siguiente manera: el sujeto inspira hasta la CPT y, después de una pequeña pausa para asegurar que no existe flujo aéreo, se determina el valor de la P_{PL}. El sujeto espira un volumen determinado de aire, y la P_{PL} se mide nuevamente cuando el flujo aéreo ha cesado. Este procedimiento se repite hasta que se alcanza el volumen residual. La curva simbolizada por los círculos blancos es la curva inspiratoria y representa los resultados obtenidos en el sentido opuesto, desde el VR hasta la CPT.

Las siguientes características de la curva presión-volumen del pulmón son importantes: 1. La curva obtenida al aumentar el volumen desde el VR hasta la CPT (curva inspiratoria) está desplazada hacia la derecha de la espiratoria, de manera que, para un volumen pulmonar determinado, la P_{TP} es mayor cuando la curva se construye desde el VR hacia la CPT. El fenómeno por el cual el valor de una variable depende de la dirección en la cual se produce el cambio de la variable se denomina histéresis y su mecanismo se discutirá en la sección siguiente. En general, la curva espiratoria es más reproducible que la inspiratoria y por esa razón se utiliza más frecuentemente. 2. La pendiente de la curva (el cambio de volumen producido por cada unidad de P_{TP}) es la distensibilidad pulmonar. La distensibilidad varía con el volumen del pulmón: a volúmenes cercanos a la CRF, es decir, el volumen pulmonar al final de la espiración en reposo, la distensibilidad es máxima. A volúmenes cercanos a la CPT, la distensibilidad disminuye y la presión necesaria para producir un cambio de volumen es mayor. 3. No importa cuán negativo sea el valor de P_{TP} o, en otras palabras, cuán positiva se hace la P_{PL}, el volumen pulmonar no disminuye a cero; en estas condiciones todavía permanece un volumen apreciable de aire dentro del pulmón, el volumen residual.

Factores que determinan la distensibilidad pulmonar. Dos mecanismos diferentes contribuyen a la distensibilidad del pulmón. Por un lado, el parénquima pulmonar posee fibras elásticas, compuestas de elastina y colágeno. La elastina es altamente distensible, mientras que el colágeno lo es menos. Independientemente de la distensibilidad intrínseca de las fibras individuales, la distensibilidad del parénquima pulmonar aumenta gracias a la estructura reticular en la cual las fibras están organizadas. Este es un efecto común a todas las estructuras reticulares: la distensibilidad de la red es siempre mayor que la de las fibras que la constituyen. El segundo mecanismo que determina la distensibilidad del pulmón es la existencia, a nivel de los alvéolos, de una interfase aire-líquido generada merced a que los alvéolos están revestidos de una capa muy fina de líquido en contacto inmediato con el aire alveolar. Las fuerzas de atracción entre las moléculas de un líquido son mucho mayores que aquellas presentes en los gases, en los cuales las distancias intermoleculares son mucho mayores. Por consiguiente, las fuerzas a que están sometidas las moléculas en la superficie del líquido son desiguales: las fuerzas que atraen a estas moléculas hacia el líquido son mayores que las fuerzas que las atraen hacia el gas. Esta diferencia hace que las moléculas de la superficie tiendan a retraerse y a adoptar la forma esférica, que es la que ofrece menor superficie para un volumen determinado. Esta tendencia a la retracción originada en la superficie de contacto entre el líquido y el gas es la tensión superficial. La magnitud de la tensión superficial —que se expresa en unidades de fuerza/longitud— depende de la naturaleza del líquido; en el plasma y en la mayoría de los líquidos fisiológicos la tensión superficial es de aproximadamente 50 dyn/cm.

Significado funcional de la tensión superficial. La tensión superficial se puede conceptualizar como la tendencia que hace que una burbuja de líquido tienda a retraerse. A medida que la burbuja disminuye de volumen, la presión en su interior aumenta, lo cual tiende a oponerse al colapso de la burbuja (fig. 32-12). El equilibrio de estas fuerzas opuestas es descrito por la ley de Laplace, que dice que:

$$\boxed{P = \frac{2\,TS}{r}} \qquad (2)$$

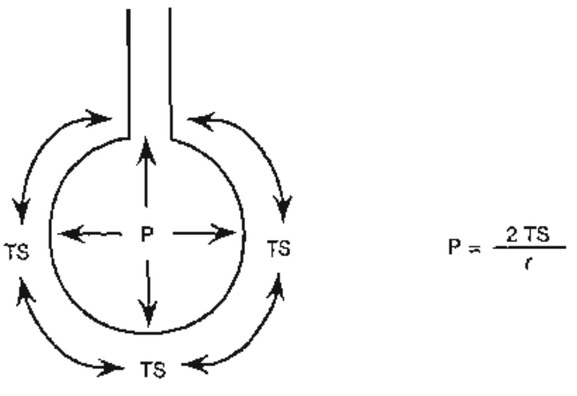


Fig. 32-12. Ley de Laplace. La presión necesaria para evitar la retracción de una burbuja de líquido es directamente proporcional a la tensión superficial del líquido e inversamente proporcional al radio de la burbuja.

donde P es la presión en dyn/cm^2, TS es la tensión superficial en dyn/cm y r es el radio en cm. La ley de Laplace indica que: 1) cuanto mayor es la tensión superficial del líquido que compone la burbuja, mayor es la presión que debe oponerse para mantener un volumen determinado; 2) la presión necesaria para contrarrestar el efecto de la tensión superficial y mantener un volumen determinado es mayor cuanto más pequeña es la burbuja.

El pulmón puede ser considerado como una colección de alvéolos interconectados, los cuales hasta cierto punto se comportan como burbujas de líquido ya que son afectados por los factores considerados en la ley de Laplace. Dos factores hacen que este sistema sea inestable. Primero, el volumen alveolar, y por consiguiente el radio, varía de un alvéolo a otro; como todos los alvéolos están interconectados, la presión tiende a equilibrarse a través de toda la población alveolar. Por consiguiente, si obedecen a la ley de Laplace, los alvéolos de menor tamaño, que necesitan una mayor presión para oponerse a la tensión superficial, tenderán al colapso, lo que hará que se inflen alvéolos de mayor diámetro, los cuales, en su caso, harán lo mismo con alvéolos aún mayores. Segundo, el volumen de cada alvéolo cambia durante la respiración; la tensión superficial generada a medida que el volumen alveolar disminuye puede sobrepasar la presión alveolar y producir el colapso de los alvéolos de menor tamaño cuando el volumen pulmonar se acerca al VR. Esto no ocurre en circunstancias normales porque la tensión superficial de la capa líquida que tapiza la superficie alveolar varía en relación directa con el tamaño del alvéolo: cuanto menor el radio, menor la tensión superficial. De esta manera, la ley de Laplace se cumple merced a que, al variar la tensión superficial en consonancia con el radio, la presión alveolar se mantiene relativamente uniforme a través de la población alveolar.

El agente tensioactivo. La variación de la tensión superficial en consonancia con el tamaño alveolar es el resultado de la presencia de un agente tensioactivo que actúa como un detergente, es decir, que disminuye la tensión superficial de la capa líquida que cubre el alvéolo. Sin embargo, la característica que distingue al agente tensioactivo pulmonar de otros detergentes es que su efecto varía en forma inversa al área en la cual se halla distribuido.

El agente tensioactivo, compuesto de dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), es producido en los neumocitos tipo II y segregado en la superficie alveolar. Su estructura molecular es altamente organizada: un extremo de la molécula está formado por dos cadenas de ácidos grasos (palmitoílo), las cuales están ancladas a una molécula de glicerol unida a un fosfato y a una molécula de colina. Las cadenas de ácido grasos, de alto peso molecular, son hidrofóbicas; el resto de la molécula es hidrofílica. Con esta configuración, las moléculas se orientan perpendicularmente a la superficie, con el extremo hidrofílico sumergido en la fase líquida y el extremo hidrofóbico sobresaliendo de la fase líquida, orientado hacia la fase gaseosa (fig. 32-13). Cuando el volumen alveolar aumenta, la superficie se expande y las moléculas se separan; esto disminuye la efectividad del agente tensioactivo y origina un aumento de la tensión superficial. A medida que la superficie se contrae, las moléculas se aproximan las unas a las otras y la tensión superficial disminuye. Cuando la superficie disminuye en forma acentuada, las moléculas de agente tensioactivo coalescen para formar micelas y su concentración disminuye. Esto puede explicar en parte la histéresis observada en las curvas presión-volumen. La curva inspiratoria comienza después de una espiración forzada cuando la concentración de moléculas de agente tensioactivo ha disminuido a causa de la formación de micelas y la tensión superficial aumenta. Esto se refleja en un aumento de la presión transpulmonar necesaria para distender el pulmón. Las moléculas de agente tensioactivo son repuestas rápidamente, en virtud del alto grado de recambio de esta sustancia.

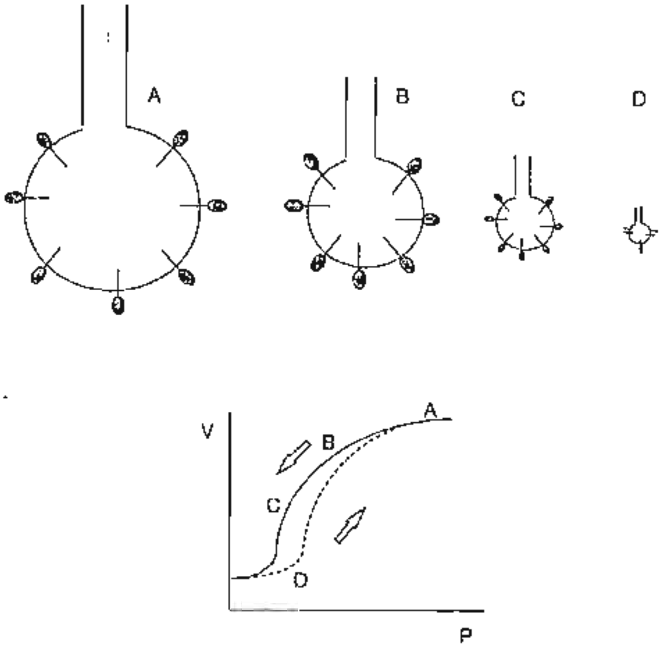
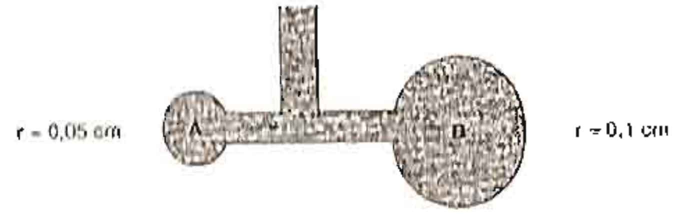


Fig. 32-13. Efecto de los cambios del volumen pulmonar sobre la concentración del agente tensioactivo en el alvéolo. A medida que el volumen pulmonar disminuye, las moléculas de agente tensioactivo se concentran y su efecto sobre la tensión superficial aumenta. A volúmenes bajos (*D*), las moléculas coalescen, su concentración efectiva disminuye y el efecto del agente tensioactivo en la tensión superficial es menor. Esto se refleja en una mayor presión transpulmonar necesaria para aumentar el volumen pulmonar (curva inspiratoria) después de una espiración forzada.

Efecto del agente tensioactivo en la función pulmonar. De la discusión precedente se desprende que el agente tensioactivo cumple una función cardinal en el proceso respiratorio. Las funciones específicas del agente tensioactivo son las siguientes: Primero, *disminuye la tensión superficial en la interfase aire-líquido del alvéolo.* Como la tensión superficial contribuye a la retracción elástica del pulmón, el agente tensioactivo aumenta en efecto la distensibilidad pulmonar. Usando valores promedio de volumen alveolar, se puede calcular que si la tensión superficial del alvéolo fuese igual a la del plasma, aproximadamente 50 dyn/cm, la presión transpulmonar necesaria para mantener el volumen pulmonar igual a la CRF sería cercana a los 30 cm H_2O, o sea, aproximadamente seis veces mayor que la que existe en el individuo normal. Si éste fuera el caso, la fuerza que los músculos respiratorios deberían desarrollar para oponerse a la retracción elástica del pulmón y el trabajo asociado con la ventilación serían mucho mayores que los normales. La segunda función del agente tensioactivo es la de *mantener la estabilidad alveolar* (fig. 32-14). Como el agente tensioactivo disminuye la tensión superficial a medida que el radio del alvéolo disminuye, la presión necesaria para mantener el volumen alveolar disminuye proporcionalmente. Esto tiene dos resultados: por un lado, previene el colapso alveolar cuando el volumen pulmonar se acerca al VR; segundo, para un volumen pulmonar determinado, evita que los alvéolos de radio menor se colapsen y distiendan a los alvéolos vecinos de mayor tamaño. La tercera consecuencia de la presencia del agente tensioactivo es el *mantenimimento del equilibrio de fluidos a través de la membrana capilar*. Ya se vio que en ausencia del agente tensioactivo la presión transpulmonar sería mucho más elevada (y la presión pleural mucho más negativa) que lo normal. Esto se traduciría en una presión negativa en el parénquima pulmonar que rodea a los capilares, con el consiguiente aumento de la presión de filtración que facilitaría la extravasación de fluido al espacio intersticial y eventualmente a los alvéolos pulmonares. De esto se desprende que las condiciones patológicas asociadas con una cantidad inadecuada de agente tensioactivo se caracterizan por *disminución de la distensibilidad pulmonar, atelectasia* (colapso de los alvéolos) y *edema pulmonar*.

Efecto de los cambios de la distensibilidad pulmonar. Las condiciones patológicas que alteran las características elásticas del parénquima pulmonar, así como los cambios en la tensión superficial a nivel del alvéolo, pueden acarrear cambios de la distensibilidad pulmonar. La figura 32-15 representa tres curvas presión-volumen: la curva central es la curva normal, mientras que la curva desplazada hacia la izquierda representa un *aumento de la distensibilidad pulmonar*. Esto ocurre típicamente en el enfisema pulmonar, una afección caracterizada por la destrucción del parénquima pulmonar que implica disminución del contenido de fibras elásticas, lo que lleva a una disminución de la retracción elástica del pulmón. En estas condiciones el pulmón es fácilmente distensible: pequeños cambios en la presión transpulmonar originan grandes cambios de volumen. La disminución de la retracción elástica se manifiesta por un volumen pulmonar elevado para una presión transpulmonar determinada, o, visto de otra manera, por una disminución de la presión transpulmonar (presión pleural menos negativa) que se necesita para mantener un volumen pulmonar determinado. Desde el punto de vista funcional, estos pacientes deben contraer los músculos accesorios para efectuar la espiración en reposo, ya que la retracción elástica se encuentra limitada. Esto incrementa la P_{PL} y tiende a comprimir las vías aéreas, de modo que aumenta la resistencia espiratoria. Para compensarlo, estos pacientes tienden a operar a volúmenes pulmonares más elevados que los normales.



Sin agente tensioactivo

$$\text{Presión A} = \frac{2 \times 50 \text{ dyn/cm}}{0{,}05 \text{ cm}} = 2.000 \text{ dyn/cm}^2$$

$$\text{Presión B} = \frac{2 \times 50 \text{ dyn/cm}}{0{,}1 \text{ cm}} = 1.000 \text{ dyn/cm}^2$$

Con agente tensioactivo

$$\text{Presión A} = \frac{2 \times 12.5 \text{ dyn/cm}}{0{,}05 \text{ cm}} = 500 \text{ dyn/cm}^2$$

$$\text{Presión B} = \frac{2 \times 25 \text{ dyn/cm}}{0{,}1 \text{ cm}} = 500 \text{ dyn/cm}^2$$

Fig. 32-14. Demostración del efecto del agente tensioactivo en la relación presión-volumen de dos alvéolos de diferente volumen.

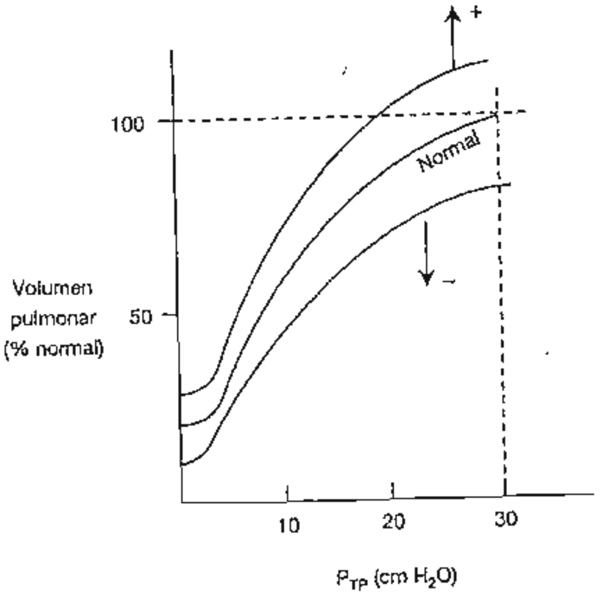


Fig. 32-15. Curvas presión-volumen que demuestran aumento (+) y disminución (−) de la distensibilidad pulmonar. El volumen es expresado en porcentaje de la capacidad pulmonar total (CPT) normal.

La curva a la derecha de la normal representa una *disminución de la distensibilidad pulmonar*. Esto puede ocurrir en enfermedades pulmonares caracterizadas por un aumento del número de fibras colágenas en el parénquima pulmonar (enfermedades pulmonares restrictivas) o cuando hay disminución del agente tensioactivo. En ambos casos la presión transpulmonar necesaria para efectuar un cambio del volumen pulmonar aumenta, lo que se refleja en menores volúmenes pulmonares para una presión dada. Estos pacientes tienen dificultad para expandir el pulmón y deben utilizar los músculos accesorios para efectuar la inspiración. La espiración, por otra parte, en general se realiza sin dificultad.

Propiedades elásticas del tórax

La distensibilidad del tórax no se puede medir directamente como se mide la distensibilidad del pulmón, pero se puede calcular de manera indirecta. Después de inspirar un volumen determinado de un espirómetro, el sujeto relaja sus músculos respiratorios y la vía aérea se ocluye por unos segundos. La presión en la vía aérea obtenida en esas condiciones *(presión de relajación)* es el resultado neto de la tendencia del pulmón a retraerse y la de la caja torácica a desplazarse en el sentido opuesto. La maniobra descrita anteriormente se repite a distintos volúmenes; el resultado se expresa gráficamente representando el volumen en función de la presión en la vía aérea. Esta curva (fig. 32-16, curva *a*) describe las propiedades elásticas del pulmón y del tórax en conjunto.

En la misma figura, *b* representa la curva presión-volumen del pulmón, independiente del tórax. Esta curva es igual que la representada en la figura 32-11; sin embargo, para que la presión en la vía aérea sea idéntica a la presión

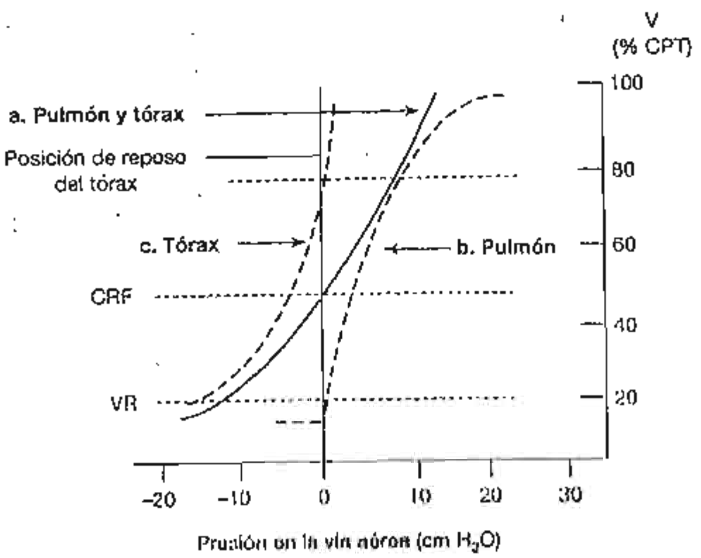


Fig. 32-16. Curvas conjuntas presión-volumen del pulmón y del tórax. El volumen es expresado en porcentaje de la capacidad pulmonar total (*CPT*). El sujeto inspira o espira hasta un volumen pulmonar determinado, relaja sus músculos respiratorios y la presión en la vía aérea se mide durante una breve oclusión (presión de relajación). Cuando el volumen pulmonar es igual a la CRF, la presión de relajación en el pulmón es igual, y de signo opuesto, a la del tórax; la presión de relajación de ambas estructuras combinadas es cero. Esto es el volumen de equilibrio, en el cual la tendencia del pulmón a retraerse es contrarrestada exactamente por la tendencia del tórax a expandirse. Para aumentar el volumen del sistema, se debe ejercer una presión que contrarreste la tendencia elástica del pulmón a disminuir su volumen; para disminuir el volumen del sistema, se debe generar una presión que contrarreste la tendencia del tórax a aumentar su volumen. Si no se ejerce presión sobre el sistema (presión de relajación = 0), el volumen del tórax se expande hasta alcanzar aproximadamente un 80% de la CPT; en las mismas condiciones, el volumen del pulmón disminuye por debajo del VR.

transpulmonar, la curva se debería haber construido en las siguientes condiciones: el tórax debería estar abierto de manera que la presión pleural sea igual a la atmosférica, el pulmón conectado a un respirador y distendido a varios volúmenes, la vía aérea ocluida a cada volumen y la presión determinada unos segundos después de la oclusión. En ambas figuras, la presión representada es idéntica a la presión transpulmonar; en este caso, la presión intrapulmonar es positiva (mayor que la atmosférica) y la presión extrapulmonar es igual a la atmosférica; en la figura 32-11, la presión intrapulmonar (P_{ALV}) es igual a la atmosférica y la presión extrapulmonar (P_{PL}) es menor que la atmosférica. En ambos casos, sin embargo, la diferencia intrapulmonar-extrapulmonar es la misma para cada volumen.

La curva *c* representa las propiedades elásticas del tórax aislado. Esta curva se obtiene sustrayendo la curva *b* de la curva *a*.

Cuando el volumen del sistema pulmón/tórax es igual a la CRF, la presión de relajación es cero: esto significa que la tendencia del pulmón a retraerse es equilibrada perfectamente por la tendencia del tórax a expandirse. Para aumentar el volumen del sistema pulmón/tórax por encima de la CRF, las fuerzas elásticas que tienden a disminuir el volumen pulmonar deben ser contrarrestadas; para disminuir el volumen por debajo de la CRF, es necesario oponerse a las fuerzas que tienden a expandir el volumen torácico. Para aumentar el volumen por encima de la CRF, la presión de relajación debe ser positiva: la presión en la vía aérea (y por consiguiente la presión dentro del pulmón) debe aumentar por encima de la atmosférica; cuanto mayor es el valor positivo de la presión de relajación, mayor es la tendencia del sistema a disminuir de volumen. En forma análoga, un valor negativo de presión de relajación indica que el volumen del sistema tiende a expandirse.

La tendencia del tórax a expandirse se mantiene desde el volumen residual hasta aproximadamente 75-85% de la capacidad pulmonar total; cuando se alcanza este volumen, la presión de relajación es igual a la atmosférica. Por otra parte, la tendencia del pulmón a contraerse se mantiene a lo largo de todo el rango de valores del volumen pulmonar; a la presión transpulmonar de cero, el volumen del pulmón es menor que el volumen residual.

PROPIEDADES DINAMICAS DEL PULMON

Resistencia al flujo aéreo

El aire fluye a lo largo de las vías aéreas en virtud de un gradiente de presión que se establece entre el alvéolo y la atmósfera: durante la inspiración la P_{ALV} cae por debajo de la P_B; el gradiente se invierte en la espiración ya que la P_{ALV} aumenta por encima de la P_B. La magnitud de la diferencia entre P_{ALV} y P_B depende de dos factores: el flujo aéreo y la resistencia que las vías aéreas oponen al flujo, de manera que:

$$\boxed{P_B - P_{ALV} = \dot{V} \times R} \qquad (3)$$

donde $\dot{V}$ es el flujo en l/seg y R la resistencia de las vías aéreas en cm $H_2O/(l.seg)$.

Los factores que gobiernan el flujo de aire a lo largo de tubos rígidos de radio constante son los mismos que gobiernan el flujo de líquidos en las mismas condiciones. Estos han sido descritos en detalle en el capítulo 25; en esta sección se discutirán solamente aquellas características que son peculiares del flujo en las vías aéreas.

Al igual que en el aparato circulatorio, la resistencia al flujo de aire depende de propiedades inherentes al medio circulante —la viscosidad y la densidad del aire— y de propiedades del sistema por el cual el medio circula, en este caso el radio y la longitud de las vías aéreas. De estos factores, la determinante principal de la resistencia a cada momento es el radio de las vías aéreas, no solo por las consideraciones geométricas descritas por la ley de Poiseuille, sino también porque el radio de las vías aéreas cambia continuamente, inclusive durante un ciclo respiratorio, mientras que los otros factores experimentan cambios relativamente pequeños durante el ciclo respiratorio normal.

En contraste con la circulación de la sangre, en circunstancias normales existe flujo turbulento en parte de las vías aéreas. Los factores que determinan si el flujo es laminar o turbulento están relacionados por el número de Reynolds (Re), que es un número sin dimensiones:

$$\boxed{Re = \frac{2\,rvd}{\eta}} \qquad (4)$$

donde *r* es el radio del conducto y *v*, *d* y η son la velocidad, densidad y viscosidad del medio circulante. De esta ecuación se desprende que la probabilidad de flujo turbulento aumenta a medida que el radio de las vías aéreas, la velocidad y la densidad del medio aumentan y a medida que la viscosidad del medio disminuye. Cuando el flujo tiene lugar en tubos rígidos y de radio uniforme, la transición entre flujo laminar y turbulento ocurre aproximadamente cuando Re es de un valor de 2.000. En las vías aéreas, en las cuales el radio varía y hay numerosas bifurcaciones, puede haber turbulencia a valores menores de Re. En general, el flujo turbulento puede ocurrir en reposo en las vías aéreas superiores (nariz, faringe, laringe y tráquea) y en las vías aéreas centrales de mayor tamaño, como los bronquios mayores; la probabilidad de turbulencia aumenta cuando la ventilación pulmonar se incrementa, por ejemplo, en el ejercicio, o cuando existen irregularidades en el radio de las vías aéreas.

La importancia fisiológica del flujo turbulento radica en que la diferencia de presión necesaria para establecer un flujo determinado es mayor cuando el flujo es turbulento que cuando es laminar. Por ejemplo, en condiciones de flujo laminar en un tubo de resistencia constante, el flujo se relaciona en forma directa con la diferencia de presión entre los extremos del tubo: si la diferencia de presión aumenta al doble, el flujo aumenta al doble. Si el flujo es turbulento, un aumento en la diferencia de presión al doble da lugar a un aumento de flujo de solamente 40%. Esto significa que cuando existe flujo turbulento, el trabajo desarrollado por los músculos respiratorios para obtener un valor dado de ventilación es mayor que cuando el flujo es laminar.

13

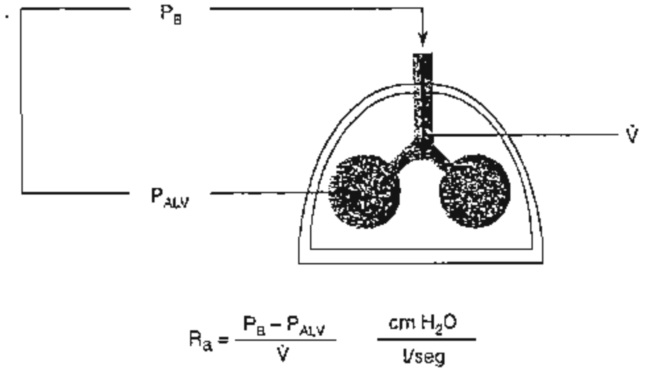
Determinación de la resistencia al flujo aéreo. La resistencia al flujo aéreo (R_a) se define como:

$$\boxed{R_a = \frac{\Delta P}{\dot{V}}} \qquad (5)$$

Para medir la resistencia es necesario conocer el valor de la presión en cada extremo del sistema y el flujo aéreo a través de él. Si el sistema en el cual queremos determinar la R_a es la vía aérea en su totalidad, desde la atmósfera hasta el alvéolo, la ecuación (5) se debe representar de la siguiente forma (fig. 32-17):

$$R_{total} = \frac{(P_B - P_{ALV})}{\dot{V}_{total}} \qquad (6)$$

En circunstancias normales, la resistencia que las vías aéreas oponen al flujo de aire es muy pequeña: aproximadamente 0,5 a 1,5 cm H_2O/(l.seg). Es decir que, en circunstancias normales, una diferencia entre la P_{ALV} y la P_B de aproximadamente 1 cm H_2O genera un flujo aéreo de *1 litro por segundo*. Esta resistencia es aproximadamete 1.500 a 2.000 veces menor que la resistencia periférica en la circulación sistémica.



$$R_a = \frac{P_B - P_{ALV}}{\dot{V}} \qquad \frac{\text{cm } H_2O}{\text{l/seg}}$$

Fig. 32-17. Factores que determinan la resistencia al flujo aéreo en el pulmón.

La resistencia al flujo aéreo a través de secciones determinadas del aparato respiratorio se puede medir directamente o se puede calcular a partir de las dimensiones estimadas de las distintas secciones. Como la superficie de sección combinada de las vías aéreas aumenta a medida que las vías se subdividen, en general la resistencia disminuye desde las vías aéreas centrales hacia la periferia. Las vías aéreas extratorácicas (nariz, faringe y laringe) contribuyen con un 50 a 75% de la resistencia total. Aproximadamente otro 15% corresponde a la tráquea y los grandes bronquios. Las vías aéreas menores, de aproximadamente 1 mm de radio o menos, son responsables de menos del 10% de la resistencia total al flujo aéreo.

Determinantes fisiológicos de la resistencia al flujo aéreo. Como se indicó anteriormente, la determinante más importante de la resistencia al flujo aéreo es el radio de las vías aéreas. Este es regulado por dos tipos de factores: aquellos que influyen en el tono del músculo liso de la pared bronquial y aquellos que influyen en la presión transmural, que es la diferencia de presión entre el interior y el exterior de las vías aéreas.

Regulación del tono del músculo liso bronquial. Las vías aéreas contienen dos capas de músculo liso desde la tráquea hasta los alvéolos: una capa circular, cuya contracción disminuye el radio, y una capa longitudinal, cuya contracción produce acortamiento de las vías aéreas. El tono del músculo bronquial es regulado por el sistema neurovegetativo, por mediadores peptidérgicos y por influencias químicas. La estimulación del nervio vago produce broncoconstricción, lo mismo que la administración de acetilcolina, histamina y varias aminas biogénicas (tromboxano, leucotrienos y sustancia P). La disminución de la presión parcial de CO_2 también produce broncoconstricción, mientras que su aumento produce relajación de la musculatura bronquial. Otros broncodilatadores incluyen el sistema simpático, los agonistas adrenérgicos β y la atropina.

Factores físicos que regulan el calibre de las vías aéreas. El principal factor que regula el calibre bronquial es el volumen pulmonar. A medida que el volumen pulmonar aumenta, el diámetro de las vías aéreas se incrementa y la resistencia disminuye; lo opuesto ocurre en la espiración. Esto determina que en las enfermedades pulmonares caracterizadas por un aumento de la R_a la mayor dificultad sea el aumento de la resistencia a la espiración. El efecto del volumen pulmonar sobre la R_a se debe a que las vías aéreas son distensibles y compresibles, y a que la presión transpulmonar (P_{TP}) cambia durante la inspiración y la espiración. La P_{TP} aumenta durante la inspiración, lo que tiende a distender las vías aéreas, y disminuye en la espiración, lo que tiende a comprimir las vías aéreas y aumentar la resistencia al flujo aéreo.

Una manera simple de estimar la R_a es midiendo la capacidad vital forzada (CVF). El individuo realiza una prueba de capacidad vital, es decir, inspira máximamente y espira hasta que el pulmón alcanza el volumen residual (fig. 32-18). La diferencia en el caso de la CVF es que la persona trata de espirar lo más rápidamente posible. Esta es una prueba muy simple y reproducible en una misma persona, y es quizá la prueba de función pulmonar más co-

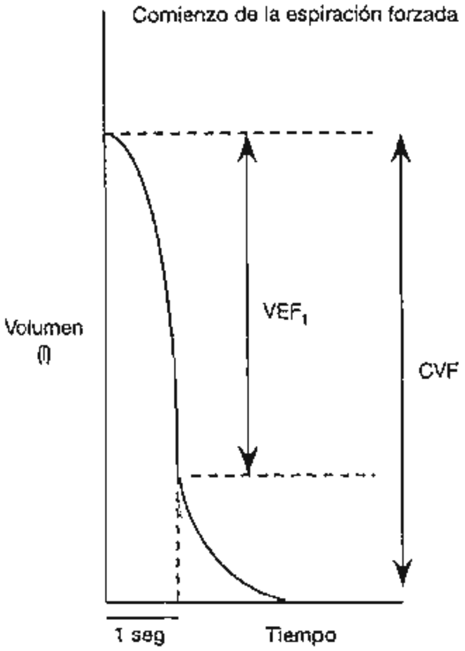


Fig. 32-18. Determinación de la capacidad vital forzada.

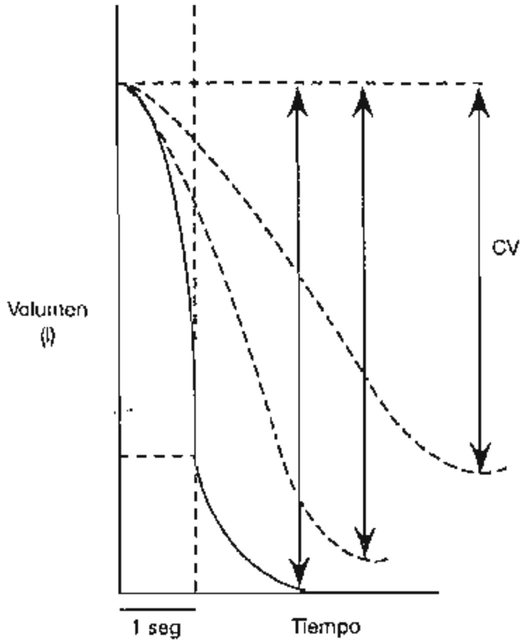


Fig. 32-19. Efecto del aumento de la resistencia aérea sobre la capacidad vital forzada. (*CVF*) Cuando la R_a aumenta, el máximo flujo aéreo que puede ser generado disminuye; por consiguiente, el volumen que se puede espirar en un tiempo determinado también disminuye. El esfuerzo espiratorio tiende a comprimir las vías aéreas y aumentar la resistencia. En el pulmón normal tiene lugar un aumento acentuado de la resistencia a volúmenes pulmonares bajos, cercanos al VR. Cuando la R_a es anormalmente elevada, la compresión de las vías aéreas comienza a volúmenes pulmonares altos y genera atrapamiento de gas y aumento del volumen residual.

múnmente empleada en la clínica. La pendiente de la curva volumen espiratorio/tiempo es el flujo espiratorio, y en el caso de la CVF representa el flujo máximo que el individuo puede alcanzar en ese momento. A pesar de que no constituye una determinación directa de la R_a, la CVF provee una aproximación de la resistencia, ya que el flujo espiratorio máximo está en relación inversa con la R_a; de manera que cuando la R_a es anormalmente alta, la CVF disminuye. Individuos jóvenes con función pulmonar normal pueden espirar entre el 70 y el 80% de la capacidad vital en el primer segundo de una maniobra de CVF. Este parámetro se denomina VEF$_1$.

En individuos con resistencia anormalmente elevada, el flujo aéreo que se puede generar durante una espiración máxima es limitado (fig. 32-19). En este caso la fracción de VEF$_1$ es menor que lo normal. La R_a puede aumentar en la bronquitis crónica, en la cual la hipertrofia de la mucosa bronquial y el aumento de la secreción de moco tienden a disminuir el radio de la vía aérea. La R_a también aumenta durante la contracción espasmódica del músculo liso bronquial, como puede ocurrir en un ataque de asma o en la anafilaxia. Otro mecanismo que puede originar elevación de la R_a es la destrucción de las fibras elásticas del parénquima pulmonar. Las fibras elásticas contribuyen a mantener las vías aéreas permeables, y su destrucción, como ocurre en el enfisema pulmonar, tiende a disminuir la superficie de sección y aumentar la resistencia. La bronquitis crónica, el asma y el enfisema pulmonar son las *enfermedades pulmonares obstructivas* más frecuentes, y tienen en común el aumento de la R_a.

La curva flujo-volumen. La curva obtenida en una prueba de CVF se puede analizar representando gráficamente el flujo instantáneo en cada momento de la espiración forzada en función del volumen de aire espirado: la curva flujo-volumen (fig. 32-20). Inmediatamente antes de comenzar la espiración, el volumen de aire espirado es naturalmente cero, y el volumen de aire contenido en el pulmón en ese momento es igual a la CPT. El flujo espiratorio máximo ocurre en los momentos iniciales de la espiración, cuando el volumen pulmonar es alto y la R_a es mínima. A medida que la espiración continúa y el volumen del pulmón se reduce, el flujo disminuye en proporción aproximadamente lineal con el volumen de aire espirado. Una vez que el paciente alcanza el VR y comienza la inspiración máxima, el flujo comienza a aumentar a medida que el pulmón aumenta de volumen. Eventualmente, el flujo inspiratorio alcanza un valor estable y permanece así por la mayor parte de la inspiración. Esto se debe a que el decremento de R_a ocasionado por el aumento de la superficie de sección de las vías aéreas que tiende a aumentar el flujo es contrarrestado por una disminución de la velocidad de acortamiento de los músculos accesorios de la inspiración, que tiende a reducir la velocidad con que el pulmón cambia de volumen. En general, los cambios en la fase espiratoria de la curva son los de mayor interés fisiopatológico.

La figura 32-21 muestra tres curvas flujo-volumen realizadas por el mismo individuo con diferentes grados de esfuerzo. En los tres casos el individuo inhala desde el VR hasta la CPT, y exhala desde la CPT hasta el VR; la diferencia entre las tres curvas se debe a que el esfuerzo es máximo en *a* (es decir, solamente la curva *a* representa una prueba de CVF), mientras que el esfuerzo es intermedio en *b* y menor aún en *c*. En consecuencia, el flujo máximo generado al principio de la inspiración es máximo en *a* y mínimo en *c*. Sin embargo, a medida que transcurre la espiración y el pulmón disminuye de volumen, las tres curvas tienden a convergir de manera que, para un volumen dado, el flujo es el mismo en los tres casos. Como el esfuerzo espiratorio es diferente en las tres curvas, esto significa que el flujo espiratorio es determinado por el volu-

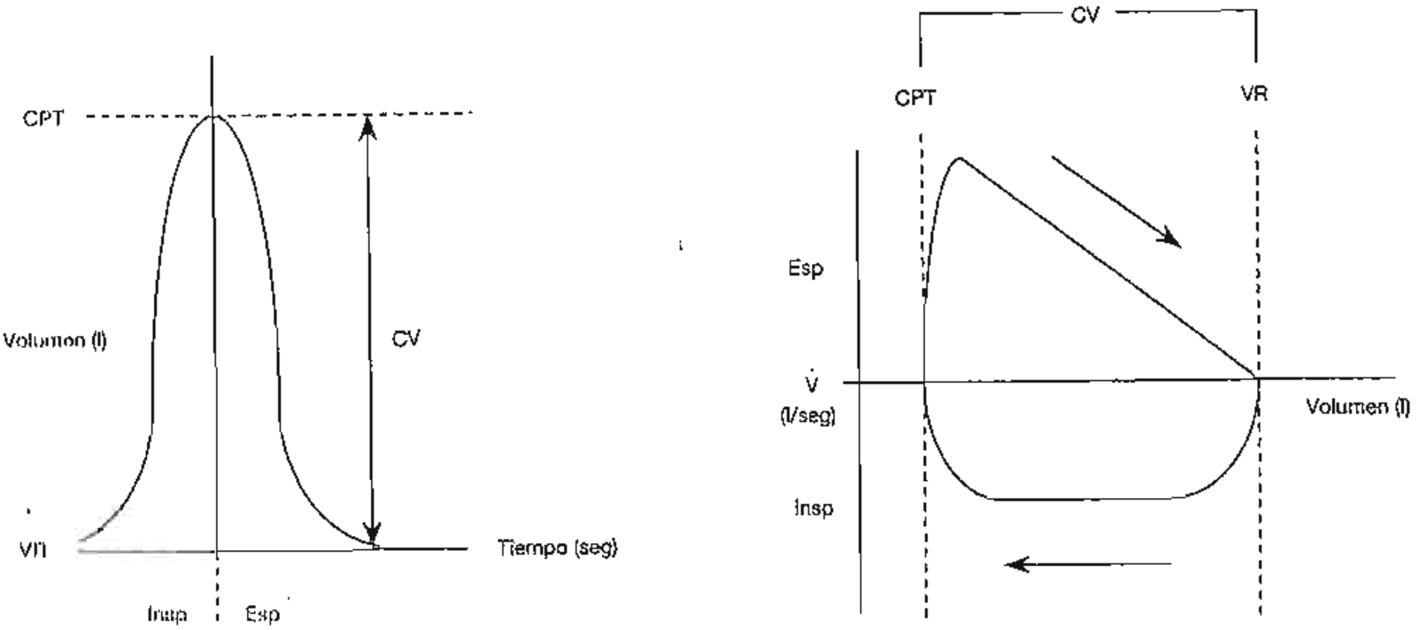


Fig. 32-20. Curva flujo-volumen. La curva de la izquierda ilustra una maniobra de capacidad vital en la cual el volumen inspirado y espirado se representa en función del tiempo. En la derecha, el flujo aéreo, es decir, el volumen de aire inspirado o espirado por unidad de tiempo, se representa en función del volumen de aire inspirado o espirado. Una deflexión positiva en el eje vertical representa flujo espiratorio; una deflexión negativa, flujo inspiratorio. En el eje horizontal, la espiración es representada por una deflexión de izquierda a derecha. Al final de la inspiración, inmediatamente antes de comenzar la espiración, el volumen de aire espirado es cero y el volumen de aire contenido en el pulmón equivale a la CPT. Al final de la espiración el volumen de aire contenido en el pulmón es el VR y el volumen de aire espirado es igual a la CV (CPT − VR = CV).

men pulmonar y es independiente del esfuerzo. De esta manera, la porción espiratoria de la curva flujo-volumen se puede dividir en dos secciones, una en la cual el flujo depende del esfuerzo (*D*) y otra en la cual el flujo es independiente del esfuerzo (*I*). El mecanismo responsable de este fenómeno es la compresión de las vías aéreas que se produce a raíz de los cambios en la presión transmural que tienen lugar a medida que el volumen pulmonar disminuye. Si la presión pleural se mide durante la espiración forzada, se pueden obtener las curvas isovolumétricas flujo-presión ilustradas en la figura. Cuando el volumen pulmonar es alto, un aumento de la presión pleural, obtenido incrementando el esfuerzo espiratorio, acarrea un aumento concomitante del flujo aéreo. A medida que el volumen pulmonar disminuye, el ascenso de la presión pleural no se acompaña de cambios en el flujo espiratorio. Durante la

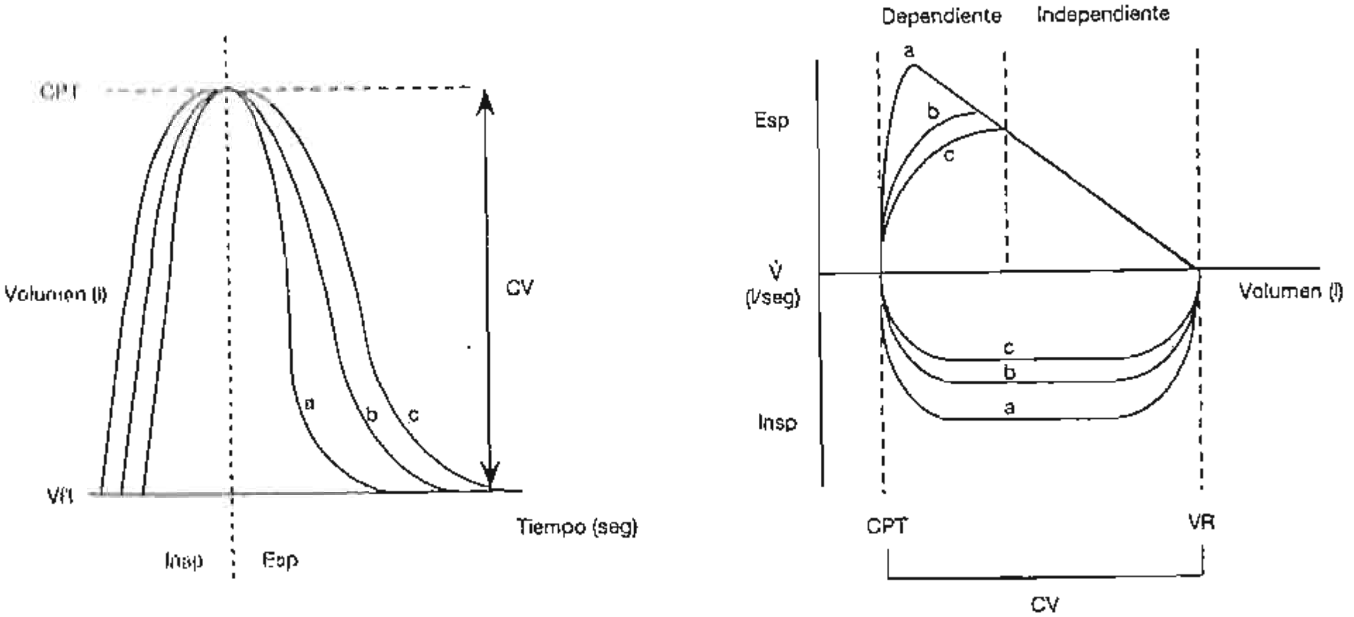


Fig. 32-21. Curvas volumen-tiempo y flujo-volumen. Las tres curvas representan maniobras de capacidad vital efectuadas por una misma persona con distintos grados de esfuerzo. La curva *a* representa el esfuerzo máximo, *b* y *c* representan esfuerzos menores. Al comienzo de la espiración, cuando el volumen pulmonar es cercano a la CPT, el flujo es mayor cuanto mayor es el esfuerzo: flujo *a* > *b* > *c*. A medida que la espiración continúa y el volumen pulmonar disminuye (el volumen de aire espirado aumenta), las tres curvas se unen. A partir de este volumen, el flujo es el mismo para cada volumen pulmonar, no importa cuál sea el esfuerzo espiratorio.

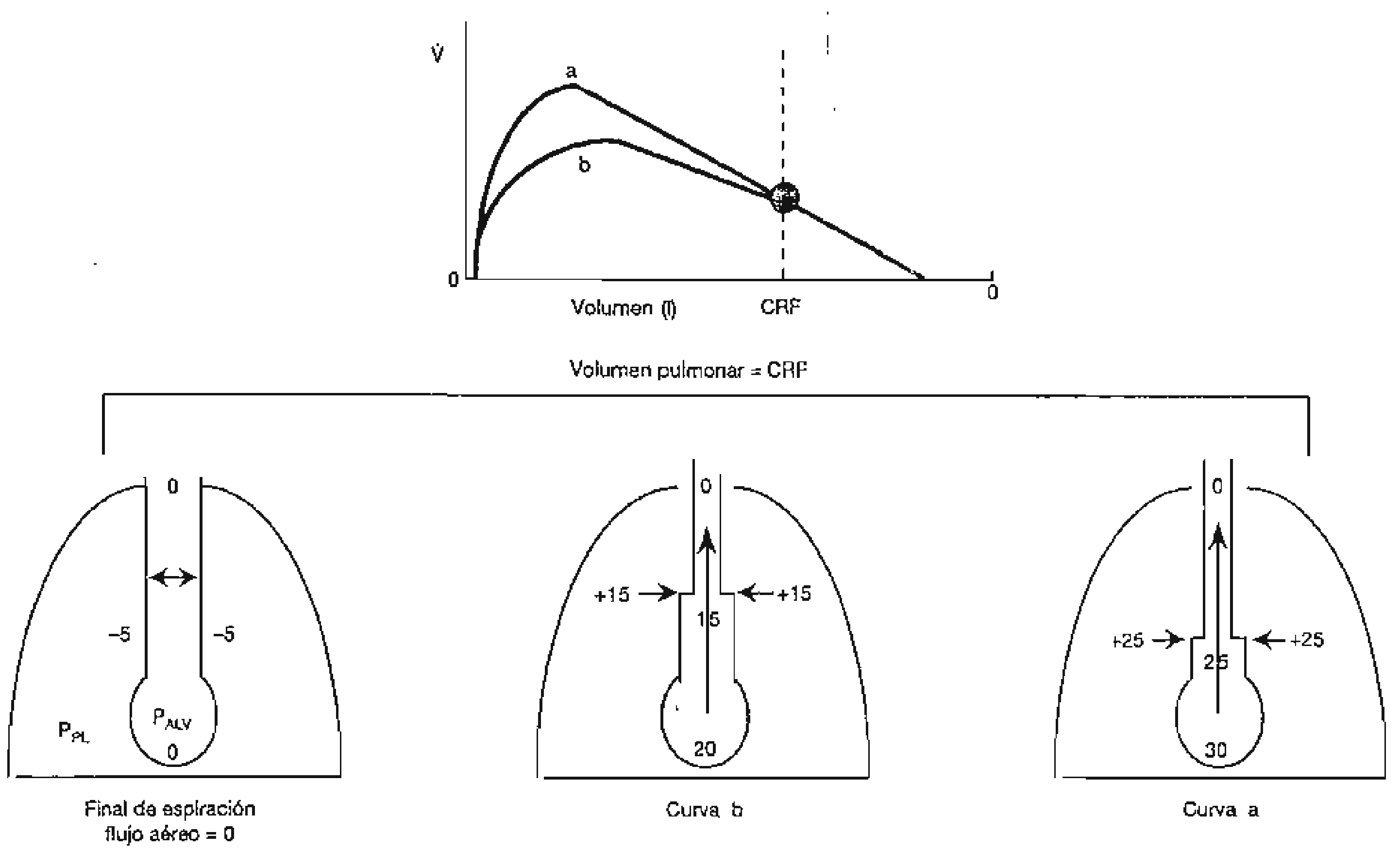


Fig. 32-22. Compresión de las vías aéreas durante la espiración forzada. El gráfico superior muestra dos curvas volumen-flujo efectuadas por un mismo individuo. En *a*, el esfuerzo espiratorio es mayor que en *b*. La parte inferior de la figura muestra los valores de presión existentes fuera y dentro de las vías aéreas cuando el pulmón alcanza un volumen igual a la CRF en tres condiciones diferentes: cuando no hay flujo aéreo (*izquierda*), durante una espiración con esfuerzo moderado (*centro*) y durante una espiración con esfuerzo máximo (*derecha*). Este esquema es idealizado ya que la presión existente fuera de las vías aéreas se presume igual a la P_{PL} y no se han considerado las diferencias regionales de P_{PL}. Como en las tres condiciones el volumen pulmonar es el mismo, la presión transpulmonar debe ser también la misma, en este caso 5 cm H_2O. Durante la espiración, la presión dentro de las vías aéreas debe caer desde su valor máximo en el alvéolo hasta su valor mínimo en la atmósfera. Esto significa que, en algún punto, la presión fuera de las vías aéreas excederá la presión dentro de ellas: como las vías aéreas son compresibles, su superficie de sección disminuirá desde este punto hasta la apertura de las vías aéreas. Por consiguiente, mientras que el aumento de esfuerzo tiende a aumentar el flujo, ya que el gradiente P_{ALV}-P_B aumenta, la disminución de la superficie de sección producida por la compresión de las vías aéreas tiende a incrementar la resistencia y disminuir el flujo espiratorio. La arquitectura pulmonar es tal que el efecto del aumento del esfuerzo espiratorio es contrarrestado exactamente por el aumento de la resistencia producido por la compresión de las vías aéreas, de manera que, para cada volumen pulmonar, el flujo es independiente del esfuerzo.

inspiración hay una relación aproximadamente directa entre la P_{PL} y el flujo aéreo, y la pendiente es mayor cuanto mayor es el volumen.

La relación entre las presiones a lo largo de la vía aérea y la presión en el medio que rodea a ésta son esquematizadas, para un volumen pulmonar fijo, en la figura 32-22. Para simplificar, la presión que rodea a las vías aéreas se considera igual a la P_{PL}. Cuando no hay flujo aéreo, la presión en la vía aérea, desde la tráquea hasta el alvéolo, es igual a la P_B. Como la P_{PL} es de −5 cm H_2O, la presión transmural a lo largo de la vía aérea es igual a 5 cm H_2O; esta es la presión necesaria para mantener el volumen pulmonar que existe en ese momento, y también determina la superficie de sección de las vías aéreas para ese volumen pulmonar. Supongamos que el sujeto efectúa dos maniobras consecutivas de capacidad vital; en *a* el esfuerzo espiratorio es máximo, mientras que en *b* el esfuerzo es menor. El mayor esfuerzo (*a*) da lugar a valores más altos de P_{PL} y de P_{ALV}, y, por consiguiente, mayor gradiente P_{ALV}-P_B, lo cual tiende a aumentar el flujo espiratorio. Como la presión interna debe caer a cero al final de la vía, en algún punto de la vía aérea la presión externa debe ser mayor que la presión en el interior, es decir, la presión transmural ha de ser negativa. La presión transmural negativa determina compresión de las vías aéreas y aumento de la R_a. De manera que, por un lado, el aumento del esfuerzo espiratorio tiende a aumentar la P_{ALV}, y por consiguiente el flujo aéreo, mientras que por el otro la disminución de la presión transmural tiene el efecto opuesto, es decir, tiende a aumentar la R_a y a limitar el flujo espiratorio. La arquitectura de las vías aéreas es tal que, para un volumen pulmonar determinado, estas dos tendencias opuestas se cancelan, de manera que el flujo espiratorio es constante para un volumen pulmonar determinado, e independiente del esfuerzo.

A partir de maniobras sucesivas de capacidad vital a distintos niveles de esfuerzo, es posible construir curvas flujo-P_{PL} a volúmenes pulmonares constantes (fig. 32-23). La P_{PL} es una medida de la magnitud del esfuerzo inspiratorio o espiratorio. A volúmenes cercanos a la CPT, los cambios de la P_{PL} se acompañan de cambios proporcionales del flujo aéreo. A medida que el volumen pulmonar disminuye, la relación entre P_{PL} y flujo se mantiene durante la inspiración; sin embargo, durante la espiración, los aumentos de la P_{PL} no se traducen en cambios de flujo.

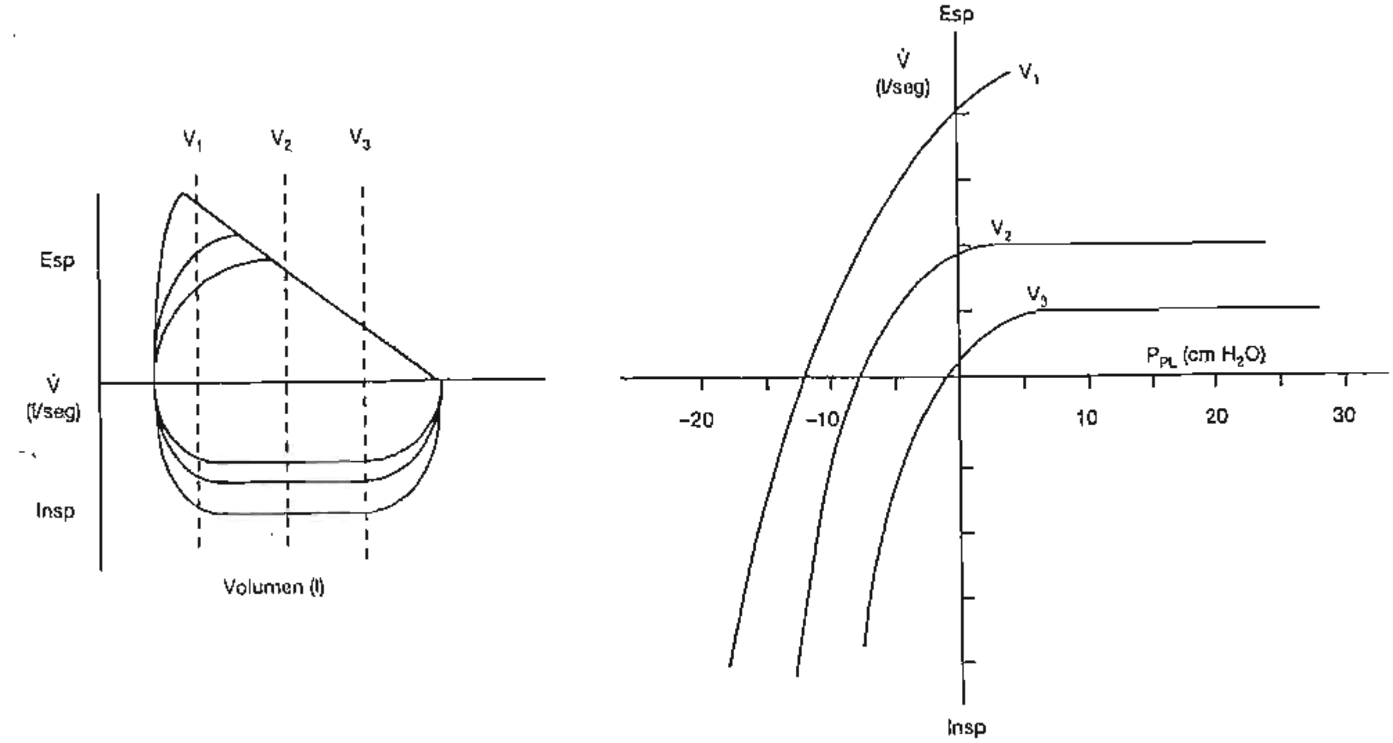


Fig. 32-23. Curvas isovolumétricas flujo-presión. La relación entre el flujo aéreo y el esfuerzo inspiratorio o espiratorio se puede estudiar midiendo la P_{PL} durante la curva flujo-volumen. La P_{PL} es una indicación del esfuerzo inspiratorio o espiratorio: cuanto mayor el esfuerzo espiratorio, más positivo será el valor de P_{PL}; lo opuesto ocurre en la inspiración. Si se seleccionan los valores de flujo y P_{PL} obtenidos a un volumen determinado en diferentes curvas efectuadas a distintos niveles de esfuerzo, es posible construir curvas isovolumétricas flujo-P_{PL} como las representadas en la figura. V_1 es un volumen pulmonar cercano a CPT; V_2 es intermedio, y V_3 es cercano a VR. Cuando el volumen pulmonar es elevado (V_1), el flujo es mayor cuanto mayor es el esfuerzo (P_{PL}). A volúmenes pulmonares menores (V_2 y V_3), el flujo espiratorio permanece constante a pesar del aumento de la P_{PL}. Cuanto menor es el volumen (V_3 frente a V_2), menor es el flujo para un valor determinado de P_{PL}.

El trabajo respiratorio

(14)

Para que el pulmón y el tórax cambien de volumen, es necesario desarrollar trabajo. El trabajo respiratorio se puede analizar representando gráficamente el volumen de aire corriente en función de la presión pleural (fig. 32-24, panel inferior). El punto *a* representa el valor de P_{PL} y volumen pulmonar observados al final de la espiración en reposo; el punto *c* representa el final de la inspiración en reposo. Por consiguiente, la pendiente de la línea *a-c* representa la distensibilidad pulmonar, ya que la pendiente *a-c* es igual al cociente entre el cambio de volumen y el cambio de P_{PL}. (Como tanto en *a* como en *c* el flujo aéreo es cero, la P_{ALV} es también cero y la P_{PL} es igual y de signo opuesto a la P_{TP}.) El producto P × V = trabajo, de manera que, en la figura, el área *oabcd* es el trabajo efectuado durante un ciclo respiratorio en reposo. Este trabajo se puede separar en dos componentes: el trapezoide *oaecd* representa el trabajo necesario para contrarrestar la retracción elástica del pulmón. El área *abcea* es el trabajo adicional que es necesario efectuar para producir flujo aéreo y vencer la resistencia de las vías aéreas. Durante la inspiración, la curva PV sigue la dirección *a-b-c*, y la P_{PL} disminuye con respecto a la presión atmosférica; el aumento de la diferencia entre P_{PL} y P_B se debe a que: 1) el pulmón aumenta de volumen (es decir, la tendencia a la retracción aumenta) y 2) el flujo aéreo se establece. La superficie *aecb* es el trabajo relacionado con el flujo aéreo inspiratorio: si la persona inspirase el mismo volumen en menos tiempo (es decir, si aumentase el flujo aéreo), la superficie *aecb* se incrementaría de manera que el punto *b* se distanciaría del punto *e*. Este aumento del área representaría el trabajo adicional que implica el aumento del flujo inspiratorio.

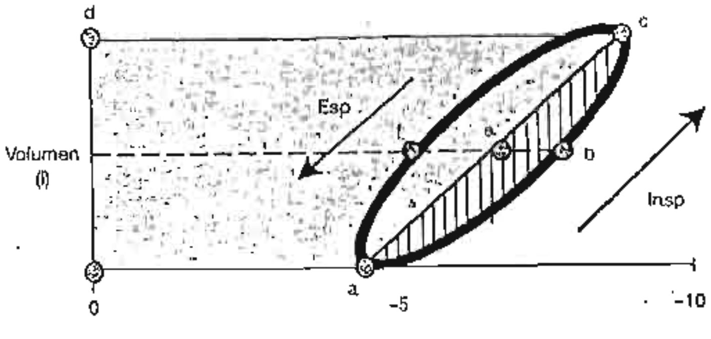


Fig. 32-24. Trabajo respiratorio. La curva presión-volumen muestra el trabajo necesario para vencer la retracción elástica del pulmón (área *oaecd*) y para vencer la resistencia al flujo aéreo inspiratorio (área *abcea*). La espiración en reposo se realiza gracias a la liberación de energía elástica almacenada durante la inspiración (área *aecfa*).

El área *aecfa* es el trabajo espiratorio, y está incluida en el trapezoide *oaedc*. Esto significa que, en condiciones de reposo, el trabajo espiratorio se efectúa merced a la liberación de la energía elástica que fue almacenada durante la inspiración. Cuando la espiración es forzada, el área *aecfa* aumenta y puede sobrepasar el trapezoide *oacd*, ya que la P_{PL} se hace positiva con respecto a la presión atmosférica.

33

Ventilación, intercambio gaseoso y difusión de gases en el pulmón

Norberto C. González

www.el12cirujano.blogspot.com

El aire inspirado fluye a lo largo de las vías aéreas y finalmente entra en los alvéolos pulmonares, donde se lleva a cabo el intercambio de O_2 y CO_2 entre el aire alveolar y la sangre capilar. Como ya se indicó, la estructura del pulmón es admirablemente adecuada para este intercambio. En un adulto joven,[1] el volumen minuto respiratorio en reposo (el volumen de aire inspirado y espirado en un minuto) es de aproximadamente 6 litros, ya que el volumen de aire corriente en cada ciclo es de alrededor de 0,5 l y la frecuencia respiratoria de 12 ciclos/min. De este volumen, aproximadamente 4 l llegan cada minuto a la zona de intercambio gaseoso y renuevan los 2,5 l de aire contenido en el pulmón; el resto del aire inspirado permanece en las vías aéreas y no participa en el intercambio gaseoso. Cada minuto, aproximadamente 5-6 l de sangre —la totalidad del volumen minuto cardíaco— circulan por los capilares pulmonares. El lecho capilar pulmonar se puede considerar como una capa de gran superficie y pequeño volumen. El tiempo que la sangre permanece en el lecho capilar es muy breve: aproximadamente ¾ de segundo. Aunque parece limitado, este tiempo es aproximadamente el triple del necesario para obtener una equilibración efectiva de los gases entre la sangre capilar y el aire alveolar. Cuando las necesidades metabólicas lo requieren, como por ejemplo durante el ejercicio, la ventilación pulmonar y el volumen minuto cardíaco pueden aumentar hasta 5 a 6 veces por encima del valor de reposo; sin embargo, en circunstancias normales, el intercambio gaseoso se mantiene con eficacia: el lecho capilar aumenta su volumen debido al reclutamiento de capilares que en reposo tienen flujo mínimo; esto eleva el área disponible para la difusión alveolocapilar. Además, la gran reserva en el tiempo de tránsito del lecho capilar que existe en el pulmón normal contribuye a que el intercambio gaseoso se realice normalmente.

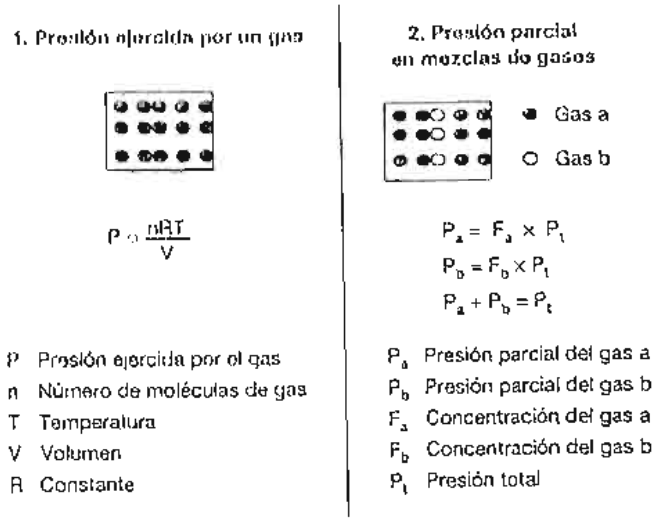

1. Presión ejercida por un gas
$P = \frac{nRT}{V}$
P Presión ejercida por el gas
n Número de moléculas de gas
T Temperatura
V Volumen
R Constante
2. Presión parcial en mezclas de gases
● Gas a
○ Gas b
$P_a = F_a \times P_t$
$P_b = F_b \times P_t$
$P_a + P_b = P_t$
P_a Presión parcial del gas a
P_b Presión parcial del gas b
F_a Concentración del gas a
F_b Concentración del gas b
P_t Presión total

Fig. 33-1. Presión parcial de gases en mezclas gaseosas.

CONCEPTOS FISICOS ELEMENTALES

Antes de continuar con el análisis de los mecanismos de intercambio gaseoso, es pertinente recordar algunas nociones físicas elementales.

Presión parcial. Un gas contenido en un recipiente desarrolla presión contra las paredes de éste, debido al continuo movimiento y choque entre sus moléculas. La presión desarrollada por el gas es una función directa de la masa[2] (es decir, el número de moléculas de gas contenido en el recipiente) y de la temperatura del gas, y es inversamente proporcional al volumen del recipiente (fig. 33-1). Si el recipiente contiene una mezcla de diferentes gases, cada uno de ellos contribuye a la presión total ejercida por la mezcla. La contribución de un gas determinado a la presión total, la *presión parcial* del gas, es proporcional a su concentración en la mezcla, es decir, a la proporción entre el número de moléculas del gas en particular y el número total de moléculas de gas contenidas en el recipiente.

La atmósfera en la cual vivimos se puede considerar como un recipiente que contiene una mezcla de gases, ya que está compuesta de 20,93% de O_2, 0,03% de CO_2, 78,9% de N_2 y el resto son gases raros como argón, xenón, etc. En la práctica supondremos que el aire está compuesto únicamente de O_2 (21%) y N_2 (79%). Al nivel del mar, la atmósfera ejerce una presión promedio de 760 mm Hg; las presiones parciales de O_2 y N_2 en el aire son iguales al producto de sus concentraciones multiplicadas por la presión barométrica (fig. 33-1).

---

[1] Los volúmenes y flujos utilizados como ejemplo corresponden a aquellos observados en hombres jóvenes y sanos de 70 kg de peso y 170 cm de altura. Los valores mencionados varían con el tamaño corporal, el género y la edad, y, en un mismo individuo, con la actividad metabólica. Otras condiciones como cambios ambientales, enfermedad, etc., también influyen en los valores citados.

[2] Una unidad de masa de diferentes gases ocupa el mismo volumen cuando la presión y la temperatura son iguales. Un mol de cualquier gas ocupa 22,4 l en condiciones STPD (presión: 760 mm Hg, temperatura 0°K, seco, es decir, sin contener vapor de agua). Usando este principio, la masa de diferentes gases se puede expresar en unidades de volumen STPD. Cuando decimos que el consumo de O_2 es de 250 ml/min, estamos diciendo que la masa de oxígeno consumida en un minuto ocuparía un volumen de 250 ml en condiciones STPD. Este volumen corresponde a 250 ml/22,4 (ml.mmol) = 11,2 mmol.

La concentración de gases en mezclas gaseosas suele expresarse en términos de gas seco. El aire que respiramos normalmente contiene una cantidad variable de vapor de agua —la humedad ambiente—, la cual varía con el clima del momento. Sin embargo, independientemente de la humedad ambiente, el aire inspirado se satura con vapor de agua a medida que fluye en las vías aéreas. El vapor de agua no obedece a las leyes generales de los gases ya que su presión parcial (P_{H_2O}) es función única de la temperatura y no es afectada por la presión total. Por ejemplo, cuando la presión total aumenta a temperatura constante, el agua cambia del estado gaseoso al líquido, de manera que *n*, la concentración de moléculas de vapor de agua, disminuye en forma proporcional al aumento de la presión total y la P_{H_2O} se mantiene constante. A la temperatura de 37°C, la P_{H_2O} es de 47 mm Hg. Para calcular las presiones parciales de gases en el organismo se acostumbra expresar las concentraciones en términos de gas seco y sustraer la P_{H_2O} de la presión total. De esta manera, la P_{O_2} del aire inspirado (P_{IO_2}), una vez que el aire se ha saturado con vapor de agua, es:

$$P_{IO_2} = (P_B - P_{H_2O}) \times F_{IO_2} \qquad (1)$$

donde F_{IO_2} es la fracción de O_2 contenido en el aire inspirado.

A nivel del mar, si la temperatura corporal es de 37°C, la P_{O_2} del aire inspirado es:

$$P_{IO_2} = (760 - 47) \times 0.21 = 150 \text{ mm Hg}$$

Es evidente que la presión parcial de un gas se puede alterar por medio de cambios en la concentración de O_2 o cambios en la presión barométrica. Por ejemplo, la P_{O_2} del aire disminuye a medida que ascendemos por sobre el nivel del mar, ya que, aunque la concentración de O_2 en la atmósfera no cambia, la presión barométrica disminuye con la altura. Por otra parte, la P_{O_2} del aire inspirado se puede alterar si variamos la concentración de O_2, manteniendo la presión total constante. Este es un procedimiento utilizado frecuentemente en pacientes con enfermedades pulmonares o cardíacas.

Presión parcial de gases en líquidos. Cuando un gas se pone en contacto con un líquido, las moléculas de gas se mueven continuamente entre el gas y el líquido. La figura 33-2 representa una situación análoga a la existente en el pulmón, en el cual las moléculas de gas que pasan de la fase gaseosa a la líquida son reemplazadas por moléculas del medio ambiente suministradas por la ventilación, de manera que la composición de la fase gaseosa no se altera. Con el tiempo, el número de moléculas de gas que entra en la fase líquida por unidad de tiempo es igual al número que fluye en la dirección opuesta; en esas condiciones, decimos que el gas está en equilibrio con el líquido y que las presiones parciales de los diferentes gases en la fase gaseosa son iguales a las presiones parciales de los mismos gases en la fase líquida. La presión parcial de un gas en un líquido se puede considerar como la tendencia de las moléculas de ese gas en particular a escapar del líquido; cuanto mayor es la presión parcial del gas en la fase líquida, mayor es su tendencia a escapar del líquido y a entrar en la fase gaseosa. Para evitar el escape, la presión parcial del gas en el líquido debe ser contrarrestada por una presión igual en la fase gaseosa; en estas condiciones se establece un equilibrio entre ambas fases ya que el flujo de moléculas de gas es el mismo en ambas direcciones.

Las moléculas de gas que no se combinan químicamente con sustancias contenidas en el líquido se consideran *disueltas* en el líquido. La concentración de gas disuelto en un líquido (C_{gas}) depende de dos factores: la presión parcial del gas (P_{gas}) y la solubilidad del gas en el líquido (S_{gas}), de manera que:

$$C_{gas} = P_{gas} \times S_{gas} \qquad (2)$$

La concentración de gas disuelto se expresa comúnmente en ml STPD/dl o en mmol/l. Por consiguiente, las unidades del coeficiente de solubilidad son ml STPD/(dl.mm Hg) o mmol/(l.mm Hg).

El coeficiente de solubilidad depende de la naturaleza del gas y del líquido; por ejemplo, el CO_2 es mucho más soluble que el N_2 en líquidos fisiológicos, de manera que —como veremos más adelante— aunque la P_{N_2} en la sangre es varias veces mayor que la P_{CO_2}, la concentración de CO_2 disuelto en la sangre es mayor que la de N_2. La solubilidad del O_2 es intermedia entre las del CO_2 y el N_2.

Algunos gases, aparte de ser de disueltos, se pueden combinar químicamente con sustancias contenidas en el líquido. Por ejemplo, la mayor parte del O_2 contenido en la sangre se encuentra combinado con la hemoglobina; el CO_2 se puede combinar con proteínas o convertirse en HCO_3^-. La concentración de gas combinada en forma química depende de la presión parcial del gas, aunque, en general, esta relación no es lineal. Por otra parte, la concentración de gas combinado en un líquido generalmente tiene un límite má-

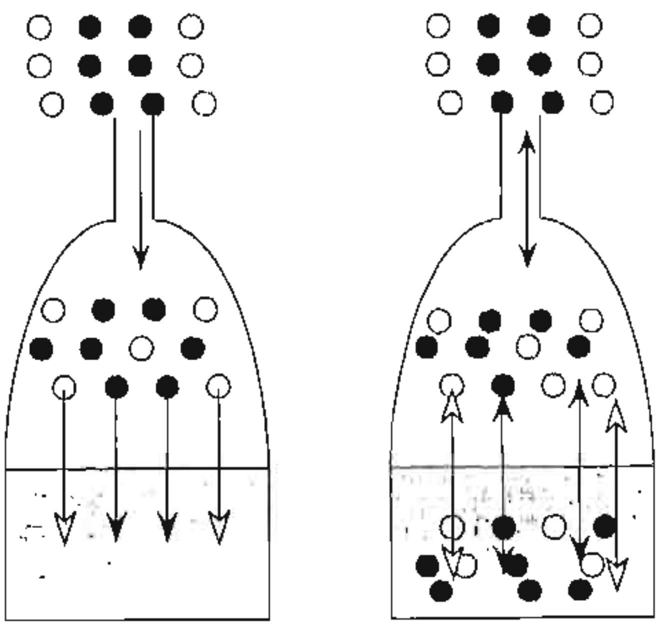


Fig. 33-2. Interacción de gases y líquidos. Cuando una mezcla gaseosa se pone en contacto con un líquido, las moléculas de gas terminan distribuyéndose entre ambas fases. Se dice que un gas determinado está en equilibrio con un líquido cuando el número de moléculas de gas que entra en la fase líquida es igual al número que entra en la fase gaseosa por unidad de tiempo. En esta condición de equilibrio, la presión parcial del gas en la fase líquida es igual a la presión parcial del mismo gas en la fase gaseosa.

P alveolar

P del lecho capilar

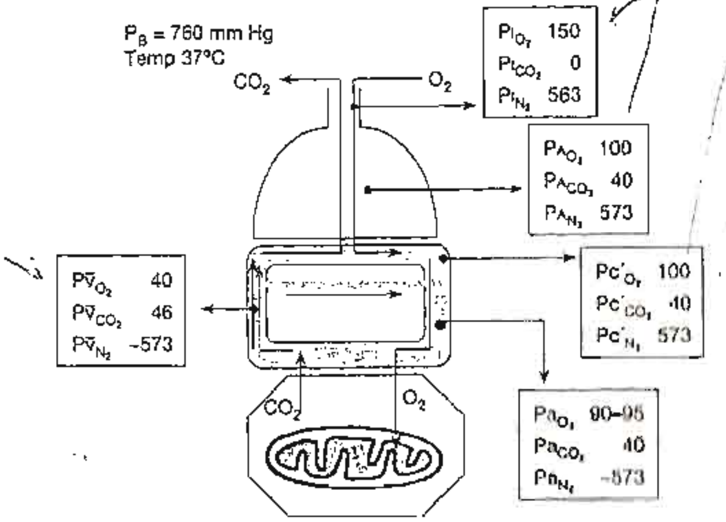


Fig. 33-3. Presiones parciales (mm Hg) de gases en el sistema respiratorio. Valores normales observados en reposo a nivel del mar.

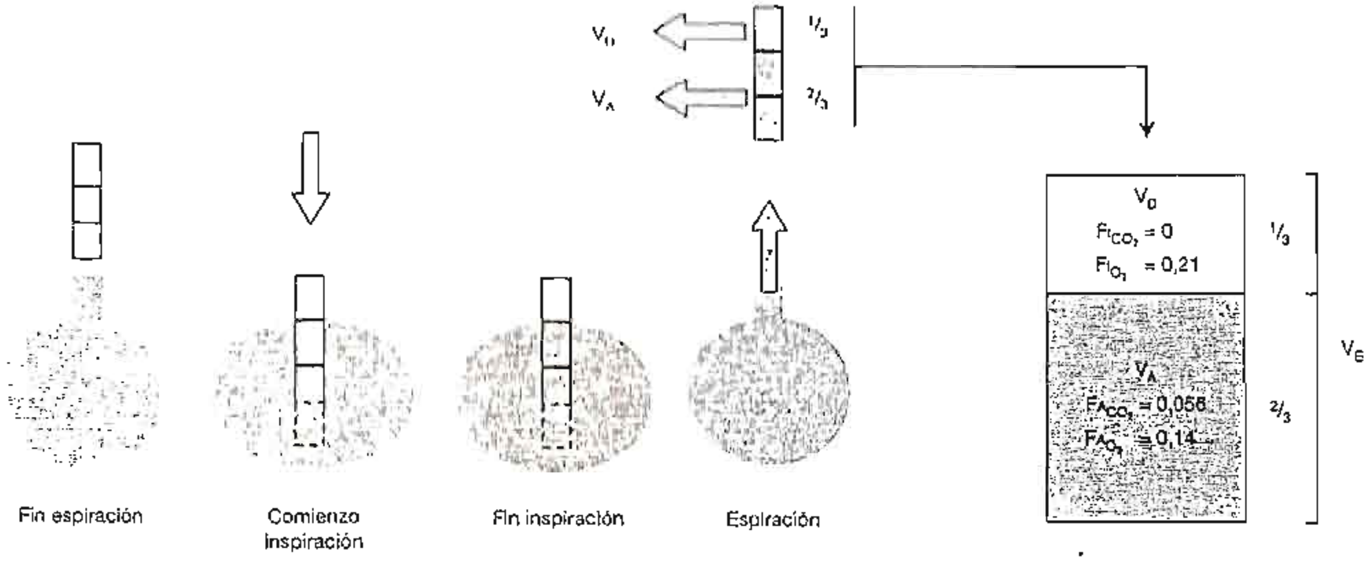
ximo que está determinado por la disponibilidad de la sustancia con la cual se combina. Es importante reconocer que cuando una molécula de gas entra en combinación química con una sustancia, deja de contribuir a la presión parcial del gas; para que ésta se mantenga, es necesario que las moléculas de gas combinadas químicamente sean reemplazadas por un número igual proveniente de la fase gaseosa.

Presiones parciales de los gases en el sistema respiratorio. A nivel del mar la $P_{I_{O_2}}$ (la P_{O_2} del aire saturado con vapor de agua contenido en las vías aéreas durante la inspiración) es de aproximadamente 150 mm Hg y la $P_{I_{CO_2}}$ puede ser considerada igual a cero (fig. 33-3). La P_{O_2} y la P_{CO_2} de la sangre venosa proveniente de los tejidos ($P\bar{v}_{O_2}$ y $P\bar{v}_{CO_2}$) son de 40 y 46 mm Hg en reposo, respectivamente. A medida que el aire inspirado entra en los alvéolos, el O_2 y el CO_2 difunden a través de la membrana alveolocapilar siguiendo sus respectivos gradientes alveolocapilares. Esto genera una disminución transitoria de la P_{O_2} del aire alveolar con respecto al aire inspirado y un cambio opuesto en la P_{CO_2}. A medida que el O_2 y el CO_2 difunden a través de la membrana alveolocapilar, la P_{O_2} y la P_{CO_2} de la sangre cambian desde el extremo venoso al arterial del capilar. Una vez que el intercambio gaseoso ha ocurrido, la P_{O_2} y la P_{CO_2} de la sangre que abandona el lecho capilar (Pc'_{O_2}; Pc'_{CO_2}) son prácticamente iguales a las del aire alveolar. La P_{O_2} de la sangre contenida en las arterias sistémicas (Pa_{O_2}) es ligeramente menor que la de la sangre capilar; esto se debe en parte a que una pequeña cantidad de sangre venosa no circula por los capilares pulmonares y se mezcla con la sangre oxigenada que desemboca en la aurícula izquierda. Como se verá más adelante, este mecanismo tiene muy poco efecto en la P_{CO_2} de la sangre arterial.

Ventilación total, ventilación alveolar y espacio muerto. Como se indicó anteriormente, no todo el aire inspirado llega a la zona de intercambio gaseoso, ya que una fracción permanece en las vías aéreas. Desde el punto de vista funcional, el volumen de aire inspirado (V_I) o espirado (V_E) en cada ciclo se puede dividir en dos fracciones: el volumen de aire que permanece en (o proviene de) las vías aéreas (V_D) y el volumen de aire que llega a (o proviene de) los alvéolos (V_A)[3]. El aire que permanece en las vías aéreas al final de la inspiración no cambia de composición, ya que

---

[3] Por convención se llama V_A a la fracción del aire inspirado que entra en la zona de intercambio gaseoso, o la fracción del aire espirado que proviene de esta zona. V_A no se debe confundir con el volumen de aire *contenido* en los alvéolos en un momento determinado, el cual varía con el volumen pulmonar.



$$\boxed{V_E = V_D + V_A} \qquad F_{E_{CO_2}} = \frac{2 \times 0{,}056}{3} = 0{,}037 \qquad F_{E_{O_2}} = \frac{(1 \times 0{,}21) + (2 \times 0{,}14)}{3} = 0{,}163$$

Fig. 33-4. Volumen de aire corriente, volumen de espacio muerto y volumen de gas alveolar. El aire que llena las vías aéreas en la inspiración no participa en el intercambio gaseoso, de manera que su composición no cambia durante el ciclo respiratorio; solamente el aire que entra en los alvéolos contribuye al intercambio de O_2 y CO_2 entre la atmósfera y el organismo. El aire espirado en cada ciclo (V_E) es una mezcla de gas que proviene de los alvéolos (V_A) y gas que proviene de las vías aéreas o espacio muerto (V_D). La composición del aire espirado es función de las composiciones y de los volúmenes relativos de V_A y V_D. (Adaptada de Comroe, J. H.: *Physiology of Respiration*. Yearbook Medical Publishers, Chicago, 1975.)

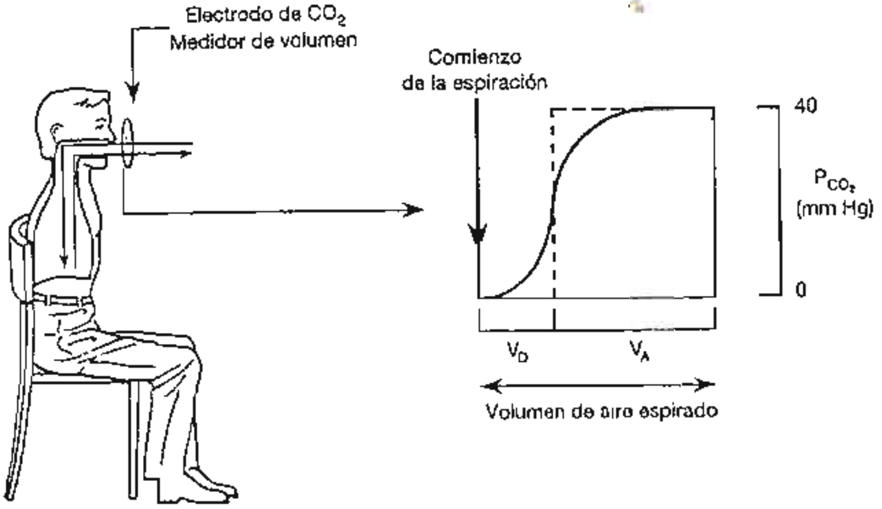


Fig. 33-6. Método para medir el espacio muerto anatómico. La P_{CO_2} del aire espirado durante una espiración normal en reposo es medida continuamente por medio de un electrodo de P_{CO_2} ubicado a la entrada de la vía aérea. El valor de P_{CO_2} es representado gráficamente en función del *volumen de aire espirado*. Al principio de la espiración, el aire proviene exclusivamente de las vías aéreas y no contiene CO_2. A medida que la espiración progresa, gas proveniente de los alvéolos más cercanos al electrodo de P_{CO_2} comienza a mezclarse con gas que aún proviene del espacio muerto y tiende a elevar la P_{CO_2} de la mezcla. A medida que la espiración progresa, la proporción de aire alveolar, y por consiguiente de CO_2, aumenta, hasta que finalmente el aire espirado proviene exclusivamente de los alvéolos y la P_{CO_2} alcanza una meseta. El volumen del espacio muerto se calcula "rectificando" la porción inicial de la curva, como lo indica la línea quebrada, que ilustra la forma como cambiaría la P_{CO_2} si el aire del espacio muerto y el gas alveolar no se mezclaran durante la primera fase de la espiración.

mezclado proviene exclusivamente de los alvéolos, mientras que el aire contenido en las vías aéreas no contiene CO_2. Para usar este método, el paciente respira por medio de una válvula de manera que el aire espirado es recogido en un espirómetro (fig. 33-7). Si la concentración de CO_2 en el aire alveolar y en el aire espirado mezclado se conocen, los volúmenes de aire provenientes de los alvéolos y de las vías aéreas se pueden calcular de la siguiente manera:

$$V_{CO_2} = V_E \times F_{E_{CO_2}} \qquad (3)$$

donde V_{CO_2} es el volumen de CO_2 contenido en el aire espirado, V_E es el volumen de aire espirado en un ciclo respiratorio y $F_{E_{CO_2}}$ es la concentración de CO_2 en la mezcla de aire espirado.[4] Como el CO_2 proviene únicamente de los alvéolos:

$$V_{CO_2} = V_E \times F_{E_{CO_2}} = V_A \times F_{A_{CO_2}} \qquad (4)$$

donde V_A y $F_{A_{CO_2}}$ son el volumen de aire espirado que proviene de los alvéolos y la concentración de CO_2 en el aire alveolar, respectivamente.

Como $V_A = V_E - V_D$, la ecuación (4) se puede convertir en:

$$V_E \times F_{E_{CO_2}} = (V_E - V_D) \times F_{A_{CO_2}} \qquad (5)$$

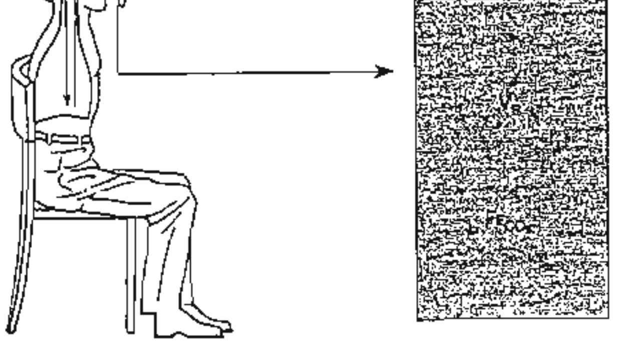
y, resolviendo para V_D:

$$V_D = V_E \times \frac{F_{A_{CO_2}} - F_{E_{CO_2}}}{F_{A_{CO_2}}} \qquad (6)$$

Esta ecuación también se puede representar en términos de presión parcial en lugar de concentración:

$$V_D = V_E \times \frac{P_{A_{CO_2}} - P_{E_{CO_2}}}{P_{A_{CO_2}}} \qquad (7)$$

La $F_{A_{CO_2}}$ (o $P_{A_{CO_2}}$) se puede estimar a partir del valor observado en la meseta alveolar durante la espiración (fig 33-6). La $F_{E_{CO_2}}$ (o $P_{E_{CO_2}}$) y el V_E se miden directamente en el espirómetro en el que se recoge el aire espirado. Esta



$$V_{CO_2} = V_E \times F_{E_{CO_2}} = (V_E - V_D) \times F_{A_{CO_2}}$$

$$V_D = V_E \times \frac{F_{A_{CO_2}} - F_{E_{CO_2}}}{F_{A_{CO_2}}}$$

Fig. 33-7. Ecuación de Bohr del espacio muerto.

---

[4] En la práctica, el aire espirado se recoge durante 2-3 minutos y el volumen obtenido se divide por el número de respiraciones en ese lapso. Las ecuaciones descritas más adelante se pueden desarrollar en términos de volumen (V) o de flujo (volumen por unidad de tiempo, V̇).

ecuación fue inicialmente desarrollada por Christian Bohr y se conoce como la ecuación del espacio muerto o ecuación de Bohr.

Una forma común de expresar la ecuación de Bohr es en términos del cociente entre el espacio muerto y el volumen de aire espirado (V_E) o volumen de aire corriente (V_T):

$$V_D/V_E \text{ o } V_D/V_T = \frac{F_{A_{CO_2}} - F_{E_{CO_2}}}{F_{A_{CO_2}}} = \frac{P_{A_{CO_2}} - P_{E_{CO_2}}}{P_{A_{CO_2}}} \quad (8)$$

El valor normal de V_D/V_T es de aproximadamente 0,25 a 0,35.

La ecuación (8) significa que un mayor volumen de espacio muerto determinará una mayor "dilución" del CO_2 proveniente del aire alveolar. Esto ocasionará una disminución de la $P_{E_{CO_2}}$, un aumento de la diferencia $P_{A_{CO_2}} - P_{E_{CO_2}}$ y, por consiguiente, del cociente $(P_{A_{CO_2}} - P_{E_{CO_2}})/P_{A_{CO_2}}$.

Una modificación de este método frecuentemente usada en la clínica consiste en sustituir la determinación de la concentración (o presión parcial) alveolar de CO_2 por la determinación de la presión parcial del CO_2 en la sangre arterial (Pa_{CO_2}). El valor de V_D así determinado se denomina espacio muerto fisiológico ($V_{D\text{ fis}}$):

$$\boxed{V_{D\text{ fis}} = V_E \times \frac{Pa_{CO_2} - P_{E_{CO_2}}}{Pa_{CO_2}}} \quad (9)$$

Como normalmente el valor de la presión parcial de CO_2 en la sangre arterial es muy cercano al de la P_{CO_2} alveolar, el valor de V_D "anatómico" es esencialmente igual al del V_D "fisiológico", y, más aún, el volumen del espacio muerto calculado por cualquiera de estos dos métodos es esencialmente igual al volumen de aire contenido en las vías aéreas medido con otros métodos, como por ejemplo el demostrado en la figura 33-6. Sin embargo, $V_{D\text{ fis}}$ y $V_{D\text{ anat}}$ pueden diferir marcadamente en individuos con función pulmonar anormal. Esto ocurre cuando existen zonas del pulmón que reciben ventilación pero no reciben flujo sanguíneo. Los alvéolos de estas zonas se comportan como extensión del espacio muerto ya que no contribuyen al intercambio gaseoso. El significado fisiológico de estos cambios será discutido con más detalle en el capítulo 36.

Factores que determinan la composición del aire alveolar. Aunque es una simplificación, es útil considerar al aire alveolar como un volumen de aire de composición homogénea (aire alveolar ideal) interpuesto entre la atmósfera y la sangre capilar. La composición del aire alveolar es determinada por el balance entre el agregado y la sustracción de gases que ocurre continuamente por medio de la ventilación y del flujo sanguíneo capilar (fig. 33-8) Por ejemplo, la P_{O_2} alveolar está determinada por el balance existente entre el flujo de O_2 que es aportado a los alvéolos por medio de la ventilación y el flujo de O_2 que es sustraído del aire alveolar por la sangre que circula por los capilares; el flujo sanguíneo, a su vez, está determinado por las necesidades metabólicas del organismo. El mismo concepto se aplica a la P_{CO_2} alveolar, salvo que, en este caso, el CO_2 es aportado al aire alveolar por medio del flujo sanguíneo capilar y es sustraído del aire alveolar por la ventilación. De esta manera, si la ventilación alveolar es proporcionalmente mayor que las necesidades energéticas del organismo (hiperventilación), la $P_{A_{O_2}}$ aumentará mientras que la $P_{A_{CO_2}}$ disminuirá; los cambios opuestos ocurrirán si la ventilación es baja en relación al metabolismo (hipoventilación).

Determinantes de la P_{CO_2} alveolar. El pulmón es el órgano exclusivo de excreción de CO_2 en forma gaseosa. Por consiguiente, la concentración de CO_2 en el aire alveolar es función directa de la producción de CO_2 —la cual es determinada por el metabolismo— e inversamente proporcional a la ventilación alveolar. De acuerdo con la ecuación (4):

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_A \times F_{A_{CO_2}}$$

$$F_{A_{CO_2}} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \quad (10)$$

como $F_{A_{CO_2}} = P_{A_{CO_2}} \times (P_B - P_{H_2O})$:

$$\boxed{P_{A_{CO_2}} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \times (P_B - P_{H_2O})} \quad (11)$$

La ecuación (11) indica que, para una producción de CO_2 constante, un aumento de $\dot{V}_A$ al doble producirá una disminución de la $P_{A_{CO_2}}$ a la mitad del valor inicial (fig. 33-9). Es importante recordar que, como la P_{CO_2} alveolar es esencialmente igual a la P_{CO_2} arterial, su relación con la $\dot{V}_A$ es esencialmente la misma que la existente entre la Pa_{CO_2} y la $\dot{V}_A$.

Determinantes de la P_{O_2} alveolar. Las determinantes de la $P_{A_{O_2}}$ se pueden visualizar por medio del siguiente ejemplo:

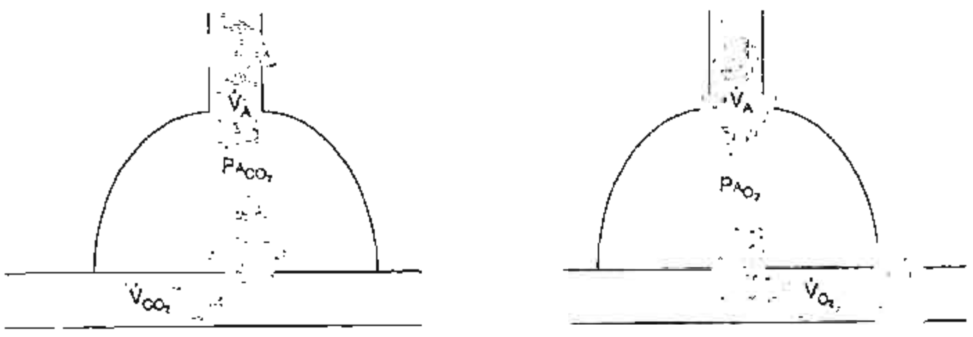


Fig. 33-8. Determinantes de la composición del gas alveolar. Las flechas indican la dirección de los flujos de CO_2 y de O_2 y de la ventilación alveolar. El nivel de P_{CO_2} alveolar depende del balance entre el suministro de CO_2 al alvéolo, determinado por la producción de CO_2 por los tejidos, y la eliminación de CO_2 del alvéolo por medio de la ventilación. La $P_{A_{O_2}}$ depende del suministro de O_2 al alvéolo por la ventilación, y de su eliminación del gas alveolar determinada por el consumo de O_2 por los tejidos.

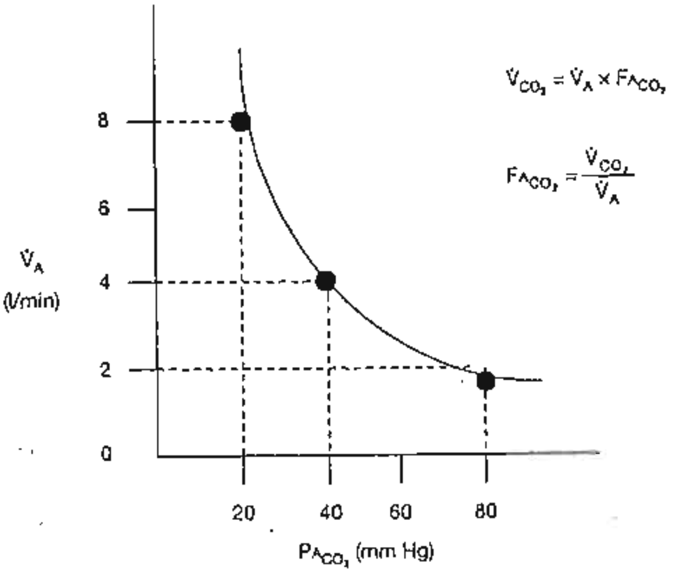


Fig. 33-9. Relación inversa entre ventilación alveolar y P_{ACO_2}.

consideremos un volumen de aire que entra en los alvéolos en la inspiración. Este volumen, que tiene la composición del aire inspirado, será modificado por el proceso de intercambio gaseoso ya que perderá un volumen de O_2 cedido a la sangre capilar y recibirá un volumen de CO_2 procedente de la sangre capilar. Si la cantidad de O_2 perdido es igual al volumen de CO_2 que es agregado en el mismo tiempo, es decir, si el consumo de O_2 es igual a la producción de CO_2, el cambio de las presiones parciales ocasionado por este proceso se puede expresar de la manera siguiente:

$$P_{IO_2} - P_{AO_2} = P_{ACO_2} - P_{ICO_2} \qquad (12)$$

Esta ecuación simplemente dice que, en las condiciones del ejemplo, es decir, $\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_{CO_2}$, el decremento en la P_{O_2} que resulta del O_2 consumido es igual al aumento en la P_{CO_2} producido por el agregado de CO_2 al aire inspirado en el mismo tiempo. Como normalmente la P_{ICO_2} es 0, la ecuación se puede expresar:

⑮

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_{ACO_2} \qquad (13)$$

Esta ecuación, que es una forma de la *ecuación del gas alveolar*, simplemente indica que la P_{AO_2} es función de dos factores: la P_{O_2} del aire inspirado, por una parte, y la P_{CO_2} del aire alveolar, por la otra; esta última, como vimos anteriormente, es una función inversa de la ventilación alveolar. En otras palabras, la P_{AO_2} puede variar si cambiamos la concentración de O_2 en el aire inspirado o si variamos la ventilación alveolar.

La ecuación (13) es correcta únicamente cuando $\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_{O_2}$, es decir, cuando el cociente de intercambio respiratorio entre $R = \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$ es igual a la unidad. Aunque en determinadas condiciones pueden diferir, normalmente R = RQ, el cociente respiratorio, el cual es determinado por el tipo de sustratos consumidos por la célula. En condiciones de reposo RQ = 0,8, lo que significa que $\dot{V}_{CO_2} < \dot{V}_{O_2}$. En ese caso, es necesario modificar la ecuación (13) de la siguiente manera:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \left[P_{ACO_2} \times \left(F_{IO_2} + \frac{1 - F_{IO_2}}{R}\right)\right] \qquad (14)$$

Cuando R = 0,8 y $F_{IO_2} = 0{,}21$, $F_{IO_2} + \frac{1 - F_{IO_2}}{R}$ es 1,2.

En la clínica, el valor de la P_{ACO_2} es frecuentemente reemplazado por la presión parcial de CO_2 en la sangre arterial, P_{aCO_2}.

Determinantes de la P_{N_2} alveolar. El N_2 en forma gaseosa no es producido ni consumido por el organismo, de manera que su presión parcial en el aire alveolar depende de la P_{IN_2} y de los cambios en la P_{ACO_2} y P_{AO_2} que resultan del intercambio gaseoso, ya que, en todo momento, la suma de $P_{AO_2} + P_{ACO_2} + P_{AN_2}$ debe igualar a $P_B - P_{H_2O}$. Comúnmente, R = 0,8, lo que significa que el volumen de O_2 transferido del alvéolo a la sangre es mayor que el volumen de CO_2 transferido en el sentido opuesto, de manera que el volumen de aire espirado es menor que el inspirado. En este caso, aunque el N_2 no es metabolizado, la P_{AN_2} (y P_{EN_2}) es mayor que la P_{IN_2}, ya que el mismo número de moléculas de N_2 es contenido en un volumen total menor.

Las presiones de O_2, CO_2 y N_2, desde la entrada a la vía aérea hasta el alvéolo, deben ser iguales a $P_B - P_{H_2O}$. En la sangre capilar esta condición se mantiene, y la suma $P_{AO_2} + P_{ACO_2} + P_{AN_2}$ continúa siendo igual a $P_B - P_{H_2O}$ (fig. 33-9). Al llegar a los tejidos, sin embargo, el intercambio gaseoso con éstos determina una diferencia arteriovenosa en la P_{O_2} mayor que la diferencia en la P_{CO_2}; esto se debe a la diferencia en las curvas de absorción de O_2 y de CO_2 por la sangre, y se discutirá en detalle más adelante. Sin embargo, en este momento es importante notar que en la sangre venosa que retorna de los tejidos al pulmón la suma $P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{N_2}$ es $< P_B - P_{H_2O}$; esa diferencia se acentúa si la P_{N_2} disminuye, como ocurre por ejemplo cuando se respiran mezclas gaseosas con $F_{IO_2} > 0{,}21$.

DIFUSION DE GASES A TRAVES DE LA MEMBRANA ALVEOLOCAPILAR

Difusión es el flujo de moléculas de una sustancia en una dirección determinada; la difusión tiene lugar en medios líquidos, por ejemplo, solutos que difunden entre diferentes puntos de una solución, o en medios gaseosos en los cuales las moléculas de un gas particular se transportan de un punto a otro en una mezcla gaseosa (fig. 33-10). El mecanismo responsable de la difusión es la existencia de una diferencia en la concentración de la sustancia entre dos puntos del medio a través del cual difunde. El flujo de sustancia (es decir, la cantidad de sustancia transportada por unidad de tiempo) es directamente proporcional al *gradiente* de concentración; este es el cociente entre la diferencia de concentración existente entre dos puntos y la distancia que media entre ellos. Por consiguiente, el flujo puede aumentar si la diferencia de concentración entre dos puntos aumenta o si la distancia que separa a los puntos de diferente concentración se acorta. Además del gradiente, el flujo difusivo es directamente proporcional a la superficie a través de la cual difunde la sustancia, así como al coeficiente de difusión, determinado por las características fisicoquímicas del medio y de la sustancia.

El O_2 y el CO_2 difunden en sentidos opuestos entre el aire alveolar y la sangre capilar, siguiendo sus respectivos gradientes de concentración. La difusión ocurre en el medio gaseoso a través del aire alveolar mismo, y en el medio líquido de las membranas del alvéolo y los capilares, el plasma y la membrana y el interior de los glóbulos rojos.

Cuando el aire inspirado llega a los alvéolos, las moléculas de O_2 y CO_2 difunden a través del medio gaseoso; la difusión tiende a igualar las concentraciones y eliminar el gradiente de concentración en el aire alveolar. La ley de Graham establece que la velocidad con la cual un gas difunde en el medio gaseoso es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular, de manera que en la fase gaseosa el CO_2 difunde aproximadamente 1,2 vez más lentamente que el O_2, ya que su peso molecular es 1,2 vez mayor que el del O_2. A causa del pequeño volumen de los alvéolos, las distancias que los gases deben recorrer son extremadamente cortas y la difusión en el aire alveolar se lleva a cabo en muy poco tiempo: se estima que los gradientes normales de concentración en el aire alveolar desaparecen, tanto para el O_2 como el CO_2, en milésimas de segundo.

La fase más crítica de la difusión tiene lugar cuando los gases atraviesan los líquidos que constituyen la membrana alveolocapilar. En este caso la solubilidad del gas en el líquido desempeña un papel importante, ya que, para una presión parcial dada, la concentración del gas en un punto será mayor cuanto mayor sea su solubilidad; de ello se desprende que si hay diferencias en las presiones parciales en distintos puntos de un líquido, las diferencias de concentración serán mayores cuanto mayor sea su solubilidad. La solubilidad del CO_2 en los líquidos fisiológicos es aproximadamente 24 veces mayor que la del O_2. Cuando se combina el efecto de la diferencia de pesos moleculares y de solubilidad del O_2 y del CO_2, este último posee una *difusibilidad* 20 veces mayor que la del O_2. Esto significa que para obtener un flujo difusivo determinado, la diferencia en la presión parcial que se debe establecer es 20 veces menor para el CO_2 que para el O_2. Como se verá más adelante, esta diferencia tiene implicaciones funcionales importantes.

Capacidad pulmonar de difusión (DL). El flujo difusivo de un gas a través de la membrana alveolocapilar se puede determinar usando una modificación de la ley de Fick ilustrada en la figura 33-10:

$$\dot{V}_{gas} = (P_A - P_{cap})_{gas} \times DL_{gas} \qquad (15)$$

$\dot{V}_{gas}$ es el flujo del gas en cuestión, expresado en ml STPD/min; P_A y P_{cap} son las presiones parciales *medias* del gas en el alvéolo y en el capilar, respectivamente, en mm Hg, y DL_{gas} es la capacidad pulmonar de difusión para ese gas, expresada en ml STPD/(min.mm Hg). DL incluye el coeficiente de difusión y la solubilidad del gas, así como el área y el espesor la membrana alveolocapilar, que naturalmente no se pueden medir en cada caso. De la ecuacion anterior se deriva que:

$$DL_{gas} = \frac{\dot{V}_{gas}}{(P_A - P_{cap})_{gas}} \qquad (16)$$

Esta ecuación simplemente dice que la capacidad pulmonar de difusión para un gas determinado es igual a la cantidad del gas que difunde por unidad de tiempo y por unidad de diferencia de presión parcial a través de la membrana. Cuanto mayor la capacidad de difusión, mayor el flujo de gas por unidad de diferencia de presión parcial a través de la membrana.

Factores que determinan la DL_{gas}. La capacidad pulmonar de difusión para un gas dado es determinada por dos factores principales: el área de la membrana disponible para la difusión y su espesor. Como se indicó anteriormente, el área de difusión es muy extensa: cerca de 100 m^2 en un adulto promedio. La razón por la cual la superficie es tan vasta es que el pulmón consiste en el agregado de aproximadamente 300 millones de alvéolos, cada uno con un diámetro promedio de 300-400 µm. Por ejemplo, si el pulmón constara de un solo alvéolo esférico con un volumen de 2,5 l, la superficie sería menor de 0,01 m^2. Por consiguiente, condiciones patológicas como el enfisema pulmonar, en el cual la destrucción del parénquima lleva a la formación de bullas de mayor diámetro, producen una disminución de la superficie disponible para la difusión de los gases, que se evidencia por un descenso de la capacidad de difusión pulmonar.[5] Es importante señalar además que el área de difusión comprende la superficie de alvéolos con capilares adyacentes en los cuales el flujo es normal, de manera que la disminución del flujo capilar en una zona del pulmón puede también limitar la difusión de gases.

La membrana alveolocapilar está integrada por el epitelio alveolar, la membrana basal y el endotelio capilar. Aunque su espesor es variable, se estima que en aproximadamente la mitad de su superficie varía entre 0,2 y 0,4 µm. Además de la membrana alveolocapilar, los gases deben ser disueltos en el plasma que rodea al glóbulo rojo y deben atravesar la membrana del glóbulo rojo y el líquido intracelular.

Difusión del oxígeno. En personas sanas en reposo, la P_{O_2} de la sangre venosa mezclada ($P\bar{v}_{O_2}$) proveniente de los tejidos y contenida en la arteria pulmonar es de aproximadamente 40 mm Hg. Cuando esta sangre entra en los capilares pulmonares, se halla separada por la membrana alveolocapilar del aire alveolar, cuya P_{O_2} es de aproximadamente 100 mm Hg (fig. 33-11). La diferencia de 60 mm Hg entre la P_{AO_2} y la $P\bar{v}_{O_2}$ en el extremo venoso del capilar pulmonar origina la difusión del O_2 del alvéolo al capilar. La P_{AO_2} no es afectada por este flujo de O_2 hacia el capilar ya que el O_2 que difunde hacia la sangre es reemplazado por O_2 aportado por la ventilación. A medida que el O_2 difunde a la sangre capilar, la P_{O_2} de ésta aumenta,

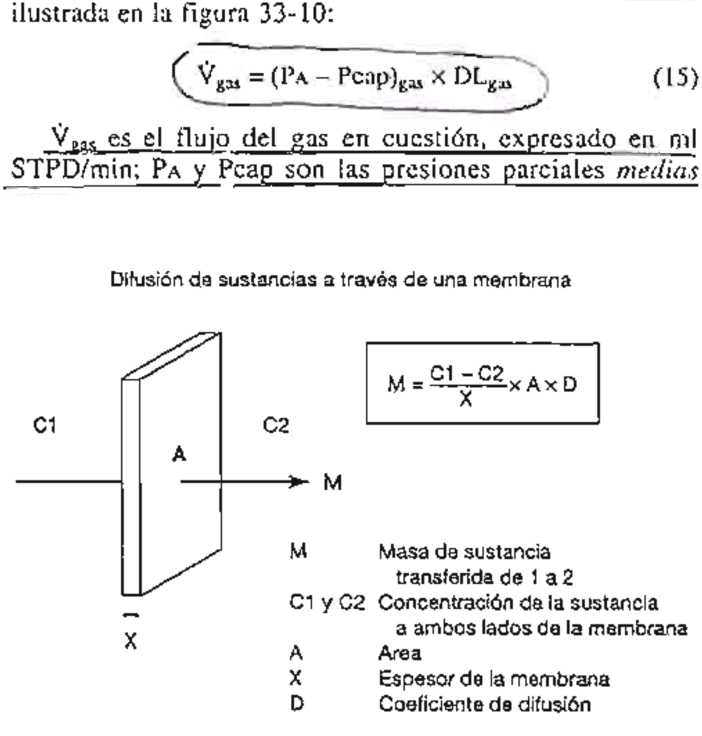

Difusión de sustancias a través de una membrana
M = (C1 − C2)/X × A × D
C1
C2
A
M
X
M Masa de sustancia transferida de 1 a 2
C1 y C2 Concentración de la sustancia a ambos lados de la membrana
A Area
X Espesor de la membrana
D Coeficiente de difusión

Fig. 33-10. Ilustración gráfica de la ley de Fick de la difusión.

---

[5] En este caso, la capacidad de difusión se ve comprometida no solamente por la disminución de la superficie sino también por el aumento de la distancia para la difusión en la fase gaseosa.

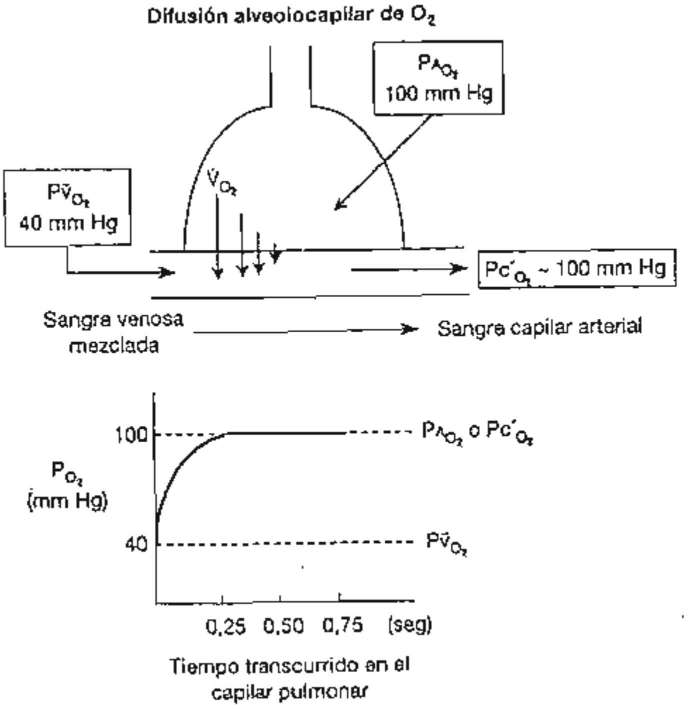


Fig. 33-11. Cambio de la P_{O_2} de la sangre a lo largo de un capilar pulmonar. En personas con función pulmonar normal, la P_{O_2} de la sangre capilar alcanza valores prácticamente iguales a los de la P_{O_2} alveolar en aproximadamente un tercio del tiempo que la sangre permanece en el capilar.

lo que, a su vez, origina una disminución del gradiente de difusión y, por consiguiente, del flujo de O_2. A la larga, el flujo de O_2 es suficiente para aumentar la P_{O_2} de la sangre capilar a niveles prácticamente iguales a los del aire alveolar, lo que determina un cese del flujo neto. En la práctica, se puede dar por sentado que la P_{O_2} de la sangre que emerge del extremo arterial del capilar (Pc'_{O_2}) es igual a la P_{AO_2}. Este proceso de equilibración ocurre muy rápidamente: en condiciones normales sólo lleva aproximadamente 0,25 seg, es decir, un tercio del tiempo que la sangre permanece en el lecho capilar pulmonar. Esto constituye una reserva que se puede utilizar cuando el tiempo de tránsito en el capilar pulmonar se abrevia, como ocurre cuando el volumen minuto cardíaco aumenta, por ejemplo, en el ejercicio.[6]

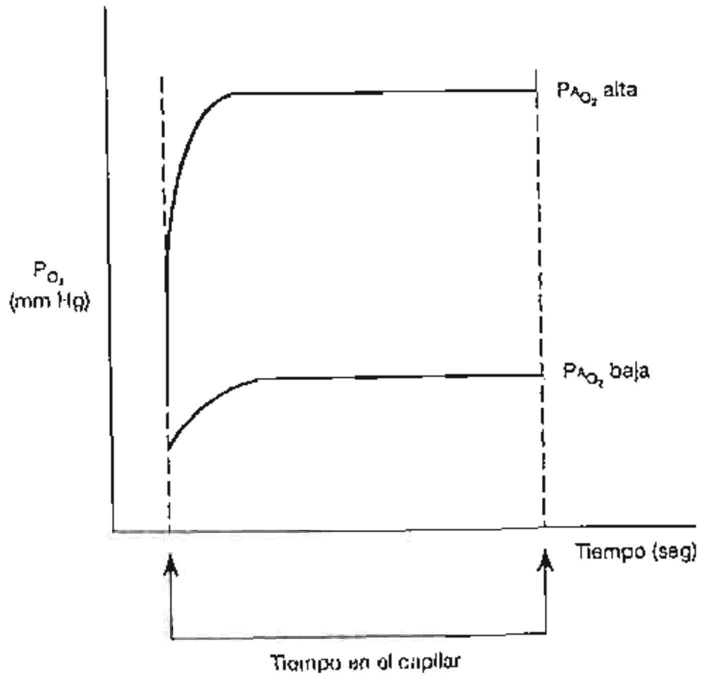


Fig. 33-12. Efecto del gradiente de difusión sobre el cambio de la P_{O_2} en el capilar.

Como el flujo de O_2 depende del gradiente de presión parcial, el cambio en la P_{O_2} de la sangre capilar a lo largo del tiempo es afectado por este gradiente. Cuando se respira O_2 puro, la P_{O_2} en el aire alveolar es:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_{ACO_2} - P_{H_2O}\,^{7} \qquad (17)$$

o sea, aproximadamente 670 mm Hg a nivel del mar. En estas condiciones, la $P\bar{v}_{O_2}$ también aumenta, pero, por razones que se discutirán más adelante, en mucho menor magnitud, aproximadamente 10-12 mm Hg (fig. 33-12). Por consiguiente, el gradiente en el extremo venoso del capilar es cerca de 10 veces mayor que el que existe al respirar aire. Esto origina un mayor flujo inicial de O_2 y una equilibración más rápida de la P_{O_2} en la sangre capilar. Lo opuesto ocurre cuando la P_{O_2} alveolar disminuye, como puede suceder si se respiran mezclas gaseosas con menor concentración de O_2 que el aire o cuando se asciende a la altura. En estas condiciones, según los valores relativos de la P_{AO_2} y $P\bar{v}_{O_2}$, es posible que el equilibrio entre el aire alveolar y la sangre capilar no se alcance. La posibilidad de que esto ocurra aumenta si el tiempo que la sangre permanece en el capilar disminuye, como ocurre cuando el volumen minuto cardíaco aumenta. El ejercicio intenso en la altura es una de las pocas condiciones en las que se puede observar una diferencia entre la P_{AO_2} y la Pc'_{O_2} en individuos con función pulmonar normal.[8]

Difusión de CO_2. La difusión de CO_2 a través de la membrana alveolocapilar obedece a las mismas leyes que la del O_2. La mayor difusibilidad del CO_2 queda demostrada por su menor gradiente de presión parcial con respecto al del O_2 (fig. 33-13). Mientras que los volúmenes de ambos gases que atraviesan la membrana por minuto son comparables (comúnmente el $\dot{V}_{CO_2}$ es 80% del $\dot{V}_{O_2}$), los gradientes de presión parcial son muy diferentes: al comienzo del capilar pulmonar, la diferencia de presión parcial con el aire alveolar es de 60 mm Hg para el O_2 y solamente de 6 mm Hg para el CO_2. El cambio en la P_{CO_2} a lo largo del capilar ocurre de manera similar a la del O_2, y se estima que la equilibración con el gas alveolar se alcanza también en una fracción relativamente corta del tiempo que la sangre permanece en el capilar (fig. 33-13).

Efecto de la disminución de la DL sobre el intercambio gaseoso. La capacidad de difusión puede disminuir a consecuencia de enfermedades pulmonares que destruyen

---

[6] En este caso, la equilibración entre la P_{AO_2} y la Pc'_{O_2} es facilitada por el aumento del volumen capilar pulmonar, que tiende a contrarrestar el efecto del aumento del volumen minuto cardíaco sobre el tiempo de permanencia de la sangre en los capilares pulmonares.

[7] Cuando se respira 100% de O_2, la ecuación del gas alveolar no tiene sentido matemático. Al respirar O_2 puro, el N_2 del organismo es eventualmente eliminado en forma completa; en este caso, los únicos gases contenidos en el alvéolo son O_2, CO_2 y vapor de agua, la suma de los cuales debe igualar a la P_B.

[8] La disminución de la Pa_{O_2} durante el ejercicio en la altura se debe a equilibración alveolocapilar incompleta, y también a cambios en la relación entre ventilación alveolar y perfusión capilar.

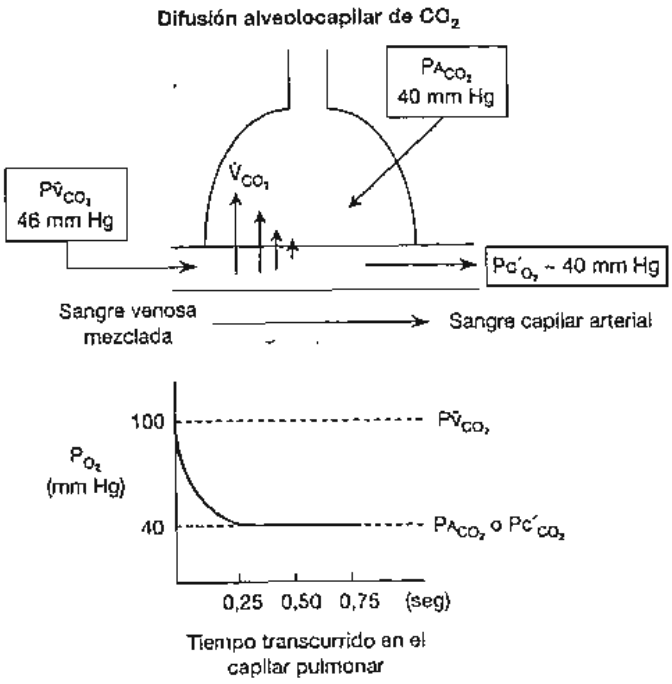


Fig. 33-13. Cambio de la P_{CO_2} de la sangre a lo largo de un capilar pulmonar. La equilibración entre la P_{CO_2} alveolar y capilar es también rápida. El gradiente de difusión del CO_2 es mucho menor que el del O_2 debido a la mayor solubilidad del CO_2.

el parénquima pulmonar y de esa manera reducen la superficie disponible para la difusión de O_2 y CO_2; un ejemplo típico es el enfisema pulmonar. La capacidad de difusión también puede verse reducida por enfermedades que aumentan la distancia para la difusión, como por ejemplo cuando existe tejido conectivo o líquido en la membrana alveolar o entre el alvéolo y el capilar. Es importante subrayar que la capacidad de difusión también puede disminuir si, a pesar de que la superficie y el espesor de la membrana son normales, existen áreas del pulmón que no reciben flujo sanguíneo o ventilación, o si la concentración de hemoglobina es menor que la normal.

Cuando la capacidad de difusión pulmonar es anormalmente baja, el cambio en la P_{O_2} y P_{CO_2} a lo largo del capilar pulmonar tiene lugar más lentamente. Si la disminución de la DL es muy acentuada, el equilibrio de presiones parciales con el aire alveolar no se alcanza cuando la sangre abandona el capilar. Si la disminución de la DL es menos acusada, es posible que el tiempo que la sangre permanece en el capilar sea suficiente para alcanzar una equilibración entre la sangre capilar y el aire alveolar en condiciones de reposo, pero no cuando el flujo capilar aumenta y el tiempo de permanencia se abrevia. En estas condiciones, se observarán valores normales de Pa_{O_2} en reposo, pero éstos disminuirán en el ejercicio (fig. 33-14).

Aunque la disminución de la DL influye tanto en el transporte de O_2 como en el de CO_2 (o de cualquier otro gas) a través de la membrana alveolocapilar, la mayor difusibilidad del CO_2 hace que, aunque la P_{O_2} de la sangre arterial disminuya, particularmente en el ejercicio, es poco probable que la Pa_{CO_2} aumente. En general, si la Pa_{O_2} es lo suficientemente baja como para estimular los receptores sensibles al O_2, la hiperventilación resultante puede llevar a una disminución de la Pa_{CO_2}, caso en el cual es posible observar una Pa_{O_2} y Pa_{CO_2} más bajas que lo normal (fig. 33-14).

Determinación de la capacidad de difusión. La capacidad de difusión pulmonar se puede medir si se conoce el flujo de un gas determinado a través de la membrana alveolocapilar y el gradiente de presión parcial a través de ésta. Sin embargo, no todos los gases son adecuados para esta determinación: los gases inertes (es decir, que son transportados por la sangre únicamente disueltos) cuya solubilidad es similar en la sangre y en los líquidos de la membrana son inadecuados. Cuando estos gases atraviesan la membrana alveolocapilar y pasan a la sangre, rápidamente desarrollan una elevada presión parcial en el capi-

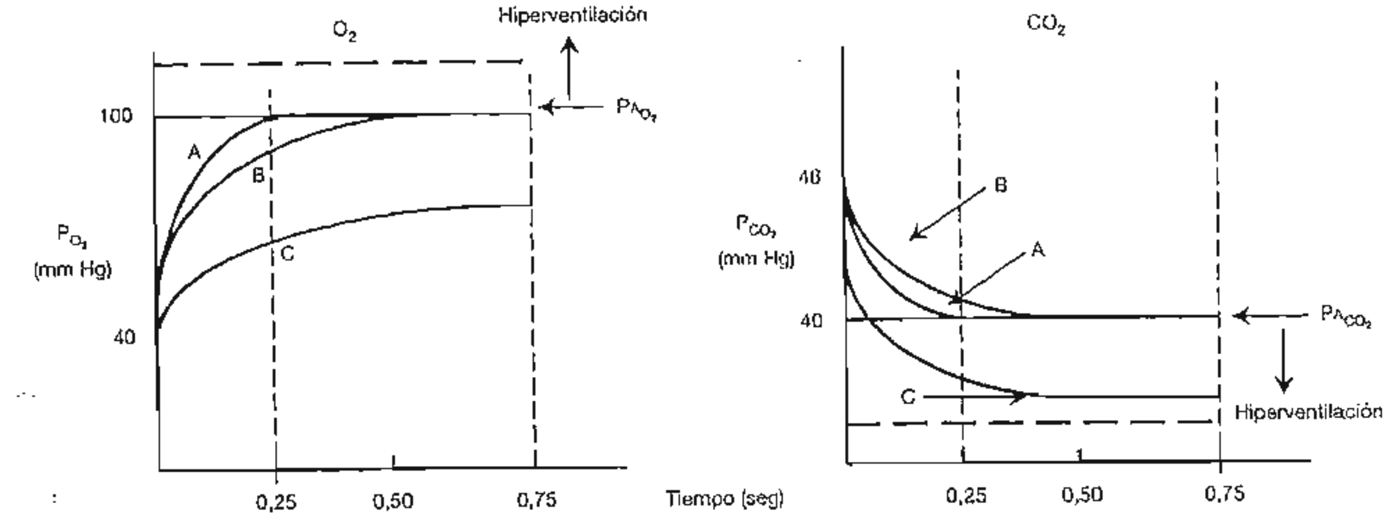


Fig. 33-14. Efecto de la limitación de la difusión sobre el intercambio gaseoso. Cambios en la P_{O_2} (*izquierda*) y P_{CO_2} (*derecha*) de la sangre capilar pulmonar en función del tiempo de permanencia en el capilar. *A*. Capacidad de difusión normal. *B*. Limitación moderada de la difusión: el tiempo necesario para la equilibración de los gases se prolonga, pero el tiempo de permanencia de la sangre en el capilar es suficiente. En reposo, no existen mayores alteraciones de la Pa_{O_2} o de la Pa_{CO_2}. *C*. Limitación acentuada de la difusión: la sangre que abandona el pulmón no alcanza el equilibrio con la P_{O_2} alveolar. Si la ventilación aumenta, la P_{O_2} alveolar aumenta y la P_{CO_2} disminuye. Debido a que la difusibilidad del CO_2 es mayor que la del O_2, la hiperventilación puede llevar a una caída de la P_{CO_2} arterial, pero no corregirá la baja P_{O_2} arterial.

lar, lo cual reduce el gradiente de difusión. Para que éste sea restablecido y la difusión continúe, es necesario que la sangre abandone el lecho capilar y sea reemplazada por sangre nueva que no contiene el gas. Se dice que el transporte de estos gases es *limitado por la perfusión*. Como su transporte a través de la membrana es función del flujo capilar, estos gases, por ejemplo, el N_2O, son frecuentemente utilizados para medir el flujo capilar pulmonar.

Otros gases, como el O_2 o el monóxido de carbono (CO), se combinan químicamente con la hemoglobina. Las moléculas de gas que se combinan con la Hb desaparecen de la solución y de esta manera no tienden a elevar la presión parcial en la misma magnitud que los gases inertes. El aumento de la presión parcial del gas a medida que la sangre fluye por los capilares será menor cuanto mayor sea la afinidad del gas por la hemoglobina. Como la afinidad de la hemoglobina para el CO es mucho mayor que para el O_2, el cambio en la P_{CO} a lo largo del capilar es minúsculo comparado con el cambio en la P_{O_2}.

Para medir la capacidad de difusión pulmonar del O_2 (DL_{O_2}), es necesario conocer el $\dot{V}_{O_2}$, la $P_{A_{O_2}}$ y la $Pcap_{O_2}$, ya que:

$$DL_{O_2} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(P_{A_{O_2}} - Pcap_{O_2})} \qquad (18)$$

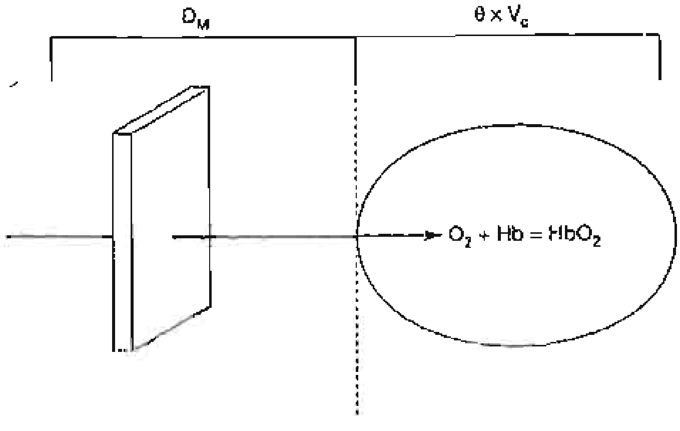
Mientras que las determinaciones de $\dot{V}_{O_2}$ y $P_{A_{O_2}}$ son rutinarias en los laboratorios de función pulmonar, la determinación de la $Pcap_{O_2}$ es complicada por razones teóricas y prácticas. La $Pcap_{O_2}$ es el valor medio, integrado en función del tiempo, de la P_{O_2} a lo largo del capilar. Este valor se puede obtener mediante un proceso de integración a partir de los valores de $P\bar{v}_{O_2}$ y Pa_{O_2}, lo que implica obtener muestras de sangre de la arteria pulmonar y de una arteria sistémica, procedimiento relativamente complejo. Debido a estas dificultades técnicas, así como a cierta imprecisión en las suposiciones necesarias para efectuar la integración matemática, la DL_{O_2} raramente es medida en la práctica. En su reemplazo, frecuentemente se usa monoxido de carbono (CO) para medir la capacidad de difusión pulmonar (DL_{CO}). La afinidad de la hemoglobina por el CO es más de 200 veces mayor que por el O_2. Esto significa que, mientras que la P_{O_2} necesaria para que el 50% de la hemoglobina contenida en la sangre se combine con O_2 es de 26 mm Hg, la P_{CO} necesaria para obtener el mismo efecto es menor de 26/200 = 0,1 mm Hg. Merced a esta gran afinidad entre la Hb y el CO, si una pequeña cantidad de CO es introducida en el aire alveolar, prácticamente la totalidad de las moléculas de CO que difunden a la sangre se combinarán con la hemoglobina y la P_{CO} de la sangre será tan minúscula que puede considerarse igual a cero. De acuerdo con la ecuación (18):

$$DL_{CO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{(P_{A_{CO}} - Pcap_{CO})} \qquad (19)$$

como $Pcap_{CO} = 0$:

$$DL_{CO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{A_{CO}}} \qquad (20)$$

La DL_{CO} se puede medir usando diferentes técnicas. Una muy común consiste en hacer que el paciente inhale un volumen conocido de aire que contiene una pequeña cantidad de CO y de helio. El helio se emplea para medir el volumen de gas contenido en el pulmón, como se describió en el capítulo anterior. Después de mantener la respiración por 10 segundos, el paciente exhala y se mide la concentración de CO y helio en el aire espirado. El $\dot{V}_{CO}$ es el volumen de CO que desaparece del aire alveolar, y se calcula a partir de la diferencia de concentración de CO al principio y al final de la prueba. La $P_{A_{CO}}$ se obtiene a partir del volumen pulmonar y de la concentración de CO. Como se dijo anteriormente, no es necesario medir la $Pcap_{CO}$.



$$\frac{1}{DL_{O_2}} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\theta \times V_c}$$

Fig. 33-15. Difusión del O_2 en el pulmón. La "resistencia" a la difusión del O_2 ($1/DL_{O_2}$) se puede separar en dos componentes: la "resistencia" opuesta por la membrana alveolocapilar (1/DM) y la "resistencia" opuesta por la sangre ($1/(\theta V_c)$). Esta última incluye la difusión de O_2 a través de la membrana del glóbulo rojo y el tiempo necesario para la combinación con la hemoglobina.

La DL_{CO} en un adulto normal es de aproximadamente 25 ml/(min.mm Hg). La DL_{O_2} se puede calcular a partir de la DL_{CO} y de la diferencia de solubilidad y peso molecular entre el CO y el O_2, y es:

$$DL_{O_2} = 1{,}23\ DL_{CO} \qquad (21)$$

Capacidad de difusión de la membrana. Cuando el O_2 (o el CO) llegan a la molécula de Hb, la combinación con ésta toma un tiempo determinado. Aunque la combinación ocurre rápidamente, el cambio de P_{O_2} o P_{CO} también es rápido, así como lo es el tránsito de los glóbulos rojos por el capilar pulmonar. Por consiguiente, aunque la combinación química con la Hb no representa una barrera física, es uno de los factores que se oponen al flujo de O_2 o CO; en otras palabras, si la combinación fuera tan lenta que sólo se combinara una porción muy pequeña del gas durante la estadía de la sangre en el capilar, el transporte de O_2 y CO se vería limitado ya que, al no combinarse rápidamente, el gradiente de difusión y, a su vez, el flujo a través de la membrana alveolocapilar se limitarían.

Es posible separar la DL_{O_2} en dos componentes: la capacidad de difusión a través de la membrana (D_M) y la capacidad de difusión determinada por la velocidad de combinación del O_2 con la Hb, la cual se puede definir como θV_c, donde θ es el volumen de O_2 que se combina por segundo con un ml de sangre por cada mm Hg de P_{O_2}, y V_c es el volumen de sangre contenido en el lecho capilar (fig. 33-15). La DL_{O_2} es igual a flujo por unidad de presión, es decir, es una conductancia; la inversa de una conductancia es una resistencia, y la resistencia total es igual a la suma de las resistencias en serie. Por consiguiente, $1/DL_{O_2}$ puede ser considerada igual a:

$$\frac{1}{DL_{O_2}} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\theta V_c} \tag{22}$$

Para el O_2, $1/D_M$ es aproximadamente igual a $1/\theta V_c$, lo que significa que la resistencia ofrecida a la difusión del O_2 por la membrana alveolocapilar es similar a la "resistencia" ofrecida por la sangre. Esta última incluye la difusión del O_2 en la sangre hasta alcanzar la molécula de Hb así como el tiempo necesario para la combinación entre el O_2 y la Hb. Evidentemente, tanto los cambios en el volumen de sangre capilar como en la concentración de Hb producirán cambios en la DL_{O_2}, y estos factores deben ser considerados en la interpretación de valores anormales de DL_{O_2}.

BIBLIOGRAFIA

Anthonisen, N. R.; Fleetham, J. A.: Ventilation: total, alveolar, dead space. In Fahri, L. E.; Tenney, S. M. (eds.): Handbook of Physiology. Section 3, The Respiratory System, Vol. IV: Gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987, pp. 113–130 .

Kellogg, R. H.: Laws of physics pertaining to gas exchange. In Fahri, L. E.; Tenney, S. M. (eds.): Handbook of Physiology. Section 3, The Respiratory System, Vol. IV: Gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987, pp. 13–32.

Piiper, J.; Scheid P.: Diffusion and convection in intrapulmonary gas mixing. In Fahri. L. E.; Tenney, S. M. (eds.): Handbook of Physiology. Section 3, The Respiratory System, Vol. IV: Gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987, pp. 51–70.

34

Transporte de gases por la sangre e intercambio gaseoso a nivel de los tejidos

15

Norberto C. González

www.el12cirujano.blogspot.com

TRANSPORTE DE O_2

19

El O_2 difunde desde el alvéolo al capilar pulmonar, donde es transportado por la sangre para ser utilizado en los tejidos. En la sangre, el O_2 se encuentra de dos formas: una pequeña porción (normalmente menos del 2% del total) se halla disuelta en el plasma y el líquido intracelular del glóbulo rojo; el resto se encuentra combinado químicamente con la hemoglobina (Hb).

O_2 disuelto. La concentración de O_2 disuelto en la sangre está determinada por la P_{O_2} y por el coeficiente de solubilidad del O_2. A 37°C, el coeficiente de solubilidad del O_2 es 0,003 ml O_2/(dl sangre . mm Hg). En la sangre arterial, cuya P_{O_2} es ~100 mm Hg, la concentración de O_2 disuelto ($[O_2]_{dis}$) es aproximadamente:

$$[O_2]_{dis} = 0{,}003 \text{ ml/(dl . mm Hg)} \times 100 \text{ mm Hg} = 0{,}3 \text{ ml } O_2\text{/dl sangre} \quad (1)$$

Esto equivale a 3 ml de O_2 por litro de sangre. El flujo de O_2 transportado por la sangre, es decir, el volumen de O_2 transportado a los tejidos en cada minuto, es igual al producto del contenido de O_2 en la sangre multiplicado por el volumen minuto cardíaco. Si la sangre no contuviera Hb y los tejidos fueran perfundidos solamente por plasma, el flujo de O_2 a los tejidos por minuto en un individuo con un volumen minuto cardíaco de 5 l sería:

$$3 \text{ ml } O_2\text{/l plasma} \times 5 \text{ l plasma/min} = 15 \text{ ml } O_2\text{/min}$$

Un individuo que posee un volumen minuto cardíaco de 5 l/min consume aproximadamente 250–300 ml de O_2 por minuto. En ausencia de Hb, la cantidad de O_2 transportada por cada litro de plasma es suficiente para abastecer solamente 5-6% del consumo de O_2 basal, suponiendo que todo el O_2 es extraído del plasma en su paso por los tejidos.

La cantidad de O_2 transportada en forma disuelta puede ser aumentada en forma considerable si se incrementa la P_{O_2} en forma sustantiva. Por ejemplo, la respiración de O_2 puro a 2–3 atmósferas de presión en cámaras hiperbáricas[1] puede estar indicada en casos de infecciones gangrenosas o de intoxicación por monóxido de carbono. En estas condiciones, la P_{O_2} de la sangre arterial puede alcanzar 1.800 a 2.000 mm Hg, y el contenido de O_2 *disuelto* en la sangre arterial puede llegar a 50–60 ml O_2/l de sangre. Si el volumen minuto es de 5 l/min, el flujo de O_2 *disuelto* suministrado a los tejidos será ahora aproximadamente:

$$50 \text{ ml } O_2 \text{ disuelto/l sangre} \times 5 \text{ l sangre/min} = 250 \text{ ml } O_2\text{/min}$$

En estas condiciones, la cantidad de O_2 disuelto transportada a los tejidos por minuto es aproximadamente igual al O_2 consumido por el organismo en el mismo tiempo.

Transporte de O_2 por la Hb. La Hb es una proteína compleja de alto peso molecular (64.484 Da) formada por 4 cadenas de aminoácidos. La Hb humana posee 2 cadenas α de 143 aminoácidos y dos cadenas β que contienen 146 aminoácidos. Cada una de las cadenas contiene un grupo hem que posee un átomo de hierro, el cual se puede combinar en forma reversible con el O_2, de tal manera que cada molécula de Hb es capaz de combinarse con 4 moléculas de O_2. El Fe se mantiene en estado ferroso (Fe^{2+}) ya que en forma férrica (Fe^{3+}) la oxidación es irreversible. La Hb que contiene Fe^{3+} se denomina metahemoglobina.

La cantidad máxima de O_2 que puede ser transportada por 1 g de Hb se puede calcular, ya que 1 mol de Hb (64.484 g) se combina con 4 moles de O_2 (22,4 l de O_2/mol), de manera que 1 g de Hb se puede combinar con (4 × 22,4)/64.484 = 1,39 ml O_2.

En la práctica, el volumen de O_2 que puede ser transportado por 1 g de Hb es menor, aproximadamente 1,34 a 1,36 ml O_2, ya que normalmente la sangre contiene una pequeña proporción de metahemoglobina que no puede aceptar O_2. En los ejemplos de la discusión siguiente, usaremos el valor de 1,34 ml O_2/g Hb.

El papel de la Hb en el transporte de O_2 se puede apreciar continuando con el ejemplo anterior en el cual analizamos la capacidad del plasma para transportar O_2 disuelto. La concentración normal de Hb es de 15 g/dl de sangre; como se verá más adelante, el volumen de O_2 combinado con la Hb en la sangre arterial es cercano al máximo posible; por consiguiente, el volumen de O_2 combinado con la Hb contenida en un litro de sangre será cercano a:

$$15 \text{ g Hb/dl} \times 1{,}34 \text{ ml } O_2\text{/g Hb} \times 10 = 200 \text{ ml } O_2\text{/l sangre}$$

Si el volumen minuto cardíaco es de 5 l/min, la cantidad de O_2 suministrada a los tejidos por la Hb contenida en la sangre es aproximadamente:

$$200 \text{ ml } O_2\text{/l sangre} \times 5 \text{ l sangre/min} = 1.000 \text{ ml } O_2\text{/min}$$

---

[1] En general, estas condiciones se pueden mantener solamente por períodos breves dada la toxicidad de las concentraciones elevadas de O_2.

Construcción de la curva de disociación de la oxihemoglobina

O_2 disuelto (ml/dl) = 0,003 ml/(mm Hg.dl) × P_{O_2} (mm Hg)

O_2 combinado con Hb ($[O_2]_{Hb}$) (ml/dl) = $[O_2]_{total}$ (ml/dl) − $[O_2]_{dis}$ (ml/dl)

$$\text{Saturación de Hb con } O_2\ (\%) = \frac{[O_2]_{Hb}\ (\text{ml/dl})}{[Hb]\ (\text{g/dl}) \times 1{,}34\ \text{ml/g}} \times 100$$

P_{O_2} (mm Hg)	10	20	30	40	50	60	80	100
$[O_2]_{total}$ (ml/dl)	1,95	6,54	11,59	15,06	17,17	18,36	19,42	19,78
$[O_2]_{dis}$ (ml/dl)	0,03	0,06	0,09	0,12	0,15	0,18	0,24	0,3
$[O_2]_{Hb}$ (ml/dl)	1,92	6,48	11,5	14,94	17,02	18,18	19,18	19,48
sat O_2 (%)	9,6	32,4	57,5	74,7	85,1	90,9	95,9	97,4

Fig. 34-1. Representación esquemática del procedimiento para construir la curva de disociación de la oxihemoglobina. (Datos de Severinghaus, J. J. Appl. Physiol. 21:1108, 1966.)

Si los requerimientos metabólicos son los del ejemplo anterior, el consumo de O_2 será de 250–300 ml/min. Esto significa que de los 1.000 ml de O_2 que llegan a los tejidos en cada minuto, solo 250 a 300 ml son consumidos por los tejidos, mientras que 700 a 750 ml de O_2 retornan a los pulmones por la sangre venosa. Esta cantidad de O_2 que no se utiliza y que retorna a los pulmones constituye una reserva funcional que puede ser utilizada en caso de que las necesidades metabólicas del organismo aumenten.

La combinación de la Hb con el O_2 no es una función lineal de la P_{O_2}, y la forma que adopta la relación que existe entre el volumen de O_2 combinado con la Hb y la P_{O_2}, la *curva de disociación de la oxihemoglobina,* tiene un significado funcional importante. La curva de disociación de la Hb se puede construir de la siguiente manera (fig 34-1): Alícuotas de sangre son equilibradas en un tonómetro con mezclas de gases de diferente P_{O_2}. El volumen total de O_2 (disuelto y combinado con la Hb) contenido en un volumen determinado de sangre es medido; esto habitualmente se hace mediante métodos que extraen o desplazan el O_2 contenido en la sangre. Al volumen total de O_2 se le sustrae el volumen de O_2 disuelto, cuyo valor se obtiene a partir de la P_{O_2} y del coeficiente de solubilidad; la diferencia es el volumen de O_2 que se encuentra combinado con la Hb ($[O_2]_{Hb}$) que hay en 100 ml de sangre (ml O_2/dl sangre). La *capacidad* de la Hb de transportar O_2 es igual a la concentración de Hb, en g/dl, multiplicada por 1,34 ml O_2/g Hb. El cociente entre la $[O_2]_{Hb}$ y la capacidad de O_2 de la Hb, es decir, el volumen de O_2 combinado con la Hb de una muestra de sangre en relación con el volumen máximo de O_2 que puede ser transportado por la Hb de esa muestra, es la *saturación* de O_2 de la Hb (S_{O_2}), la cual suele expresarse como porcentaje:

$$(S_{O_2})\ (\%) = \frac{[O_2]_{Hb}\ (\text{ml/dl})}{[Hb]\ (\text{g/dl}) \times 1{,}34\ \text{ml/g}} \times 100 \qquad (2)$$

Cuando decimos que la saturación de O_2 de la Hb es, por ejemplo, del 50%, estamos significando que el volumen de O_2 combinado con la Hb de esa muestra es el 50% del volumen máximo que podría ser transportado por esa cantidad de Hb. La *capacidad de O_2 de la Hb*, en este caso, es utilizada sólo en un 50%.

El contenido de O_2 en la sangre (C_{O_2}), comúnmente expresado en ml STPD/dl (a veces denominado volúmenes %), es la suma del O_2 disuelto y el O_2 combinado con la Hb, de manera que:

$$C_{O_2}\ (\text{ml/dl}) = \frac{[Hb]\ (\text{g/dl}) \times 1{,}34\ \text{ml/g} \times S_{O_2}\ (\%)}{100} + [0{,}003\ \text{ml/(dl.mm Hg)} \times P_{O_2}\ (\text{mm Hg})] \qquad (3)$$

La ecuación (3) demuestra los dos factores que determinan el contenido de O_2 en la sangre: la concentración de Hb y el porcentaje de su saturación con el O_2.[2] El C_{O_2} puede cambiar a raíz de modificaciones en uno (o en ambos) de estos factores. Por ejemplo, el C_{O_2} disminuye en casos de anemia, aunque la P_{O_2} y la S_{O_2} sean normales, como ocurre si la función pulmonar es normal. Por otra parte, una disminución en la P_{O_2} suficientemente grande como para disminuir la S_{O_2} (hipoventilación, enfermedad pulmonar) también disminuirá el C_{O_2}. Es posible que el contenido de O_2 se mantenga dentro de valores relativamente normales a pesar de que la saturación disminuya: esto se ve en casos de enfermedad pulmonar en que la Pa_{O_2} decae por períodos largos, o en individuos sanos aclimatados a la altura. En estos casos, la concentración de Hb aumenta debido a la estimulación de la formación de glóbulos rojos producida por el aumento de la concentración de la hormona eritropoyetina. En estos casos, el aumento de la concentración de Hb tiende a compensar la disminución de su saturación con O_2.

La curva de disociación de la Hb se puede representar gráficamente como S_{O_2} en función de la P_{O_2}, o como C_{O_2} en

---

[2] Como se indicó anteriormente, salvo en circunstancias especiales, la fracción disuelta contribuye en grado mínimo al contenido de O_2 de la sangre.

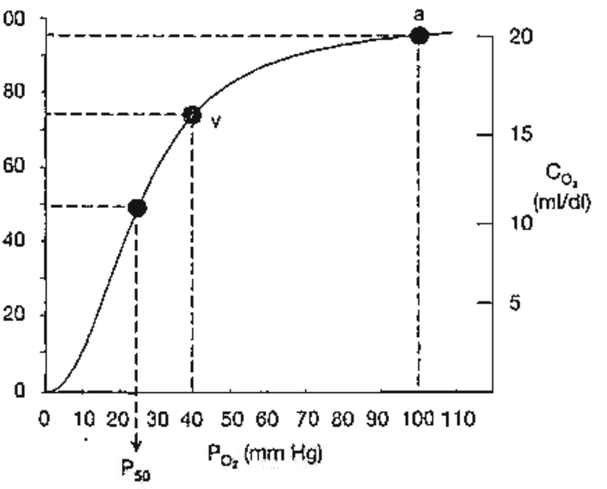


Fig. 34-2. Curva de disociación de la oxihemoglobina: Datos de la figura 34-1. *a*, composición de la sangre arterial; *v*, composición de la sangre venosa mixta; C_{O_2}, contenido de O_2 de la sangre (ml/dl); S_{O_2} *(%)*, saturación de O_2 de la Hb; P_{50}, P_{O_2} necesaria para obtener una saturación de O_2 de la Hb = 50%.

función de la P_{O_2} (fig. 34-2). Como la mayoría del O_2 en la sangre es transportado por la Hb, la forma de ambas curvas es esencialmente igual excepto que, como el contenido de O_2 es determinado en parte por la [Hb], la representación gráfica de la P_{O_2} respecto al contenido de O_2 es influida por la concentración de Hb. Además, el contenido de O_2 de la sangre aumenta indefinidamente cuando la P_{O_2} se eleva por encima de los valores fisiológicos. La forma característica de la curva se debe al proceso de interacción entre los grupos hem, por el cual su combinación con el O_2 aumenta la afinidad para el O_2 de los grupos hem restantes. A valores bajos de P_{O_2} (aproximadamente 0–50 mm Hg), la curva es empinada; a mayores valores de P_{O_2} la curva es relativamente aplanada. La sangre arterial (P_{O_2} ~ 100 mm Hg, Sa_{O_2} ~ 97.5%) se encuentra en la zona plana, mientras que la sangre venosa ($P\bar{v}_{O_2}$ ~ 40 mm Hg, $S\bar{v}_{O_2}$ ~ 75%) se encuentra en la zona empinada.

La ubicación de los valores normales de sangre arterial y venosa en la curva, así como su forma, tiene importantes consecuencias funcionales. *Primero*, es evidente que, en circunstancias normales, la Hb de la sangre arterial está casi totalmente saturada con O_2. Esto significa que un incremento en la P_{O_2} de la sangre arterial *por encima del valor normal* aumentará la S_{O_2} solamente en un 2–3% y, por consiguiente, no aumentará el contenido de O_2 de la sangre arterial en forma sustancial. Por ejemplo, si una persona con función pulmonar normal respira O_2 puro, el contenido de O_2 en la sangre arterial aumentará solamente cerca de 10% con respecto al valor observado al respirar aire; este aumento incluye el incremento del O_2 combinado con la Hb así como del O_2 disuelto. *Segundo*, el hecho de que la curva sea poco empinada en los valores cercanos a la P_{O_2} arterial tiene otra consecuencia importante: una disminución en la Pa_{O_2} producirá cambios relativamente pequeños en la Sa_{O_2}; por ejemplo, para una P_{O_2} de 100 mm Hg, la S_{O_2} es de 97.4%; si la P_{O_2} disminuye a 60 mm Hg, la S_{O_2} disminuye sólo a 91%. Esto constituye una reserva funcional importante ya que en condiciones de baja P_{O_2} en la sangre arterial, como por ejemplo en enfermedades pulmonares, hipoventilación central, ascenso a la altura, el contenido de O_2 en la sangre arterial se mantiene en valores relativamente normales aunque la P_{O_2} sea anormalmente baja.

Tercero, la pendiente empinada de la curva de disociación de la oxihemoglobina a valores reducidos de P_{O_2} favorece la transferencia de O_2 a los tejidos. El continuo consumo de O_2 por las células hace que la P_{O_2} de los tejidos que rodean a los capilares sea más baja que la de la sangre en el extremo arterial del capilar. En respuesta a este gradiente de presión parcial, el O_2 contenido en el capilar difunde hacia las células. A medida que el O_2 abandona el capilar, la P_{O_2} de la sangre disminuye, lo que hace que la disociación del O_2 de la Hb continúe. En todo momento, los valores de P_{O_2} y S_{O_2} deben obedecer a la curva de disociación de la oxihemoglobina. Cuando eventualmente se alcanza la zona empinada de la curva, la Hb cede un volumen mayor de O_2 por cada mm Hg de descenso de la P_{O_2}; una vez que se ha alcanzado la parte empinada de la curva, la Hb puede ceder cantidades relativamente grandes de O_2 a los tejidos con cambios relativamente pequeños en la P_{O_2}. De esta manera se previene un descenso exagerado de la P_{O_2} en el capilar, lo cual sucedería si la curva fuese menos empinada. Esto es importante ya que una P_{O_2} capilar relativamente alta mantiene el gradiente de presión parcial respecto de la célula y favorece la difusión de O_2 hacia los tejidos.

Factores que influyen en la afinidad de la Hb por el O_2. Otra característica de la combinación entre la Hb y el O_2 es que, para una P_{O_2} determinada, la saturación de la Hb con el O_2 no es fija: la *afinidad* de la Hb por el O_2 varía de acuerdo con las condiciones del medio que rodea a la molécula de Hb (fig. 34-3). La afinidad de la Hb por el O_2 se puede estimar por el valor de P_{O_2} que se necesita para obtener una S_{O_2} de 50%; este valor de P_{O_2} se denomina P_{50}, y en la sangre humana normal es de 26 mm Hg. Un *aumento* en la afinidad de la Hb por el O_2 acarrea una *disminución* de la P_{50}, de manera que una P_{O_2} menor de 26 mm Hg es suficiente para saturar la Hb al 50% de su capacidad. En este caso, la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la *izquierda*. Una *disminución* de la afinidad de

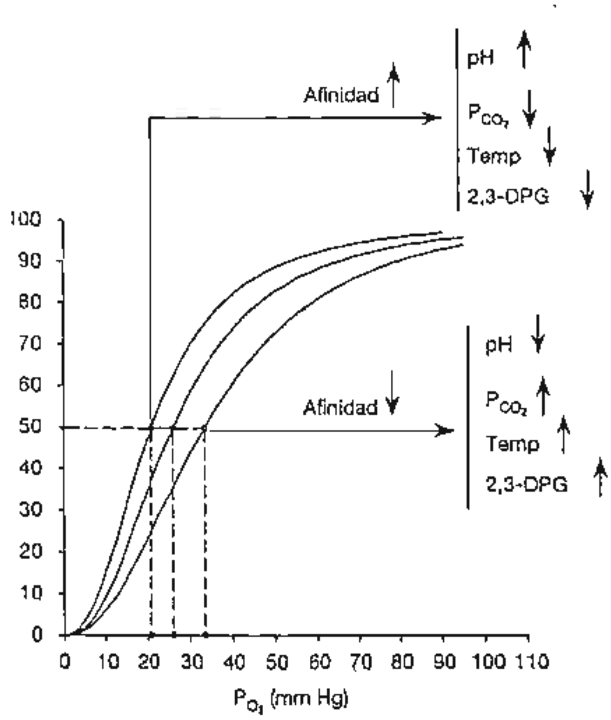


Fig. 34-3. Efecto de los cambios en la temperatura, pH, P_{CO_2} y concentración de 2,3-DPG en la afinidad de la Hb por el O_2.

la Hb por el O_2 se caracteriza por un *aumento* de la P_{50}, y la curva se desplaza hacia la *derecha*.

Los factores más importantes en la regulación de la afinidad de la Hb por el O_2 son el pH, la P_{CO_2} y la temperatura de la sangre, así como la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en el interior del glóbulo rojo. El efecto de estos factores en la afinidad de la Hb por el O_2 se puede estimar a partir de los cambios en la P_{50}. En general, los efectores que modifican la afinidad de la Hb por el O_2 lo hacen por medio de su combinación con aminoácidos en las cadenas α y β de la Hb. Esto produce cambios conformacionales en la disposición de las cadenas que en última instancia afectan la facilidad con que el O_2 se combina con el Fe^{2+}.

pH. El efecto del pH se produce por medio de la combinación del ion H^+ en diversos sitios de la molécula de Hb, principalmente el núcleo imidazol de la histidina. Una disminución del pH (aumento de [H^+]) disminuye la afinidad de la Hb por el O_2 (aumento de la P_{50}) y determina que la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplace hacia la derecha.

P_{CO_2}. El CO_2 afecta la afinidad de la Hb por el O_2 por medio de dos mecanismos: por un lado, el CO_2 se combina directamente con los terminales N de la valina en las cadenas α y β. Además, el CO_2 cambia la concentración de H^+ a través de la reacción:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

12 El efecto del CO_2 fue descrito por Christian Bohr en 1904 y se denomina efecto Bohr. En la actualidad, se distingue entre el *efecto Bohr del CO_2* y el *efecto Bohr del ácido fijo*. Cuando aumenta la P_{CO_2}, la afinidad de la Hb disminuye (aumento de la P_{50}, desplazamiento de la curva hacia la derecha). El cambio en la P_{50} producido por el CO_2 es el resultado de contribuciones aproximadamente iguales de los efectos independientes del CO_2 y del H^+.

Temperatura. Un aumento de la temperatura disminuye la afinidad de la Hb por el O_2 (aumento de la P_{50}, desplazamiento de la curva hacia la derecha).

2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Este es un intermediario en el flujo glucolítico que se encuentra en el glóbulo rojo en concentraciones mucho más elevadas que en otras células. Un aumento del 2,3-DPG produce una disminución de la afinidad de la Hb por el O_2 por medio de su combinación con las cadenas β que se encuentran en el interior de la molécula de Hb. La concentración de 2,3-DPG es modificada por el pH, ya que los cambios de éste afectan el flujo glucolítico por intermedio de cambios en la actividad de la enzima fosfofructocinasa. Por ejemplo, la acidosis que ocurre en la sangre almacenada disminuye la concentración de 2,3-DPG y aumenta la afinidad de la Hb por el O_2.[3]

La curva de disociación de la oxihemoglobina se puede expresar como una relación lineal:

$$\log\left(\frac{S_{O_2}}{1 - S_{O_2}}\right) = n \log P_{O_2} \qquad (4)$$

donde *n* es el coeficiente de cooperatividad. Cuando la saturación de O_2 es del 50% ($S_{O_2} = 0{,}5$), el término $\log (S_{O_2}/(1 - S_{O_2}))$ es = 0, y $\log P_{O_2} = \log P_{50}$. El efecto Bohr del CO_2 se puede cuantificar como $\Delta \log P_{50}/\Delta \log P_{CO_2}$ y el efecto Bohr del ácido fijo se puede expresar como $\Delta \log P_{50}/\Delta$ pH.

Significado funcional de los cambios de la afinidad de la Hb por el O_2. Un cambio en la P_{50} significa que la saturación de la Hb que se observa para una P_{O_2} determinada aumentará o disminuirá, dependiendo de la dirección del cambio. En general, los cambios en la P_{50} producen mayores cambios en la S_{O_2} a P_{O_2} intermedias (20-60 mm Hg) que a P_{O_2} menores o mayores. Por consiguiente, los cambios en la P_{50} tienen menor influencia sobre la oxigenación de la Hb en los capilares pulmonares que sobre su desoxigenación en los tejidos, y de esa manera influyen más en la capacidad de la Hb de suministrar O_2 a los tejidos que en su capacidad de captar O_2 en el pulmón.

El ejercicio físico es un ejemplo útil para ilustrar el efecto de los cambios en la P_{50} sobre el transporte de O_2. El aumento del $\dot{V}_{CO_2}$ tiende a aumentar la P_{CO_2} de los tejidos y de la sangre capilar que los perfunde. El pH disminuye a causa del aumento de la P_{CO_2} y también del incremento de la producción de H^+ secundario al aumento en el flujo glucolítico. A estos cambios se les agrega el aumento de temperatura que acompaña a la contracción muscular. Todos estos factores conducen a una elevación de la P_{50} de la sangre que circula por los capilares de los músculos activos, lo

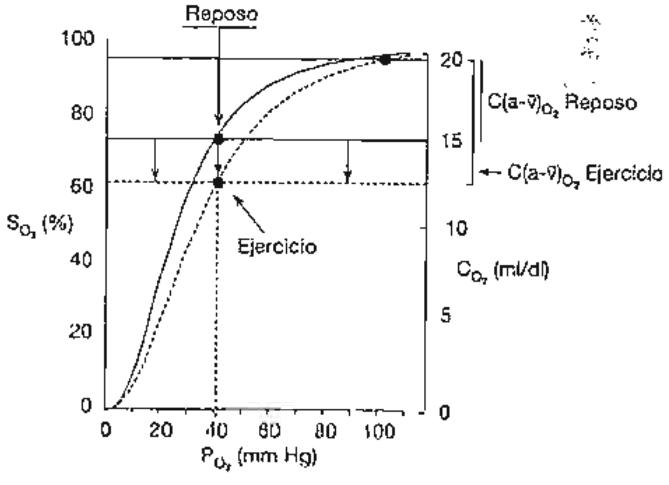


Fig. 34-4. Efecto del ejercicio en la curva de disociación de la oxihemoglobina. El aumento de las necesidades energéticas del organismo es satisfecho mediante incrementos del volumen minuto cardíaco y la extracción de O_2 por los tejidos (aumento de la diferencia arteriovenosa del contenido de O_2, $C(a-v)_{O_2}$). El aumento de temperatura, la disminución del pH y el aumento de la P_{CO_2} de la sangre venosa que ocurren durante el ejercicio desplazan la curva hacia la derecha (disminución de la afinidad de la Hb por el O_2, aumento de la P_{50}), lo que hace que, para una P_{O_2} dada, la saturación de O_2 de la Hb en la sangre venosa disminuya; esto facilita el suministro de O_2 ya que hace que la Hb se disocie del O_2 sin que la P_{O_2} venosa se reduzca en forma marcada. Mientras tanto, la oxigenación de la sangre en el pulmón no se ve limitada gracias a dos mecanismos diferentes: por una parte, el desplazamiento hacia la derecha origina menores cambios a valores de P_{O_2} elevados (zona arterial) que a los valores de P_{O_2} de la zona venosa. Segundo, el cambio de la P_{50} es menor en la sangre que circula por el pulmón ya que el aumento de la ventilación tiende a mantener la P_{CO_2} y la temperatura en la sangre capilar pulmonar dentro de límites normales y tiende a moderar la disminución del pH. Como resultado de estos cambios, la diferencia arteriovenosa en el contenido de O_2 aumenta sin una disminución marcada de la P_{O_2} de la sangre que circula por los tejidos.

---

[3] El significado funcional del efecto del 2,3-DPG en el transporte de O_2 no es claro. La concentración de 2,3-DPG aumenta en individuos con baja P_{O_2}. La interpretación que se ha dado es que el aumento de la P_{50} favorecería la extracción de O_2 por los tejidos. Aunque esto es cierto, el mismo razonamiento se puede emplear para aducir que la oxigenación de la sangre a nivel pulmonar puede verse comprometida por la elevación de la P_{50}.

que hace que, para una P_{O_2} determinada, la saturación de O_2 de la Hb disminuya. Así, el volumen de O_2 cedido por la Hb a su paso por los tejidos aumenta a medida que la afinidad de la Hb por el O_2 disminuye (fig. 34-4). Mientras tanto, la capacidad de oxigenación de la Hb en los pulmones no cambia mayormente debido a la combinación de dos factores: primero, como se indicó anteriormente, el efecto en la S_{O_2} del cambio de la P_{50} es menor a la P_{O_2} observada en los capilares pulmonares; segundo, la P_{50} cambia menos en los capilares pulmonares que en los tejidos. Esto se debe a que el aumento de la ventilación característico del ejercicio mantiene la P_{CO_2} a nivel normal y tiende a disminuir la temperatura de la sangre. De esta manera, mientras la saturación de O_2 de la Hb disminuye en forma significativa a nivel de los tejidos, el cambio a nivel pulmonar es mucho menor. Por consiguiente, el suministro de O_2 a los tejidos se ve facilitado, mientras que la oxigenación de la sangre arterial en el pulmón no es afectada.

Estos mecanismos pueden tener un efecto sustancial en el suministro de O_2 a los tejidos (fig. 34-4). Por ejemplo, durante el ejercicio relativamente intenso, la temperatura de la sangre que abandona el extremo venoso del capilar de los músculos activos puede llegar a 39°C, el pH a 7,3 y la P_{CO_2} a 50 mm Hg. Estos cambios acarrearán un aumento de la P_{50} a aproximadamente 33 mm Hg. Suponiendo que la concentración de Hb es normal, si la P_{O_2} de la sangre que abandona el extremo venoso del capilar fuera de 40 mm Hg, el contenido de O_2 sería de aproximadamente 12,5 ml/dl, en lugar de 15 ml/dl si la P_{50} se hubiera mantenido a 26 mm Hg. Este cambio en la P_{50} permite que cada decilitro de sangre que circula por los músculos activos pueda aumentar en 50% (2,5 ml) el volumen de O_2 cedido a los tejidos.

Utilización de O_2 en los tejidos. El flujo de O_2 transportado a los tejidos por la sangre arterial ($\dot{T}_{O_2}$ [ml/min]) se puede calcular como el producto del volumen minuto cardíaco ($\dot{Q}$ [ml/min]) multiplicado por el contenido de O_2 de la sangre arterial (Ca_{O_2} [ml/l]), de manera que:

$$\dot{T}_{O_2} = \dot{Q} \times Ca_{O_2} \tag{5}$$

Los tejidos no consumen todo el O_2 suministrado. El O_2 que no es consumido retorna al pulmón con la sangre venosa. Esta cantidad es igual al producto del volumen minuto cardíaco multiplicado por el contenido de O_2 en la sangre venosa mezclada ($C\bar{v}_{O_2}$). La diferencia entre el flujo de O_2 transportado a los tejidos y el flujo de O_2 que retorna de los tejidos es la cantidad de O_2 consumida por éstos en ese tiempo ($\dot{V}_{O_2}$):

$$\dot{V}_{O_2}\ (\text{ml/min}) = (\dot{Q} \times Ca_{O_2}) - (\dot{Q} \times C\bar{v}_{O_2}) \tag{6}$$

o, simplemente:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \times C(a\text{-}\bar{v})_{O_2} \tag{7}$$

donde $C(a\text{-}\bar{v})_{O_2}$ es la diferencia arteriovenosa en el contenido de O_2. Este es el principio de Fick, desarrollado por el fisiólogo alemán Adolph Fick en 1870.

La fracción del O_2 suministrado a los tejidos que es consumida por éstos es el cociente de extracción de O_2 ($F_{O_2\,ext}$):

$$F_{O_2\,ext} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{T}_{O_2}} = \frac{\dot{Q} \times C(a\text{-}\bar{v})_{O_2}}{\dot{Q} \times Ca_{O_2}} = \frac{C(a\text{-}\bar{v})_{O_2}}{Ca_{O_2}} \tag{8}$$

La ecuación de Fick demuestra las estrategias que puede utilizar el organismo para adaptar el suministro de O_2 a sus necesidades (fig. 34-5). El consumo de O_2 puede aumentar en respuesta a incrementos en los requerimientos de O_2, como por ejemplo los aumentos de la actividad

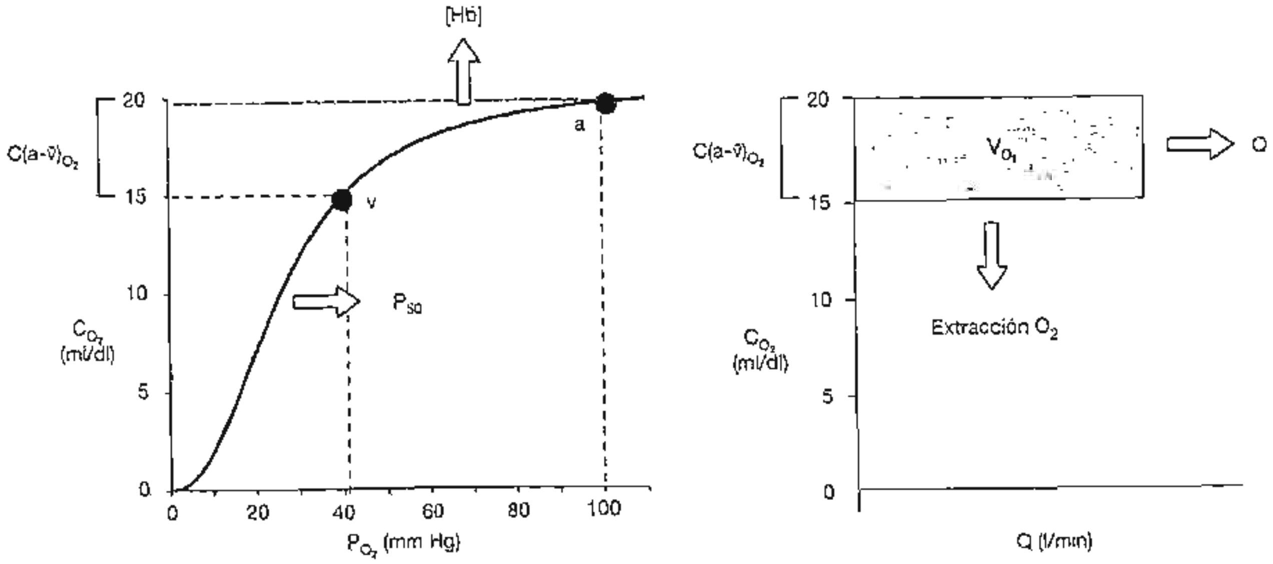


Fig. 34-5. Mecanismos para aumentar el suministro de O_2 a los tejidos. Estos pueden ser: 1) Aumento de la concentración de Hb (reserva hemática, panel izquierdo); se ve en casos de disminución crónica de la P_{O_2} arterial. El aumento de la [Hb] produce un incremento en el contenido de O_2 para un determinado valor de P_{O_2} y S_{O_2}. 2) Aumento de la P_{50} (disminución de la afinidad de la Hb por el O_2): cuanto menor es la afinidad, menor es la saturación de la Hb para un valor dado de P_{O_2} y mayor el volumen de O_2 cedido por la sangre a los tejidos. El panel de la derecha representa la diferencia arteriovenosa en función del volumen minuto cardíaco. El área sombreada es equivalente al producto $\dot{Q} \times C(a\text{-}\bar{v})_{O_2}$ = consumo de O_2. V_{O_2} puede aumentar por aumento de la extracción de O_2 por los tejidos (aumento de $C(a\text{-}\bar{v})_{O_2}$) o por aumento del volumen minuto (reserva circulatoria).

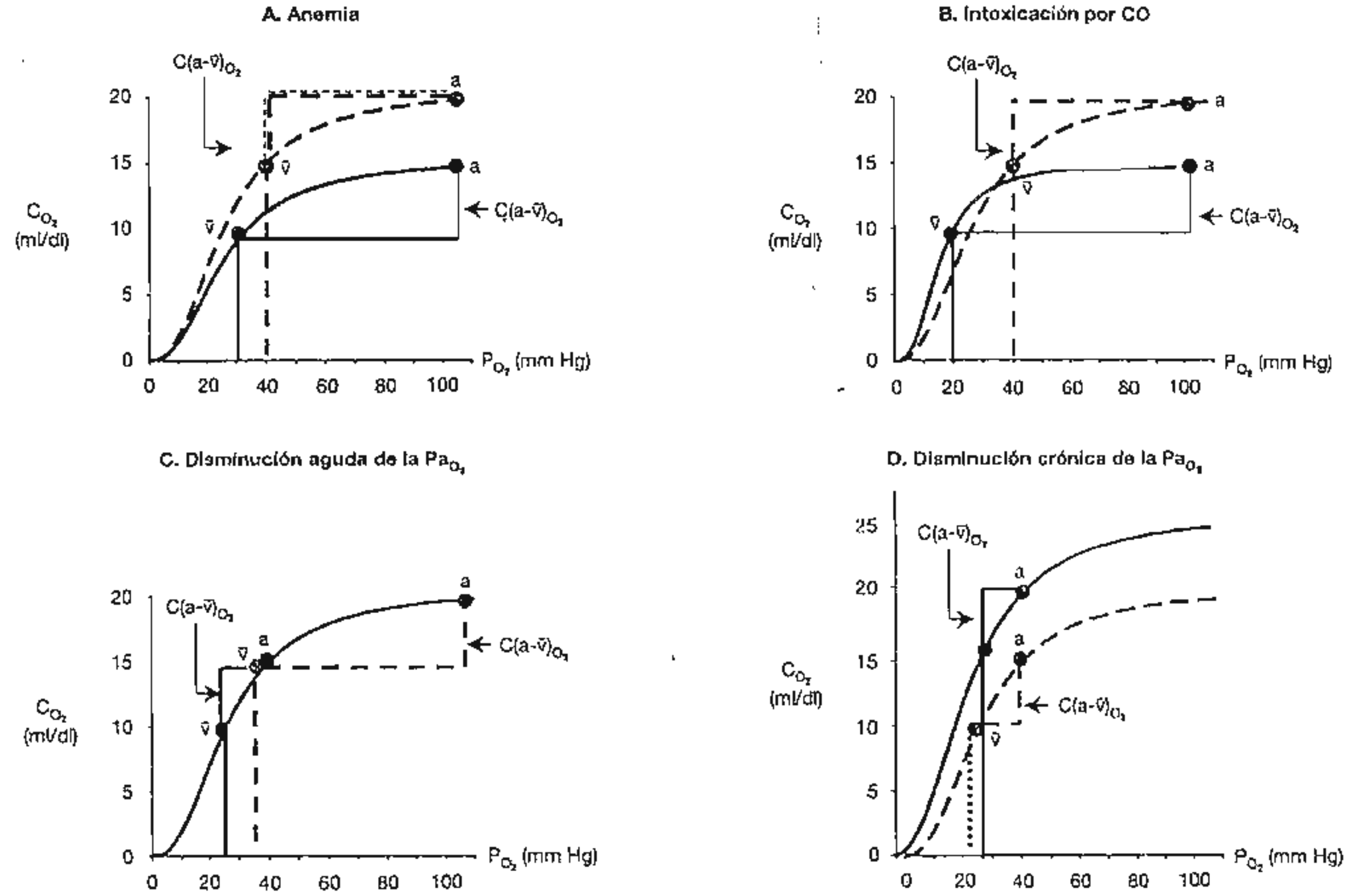


Fig. 34-6 Cambios en los mecanismos de transporte de O_2 en circunstancias patológicas. Efecto de la anemia (*A*) y de la intoxicación por CO (*B*). Las *líneas quebradas* representan la condición normal, las *sólidas* la condición patológica. En ambos casos el contenido de O_2 en la sangre arterial disminuye mientras que la Pa_{O_2} se mantiene dentro de límites normales. Si la $C(a-\bar{v})_{O_2}$ se mantiene, el contenido de O_2 de la sangre venosa disminuirá tanto como el de la sangre arterial; sin embargo, la disminución de la P_{O_2} venosa será mucho menor que la arterial, debido a la pendiente empinada de la curva en esa región. El CO disminuye la cantidad de Hb disponible para combinarse con el O_2, y de esa forma también disminuye el contenido de O_2 en la sangre; sin embargo, para iguales contenidos de O_2 en la sangre arterial, el efecto del CO sobre el transporte de O_2 es más nocivo que el de la anemia ya que el CO aumenta la afinidad de la Hb libre por el O_2. Este cambio no afecta mayormente la saturación de Hb de la sangre arterial, pero hace más difícil disociar el O_2 de la Hb a nivel de los tejidos. Como resultado, la P_{O_2} venosa disminuye más en la intoxicación por CO que en la anemia, ya que la P_{O_2} necesaria para obtener una saturación dada es menor en presencia de CO. Esta disminución de la $P\bar{v}_{O_2}$ tiende a reducir el gradiente para la difusión y comprometer aún más el suministro de O_2 a los tejidos. Tanto la anemia como la intoxicación por CO frecuentemente muestran un aumento del volumen minuto que tiende a disminuir la $C(a-\bar{v})_{O_2}$ y a incrementar el contenido de O_2 y la P_{O_2} en la sangre venosa. Los gráficos inferiores ilustran el efecto de la disminución de la P_{O_2} de la sangre arterial en forma aguda (*C*) y crónica (*D*). Al disminuir la Pa_{O_2} (*línea sólida*), la saturación y el contenido de O_2 de la sangre arterial disminuyen; sin embargo, gracias a la pendiente aplanada de la curva en la zona arterial, la disminución de la Ca_{O_2} es proporcionalmente menor que la disminución de la P_{O_2}. Si la $C(a-v)_{O_2}$ se mantiene, la $C\bar{v}_{O_2}$ disminuirá en forma igual a la Ca_{O_2}; sin embargo, la $P\bar{v}_{O_2}$ disminuirá menos que la Pa_{O_2} debido a la pendiente empinada de la curva en la región venosa. Si la disminución de la Pa_{O_2} se prolonga (*D*), la producción de glóbulos rojos aumenta y la Ca_{O_2} se incrementa proporcionalmente al aumento de la [Hb] (*línea sólida*). Si la $C(a-\bar{v})_{O_2}$ se mantiene, el contenido de O_2 en la sangre venosa así como la $P\bar{v}_{O_2}$ aumentarán con respecto a la condición aguda (*línea quebrada*). Estos ejemplos demuestran la utilidad funcional de la forma de la curva de disociación de la Hb: la zona aplanada protege la oxigenación de la Hb en el pulmón, mientras que la zona empinada ayuda a mantener el suministro de O_2 a los tejidos.

muscular o del metabolismo de otros tejidos. Este aumento de los requerimientos es suplido por un aumento del suministro de O_2 a los tejidos ($\dot{T}_{O_2} = \dot{Q} \times Ca_{O_2}$), el cual puede ocurrir por medio de cambios en el volumen minuto cardíaco (reserva circulatoria) o en el contenido de O_2 de la sangre (reserva hemática). Este último puede cambiar a raíz de modificaciones en la concentración de Hb o en la P_{O_2}. Los aumentos de la [Hb] desempeñan un papel secundario en los cambios rápidos de $\dot{V}_{O_2}$, como por ejemplo en el ejercicio, pero pueden contribuir a mantener un suministro de O_2 adecuado en condiciones de incremento de los requerimientos prolongadas (enfermedades pulmonares con baja Pa_{O_2}, adaptación a la altura), ya que para ser implementados necesitan el tiempo necesario para elevar la producción de glóbulos rojos. Por otra parte, los aumentos en la Pa_{O_2} por encima de lo normal, como vimos anteriormente, tienen poco efecto en la saturación de O_2 de la Hb. Sin embargo, si la Pa_{O_2} es baja, su ascenso puede cambiar la S_{O_2} considerablemente. Un ejemplo es el efecto de la hiperventilación en la altura, que tiende a moderar el descenso de la Pa_{O_2} y de la Sa_{O_2}.

La otra estrategia utilizada (en muchos casos junto con el incremento en el suministro de O_2) es el aumento de la extracción de O_2 por los tejidos. Este puede ocurrir por medio de un aumento de la P_{50} y también del cociente de extracción. El papel desempeñado por los cambios en la

Tabla 34-1. Transporte de CO_2 por la sangre

	Arterial (mmol/l)	*Venosa (mmol/l)*
Sangre entera (1.000 ml)		
CO_2 total	21,53	23,21
Plasma (600 ml)		
CO_2 total	15,94	16,99
CO_2 disuelto	0,71	0,8
Bicarbonato	15,23	16,19
Glóbulos rojos (400 ml)		
CO_2 total	5,59	6,22
CO_2 disuelto	0,34	0,39
Carbaminos	0,97	1,17
Bicarbonato	4,28	4,66

Adaptada de Henderson, J. L.: Blood. Yale University Press, New Haven, 1928.

P_{50} ya fue analizado. Un aumento del cociente de extracción simplemente significa que la diferencia arteriovenosa de O_2 asciende en relación al contenido de O_2 de la sangre arterial. Cuando la actividad metabólica aumenta, la P_{O_2} celular disminuye y permite un descenso de la P_{O_2} en la sangre capilar sin compromiso del gradiente de presión parcial necesario para la difusión.

Aparte de los cambios en las necesidades de O_2 que ocurren en el transcurso de la actividad normal, el transporte de O_2 puede verse alterado por condiciones patológicas o por cambios en las condiciones del ambiente. La figura 34-6 muestra tres casos en los cuales el contenido de O_2 cambia a raíz de tres mecanismos diferentes: anemia, intoxicación por CO y disminución de la P_{O_2} arterial, esta última antes y después de la compensación hemática.

En el ejemplo, se ha supuesto que el consumo de O_2 es el mismo en todos los casos. Esto es razonable ya que deben satisfacerse las necesidades energéticas mínimas de las células. El ejemplo también presupone que el volumen minuto cardíaco es el mismo en todos los casos. Aunque esto no es necesariamente cierto (por ejemplo, los casos de anemia crónica se caracterizan por un elevado volumen minuto), esta suposición simplifica el ejemplo. Dadas estas condiciones, la $C(a\text{-}\bar{v})_{O_2}$ también debe ser la misma en todos los casos. Tanto la anemia (fig. 34-6, *A*) como la intoxicación por CO (fig. 34-6, *B*) se caracterizan por una disminución de la capacidad de la sangre para transportar O_2, en un caso porque la [Hb] ha disminuido, en el otro porque una fracción de la Hb está combinada con el CO, con el cual tiene mayor afinidad. En ambos casos, como la Ca_{O_2} ha disminuido y la diferencia arteriovenosa se mantiene, la $C\bar{v}_{O_2}$ es menor que lo normal; sin embargo, la disminución de la $P\bar{v}_{O_2}$ es moderada gracias a la pendiente empinada de la región de la curva donde se encuentra la sangre venosa. Esto evita una disminución excesiva en el gradiente de P_{O_2} entre el capilar y la célula y mantiene el flujo difusivo a los tejidos.

La mayor diferencia entre la anemia y la intoxicación por CO radica en que este último aumenta la afinidad por el O_2 de las moléculas de Hb que no se han combinado con el CO. Este desplazamiento de la curva hace que la $P\bar{v}_{O_2}$ que se debe alcanzar para mantener la extracción de O_2 es menor que en la anemia. Esta situación compromete el transporte de O_2 más aún, ya que a la disminución en el suministro de O_2 se le agrega una limitación en la extracción de O_2 por los tejidos.[4]

La disminución de la Pa_{O_2} (fig. 34-6, *C*) puede deberse a hipoventilación, enfermedad pulmonar o ascenso a la altura. En todos estos casos, la Pa_{O_2} disminuye más que la $P\bar{v}_{O_2}$, de manera que la diferencia arteriovenosa de P_{O_2} disminuye. En casos de baja Pa_{O_2} de larga duración, la hipoxemia estimula la liberación de eritropoyetina, la que estimula la médula ósea y aumenta la producción de glóbulos rojos y por consiguiente la [Hb]. Aunque la saturación de O_2 de la Hb y la P_{O_2} no cambian con este proceso, el contenido de O_2 en la sangre asciende (fig. 34-6, *D*); si la $C(a\text{-}\bar{v})_{O_2}$ se mantiene, la P_{O_2} de la sangre venosa aumenta, lo cual favorecerá la difusión de O_2 a los tejidos.

TRANSPORTE DE CO_2 POR LA SANGRE ⑱

El CO_2 difunde de las células hacia los capilares que perfunden los tejidos y es transportado por el plasma y los glóbulos rojos a los pulmones, donde es eliminado con el aire espirado. Mientras que el CO_2 es transportado esencialmente en las mismas formas en el plasma y en el glóbulo rojo, la proporción de cada una de ellas varía según se encuentre en uno u otro medio (tabla 34-1).

Cuando el CO_2 difunde de los tejidos a la sangre (fig. 34-7), una fracción de él permanece disuelta en el plasma y los líquidos del glóbulo rojo. La cantidad de CO_2 transportado en solución es función directa de la P_{CO_2} y del coeficiente de solubilidad, así que:

$$[CO_2]_{dis} = \alpha \, P_{CO_2} \qquad (9)$$

donde $[CO_2]_{dis}$ es la concentración de CO_2 disuelto, comúnmente expresada en mmol/l; α es el coeficiente de solubilidad del CO_2; a 37°C α es de 0,03 mmol/(l.mm Hg), y P_{CO_2} es expresada en mm Hg. La P_{CO_2} normal varía de 40 a 46 mm Hg de la sangre arterial a la venosa, de manera que $[CO_2]_{dis}$ varía entre 1,2 y 1,4 mmol/l. Aunque esto representa 5 a 8% del CO_2 total contenido en la sangre, la concentración del CO_2 disuelto en la sangre arterial, en virtud de su alta solubilidad, es aproximadamente 10 veces mayor que la del O_2 disuelto, a pesar de que la Pa_{O_2} es mayor que la Pa_{CO_2}.

Parte del CO_2 se combina con el agua:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \qquad (10)$$

Esta es una reacción reversible; en los tejidos, donde el CO_2 difunde a la sangre, el equilibrio de la reacción se desplaza hacia la derecha, mientras que lo hace hacia la izquierda en los pulmones, cuando el CO_2 abandona la sangre hacia el aire alveolar. La primera parte de la reacción es la hidratación/deshidratación del CO_2. La segunda es la disociación/reconstitución del ácido carbónico. Aunque esta reacción ocurre tanto en el plasma como en el glóbulo rojo, la cantidad de CO_2 que entra en la reacción es mucho ma-

---

[4] Además de las intoxicaciones agudas accidentales, las fuentes más comunes de intoxicación crónica por CO son originadas por inhalación de humo de tabaco y de aire contaminado por emisiones de automóviles. Los fumadores crónicos pueden llegar a exhibir concentraciones de HbCO de más del 15%.

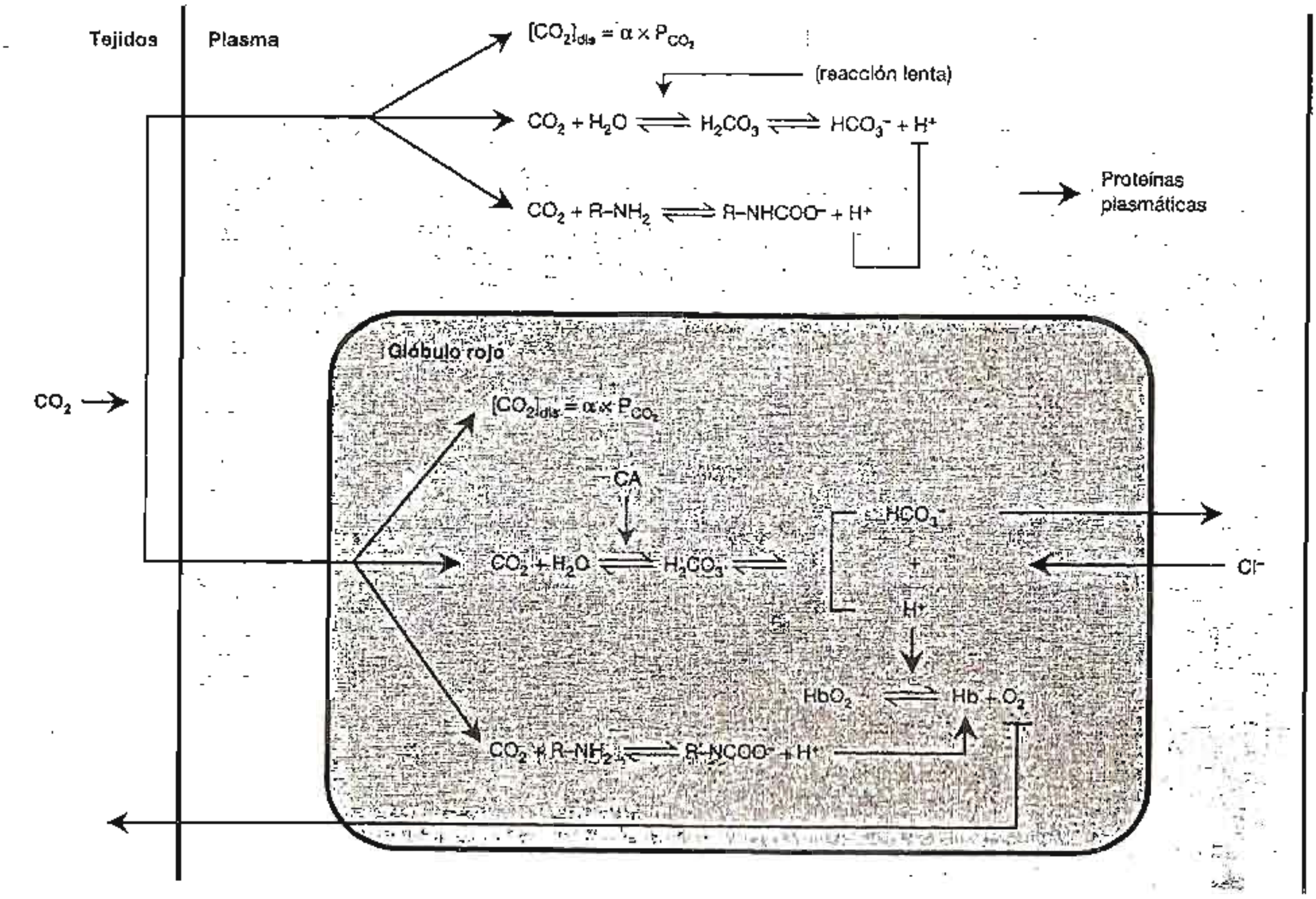


Fig. 34-7. Transporte de CO_2 de los tejidos a la sangre. *CA*, anhidrasa carbónica.

yor en el glóbulo rojo, por dos razones diferentes. *En primer lugar,* aunque la hidratación/deshidratación del CO_2 puede ocurrir en ausencia de catalizador, su velocidad aumenta aproximadamente 500 veces en el glóbulo rojo merced a la presencia de la enzima anhidrasa carbónica. Como estas combinaciones químicas ocurren en la sangre circulante, el tiempo disponible para que la hidratación/deshidratación del CO_2 se lleve a cabo es un factor importante que puede limitar el transporte de CO_2. Se estima que, mientras que el tiempo circulatorio entre los tejidos y el pulmón es ampliamente suficiente para que la reacción descrita en la ecuación (10) alcance el equilibrio en los glóbulos rojos, es posible que la reacción no alcance el equilibrio en el plasma. *Segundo,* e independientemente del tiempo disponible, la cantidad de CO_2 que entra en la reacción en el glóbulo rojo es mucho mayor que en el plasma dado que los productos de la reacción no se acumulan. Cuando el H_2CO_3 se disocia, el H^+ producido es atrapado por los grupos amortiguadores de la Hb, principalmente el núcleo imidazol de la histidina, un grupo amortiguador muy eficaz que es capaz de aceptar una cantidad relativamente alta de H^+ con relativamente poco cambio del pH. En contraste con los glóbulos rojos, los grupos amortiguadores de las proteínas plasmáticas son menos eficaces y pueden aceptar una cantidad menor de H^+ generado por la disociación del H_2CO_3 que se origina en el plasma. Esto determina que la cantidad de HCO_3^- producida por unidad de tiempo sea mayor en el glóbulo rojo, lo que origina un gradiente de concentración a través de la membrana celular que hace que la mayor parte del HCO_3^- generado en el interior del glóbulo rojo difunda hacia el plasma. La difusión del HCO_3^- ocasiona un déficit de cargas negativas en la célula que es equilibrado por la entrada de Cl^- en ella. Los mismos procesos ocurren en sentido opuesto cuando la sangre llega a los pulmones.

Otra característica que favorece el transporte de CO_2 es el llamado efecto Haldane, descrito por el fisiólogo inglés John Scott Haldane en 1922. Esta es la faz opuesta del efecto Bohr: así como el cambio del pH del medio modifica la afinidad de la Hb por el O_2, el cambio de la oxigenación de la Hb modifica el estado de disociación de sus grupos amortiguadores. De esta manera, su capacidad de aceptar H^+ —y por consiguiente de regular el volumen de CO_2 que entra en la reacción— también se modifica. Cuando la Hb cede O_2 a los tejidos, la disociación de los grupos amortiguadores se desplaza hacia la alcalinidad, de manera que la cantidad de H^+ que estos grupos pueden aceptar sin que cambie el pH aumenta. Esto eleva el volumen de CO_2 que la sangre puede aceptar en los tejidos. El cambio opuesto en los pulmones favorece la eliminación de CO_2 por la sangre.

Al igual que el efecto Bohr en el transporte de O_2, el papel del efecto Haldane en el transporte de CO_2 no es trivial: en condiciones de reposo, este mecanismo permite el transporte adicional de 1 a 2 mmol de CO_2 por litro de sangre sin cambio en el pH.

Una tercera forma de transporte del CO_2 es la generación de compuestos carbamino con los grupos amino de la Hb y las proteínas plasmáticas:

$$R{-}NH_2 + CO_2 \rightleftharpoons R{-}NHCOO^- + H^+$$

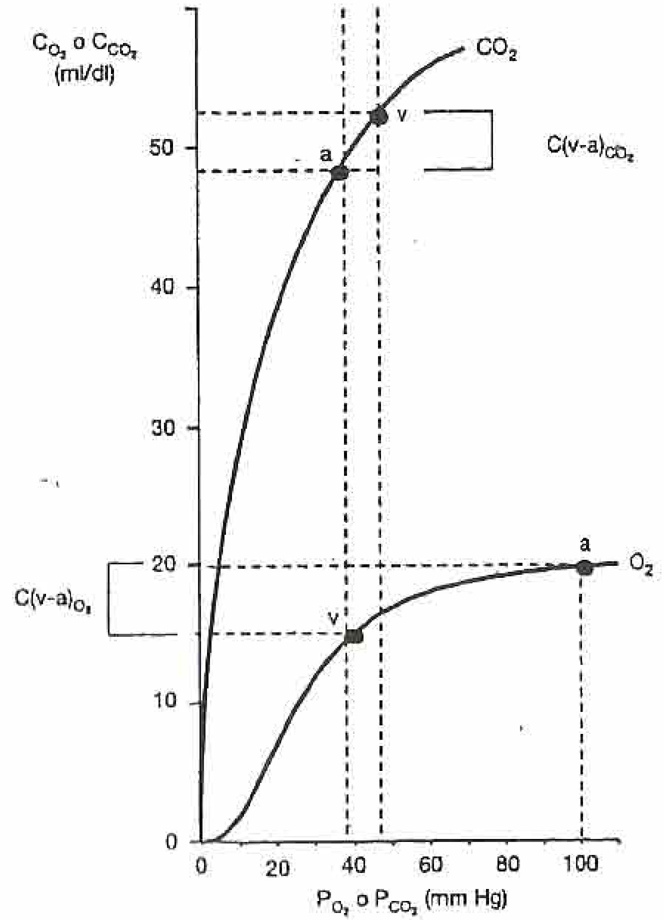


Fig. 34-8. Curvas de disociación de O_2 y de CO_2 de la sangre. Contenido de CO_2 o de O_2 en función de la presión parcial de CO_2 o de O_2. Concentración de Hb: 15 g/dl de sangre.

Esta es una reacción rápida que no requiere catalizador. Como la concentración de grupos amino en el plasma es mínima, la formación en éste de compuestos carbamino es de poca importancia. En el glóbulo rojo la formación de compuestos carbamino es algo mayor y es influida por el estado de oxigenación de la Hb: la desoxigenación de la Hb aumenta la formación de compuestos carbamino, otro mecanismo que favorece el transporte de CO_2.

La curva de disociación (o absorción) del CO_2. El contenido total de CO_2 en la sangre se puede representar gráficamente en función de la P_{CO_2}, en forma análoga a la curva de disociación de la Hb. Cuando ambas curvas se comparan usando las mismas unidades de concentración (fig. 34-8) se evidencian varias diferencias. *Primero*, el volumen de CO_2 transportado por la sangre en condiciones normales es mayor que el de O_2. *Segundo*, en el rango fisiológico, la curva de CO_2 es más empinada, lo que significa que, comparado con el O_2, los cambios en la P_{CO_2} se acompañan de relativamente grandes cambios en el volumen de CO_2 transportado por la sangre: por ejemplo, mientras que la diferencia venoarterial de CO_2 de aproximadamente 4 ml/dl corresponde a una diferencia de presión parcial de CO_2 de 6 mm Hg, una diferencia arteriovenosa de O_2 comparable (5 ml/dl) corresponde a una diferencia de presión parcial de O_2 10 veces mayor. En otras palabras, la capacitancia de la sangre (la pendiente de la curva de absorción) es mayor para el CO_2 que para el O_2. *Tercero*, en el rango fisiológico, la curva de CO_2 es prácticamente lineal, mientras que la del O_2 no lo es. Por consiguiente, el mismo cambio de presión parcial a partir de los valores normales acarreará mayores cambios en el contenido de CO_2 que en el de O_2. La importancia funcional de esta diferencia se apreciará cuando se describa la relación entre la ventilación y la perfusión en el pulmón normal y patológico.

BIBLIOGRAFIA

Bauman, R.; Bartels, H. and Bauer, C.: Blood oxygen transport. In Fahri, L. E. and Tenney, S. M. (eds.): Handbook of Physiology, Section 3, The Respiratory System, vol. IV, Gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987. pp. 147–172.

Cain, S. M.: Gas exchange in hypoxia, apnea and hyperoxia. In Fahri, L. E. and Tenney, S. M. (eds.): Handbook of Physiology, Section 3, The Respiratory System, vol. IV, Gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987, pp. 403–420.

Klocke, R. A.: Carbon dioxide transport. Hyperoxia. In Fahri, L. E. and Tenney, S. M. (eds.): Handbook of Physiology, Section 3, The Respiratory System, vol. IV, Gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987 pp. 173–198.

35

Circulación pulmonar

Norberto C. González

www.el12cirujano.blogspot.com

La arteria pulmonar recibe la sangre venosa mezclada que descarga el ventrículo derecho en cada contracción. La arteria se ramifica acompañando a las vías aéreas hasta los bronquíolos terminales; en este punto sus ramas se subdividen para originar el lecho capilar que forma una densa red vascular en las paredes alveolares. Los capilares se unen para formar las venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda, por las cuales fluye la sangre oxigenada.

Estructuralmente la circulación pulmonar difiere en forma sustancial de la circulación sistémica: el espesor de la pared de las arterias pulmonares es mucho menor, debido, en gran medida, a su menor contenido muscular. Estas diferencias estructurales reflejan las diferentes características funcionales de ambos circuitos: en la circulación sistémica, la presión arterial debe ser suficientemente alta como para que la sangre alcance regiones considerablemente más elevadas que el ventrículo izquierdo; por otra parte, la necesidad de modificar la distribución del flujo sanguíneo hacia diferentes lechos vasculares en respuesta a los cambios de los requerimientos energéticos exige la presencia de esfínteres que puedan regular el caudal sanguíneo en forma continua. Ninguna de estas condiciones afecta a la circulación pulmonar: la columna hidrostática entre el ápice pulmonar y el ventrículo derecho es relativamente corta, de manera que la presión necesaria para alcanzar esas zonas es relativamente modesta. Por otra parte, la función primaria del pulmón, el intercambio gaseoso, no requiere de un control de distribución del flujo sanguíneo: la heterogeneidad que existe en la distribución del flujo pulmonar se puede explicar en su mayor parte por mecanismos hidrostáticos.

La presión media en la arteria pulmonar (P_{ap}) es de aproximadamente 15 mm Hg, con una presión de pulso relativamente alta: la presión sistólica es de 25 mm Hg y la diastólica de 8 mm Hg (fig. 35-1). El valor de la presión en los capilares pulmonares es incierto, aunque la mayoría de los datos sugiere un valor intermedio entra la presión arterial y la presión auricular izquierda. Esta última (P_{Ai}) es de aproximadamente 5 mm Hg. Estos valores demuestran la baja resistencia vascular pulmonar (RVP) en comparación con la sistémica. En el circuito pulmonar:

$$\text{RVP (mm Hg.[l.min])} = \frac{P_{ap} - P_{Ai}\ \text{(mm Hg)}}{\dot{Q}\ \text{(l/min)}} = \frac{15 - 5\ \text{mm Hg}}{5\ \text{l/min}} = $$

$$= 2\ \text{mm Hg.(l.min)}^{-1}$$

La RVP es aproximadamente 10 veces menor que la resistencia sistémica, ya que la presión arterial media es cercana a 100 mm Hg, la presión en la aurícula derecha es de ~ 2 mm Hg, y, por supuesto, el flujo es el mismo en ambos circuitos.

DISTRIBUCION DEL FLUJO PULMONAR

Debido a que el valor absoluto de la P_{ap} es relativamente bajo con respecto a la longitud de la columna hidrostática de sangre que existe desde el vértice hasta la base del pulmón, la contribución del efecto hidrostático a los cambios de la presión pulmonar a lo largo del pulmón es sustancial. La P_{ap} se mide tomando como referencia la aurícula izquierda, de manera que en los puntos situados por encima de ésta la P_{ap} será menor y en los puntos por debajo de ella será mayor que la presión en el tronco de la arteria pulmonar. En un pulmón adulto promedio, la distancia entre la base y el vértice es de aproximadamente 30 cm. Si la arteria pulmonar y la

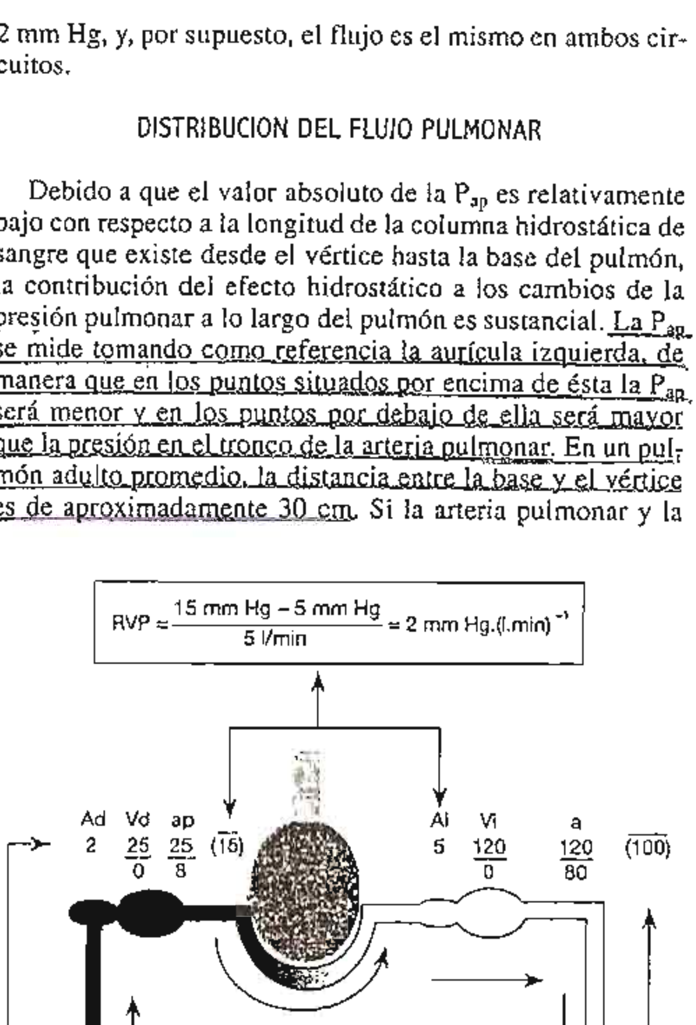
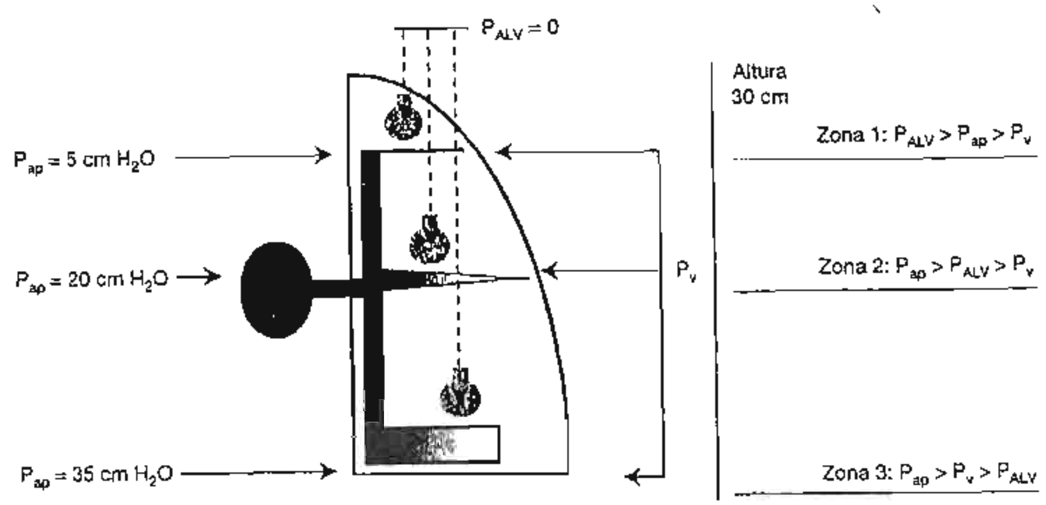

RVP = (15 mm Hg − 5 mm Hg) / 5 l/min = 2 mm Hg.(l.min)⁻¹
Ad 2
Vd 25/0
ap 25/8
(15)
Ai 5
Vi 120/0
a 120/80
(100)
Q̇ = 5 l/min
10
30
RVS = (100 mm Hg − 2 mm Hg) / 5 l/min = ~ 20 mm Hg.(l.min)⁻¹

Fig. 35-1. Presiones y resistencias en el sistema circulatorio. *RVS*, resistencia vascular sistémica. *RVP*, resistencia vascular pulmonar. Presiones en mm Hg, resistencias en mm Hg/(l.min).



[redacted]. Distribución del flujo pulmonar. P_{ALV}, presión alveolar; P_v, presión venosa; P_{ap}, presión arterial pulmonar.

aurícula izquierda estuvieran en el centro del pulmón, la presión media en el extremo arterial del lecho circulatorio sería igual a la suma de la P_{ap} más la presión ejercida por una columna de sangre de 15 cm de longitud en la base del pulmón, e igual a la P_{ap} menos la presión de la columna de 15 cm de sangre en el vértice. Como el peso específico del mercurio es 13,6 veces mayor que el del H_2O:

$$1 \text{ mm Hg} = 1{,}36 \text{ cm } H_2O$$

Si para este ejemplo consideramos el peso específico de la sangre igual al del agua, el valor de la P_{ap} en el centro del pulmón será:

$$P_{ap} = 15 \text{ mm Hg} \times 1{,}36 \text{ cm } H_2O/\text{mm Hg} = 20 \text{ cm } H_2O$$

En la base:

$$P_{ap} = 20 + 15 = 35 \text{ cm } H_2O$$

En el ápice:

$$P_{ap} = 20 - 15 = 5 \text{ cm } H_2O$$

Aunque este ejemplo es una simplificación, es útil para demostrar la diferencia de la presión arterial a distintas alturas del pulmón. Por supuesto, estos efectos gravitacionales disminuyen cuando el individuo cambia de la posición vertical a la horizontal o intermedias.

Naturalmente, el efecto gravitacional afecta a la presión en el extremo venoso (P_v) del lecho circulatorio en la misma magnitud que en el extremo arterial; sin embargo, los capilares, que naturalmente se encuentran entre ambos extremos, están expuestos a la presión alveolar a través de la membrana alveolocapilar. Como esta membrana es muy delgada, el diámetro del capilar es afectado por la presión transmural, es decir, la diferencia de presión entre el interior y el exterior del capilar. La presión externa es la presión alveolar, la cual es relativamente uniforme a lo largo del pulmón, y, como vimos anteriormente, en reposo no se desvía mayormente del valor de la presión atmosférica.[1]

Los cambios relativos de la P_{ap}, P_{ALV} y P_v a diferentes alturas del pulmón determinan que el flujo pulmonar sea mínimo en el vértice y aumente hacia la base del pulmón (fig. 35-2). De acuerdo con la interrelación entre estas presiones, el pulmón se puede dividir conceptualmente en diferentes zonas. En la zona 1, en el vértice del pulmón, $P_{ALV} > P_{ap} > P_v$. En esta zona no existe flujo pulmonar ya que la presión externa (P_{ALV}) es mayor que la presión interior en toda la longitud del capilar, lo que hace que los capilares se colapsen. Esta zona no existe en el pulmón normal, aunque puede ocurrir, particularmente durante la diástole, si la P_{ap} disminuye. A medida que se desciende hacia la base, la P_{ap} aumenta y se entra en la zona 2, donde $P_{ap} > P_{ALV} > P_v$. La presión en el extremo arterial del capilar es mayor que en el alvéolo, lo que hace que el capilar se mantenga abierto. A medida que la sangre fluye hacia el extremo venoso del capilar, la presión interna disminuye por debajo de la presión exterior, lo que tiende a comprimir el capilar y aumentar la resistencia al flujo. El flujo en esta zona es determinado por la diferencia $P_{ap} - P_{ALV}$; los cambios en la P_v por debajo de la P_{ALV} no afectan el flujo. Este efecto es similar al observado en una cascada: el flujo es determinado por la diferencia de presión en puntos anteriores a la caída y no es afectado por la altura desde la cual cae el agua. En la zona 3, $P_{ap} > P_v \geq P_{ALV}$; en este caso, la presión interna excede la presión alveolar a todo lo largo del capilar; los capilares están distendidos, el flujo es mayor y la resistencia menor. En la base misma del pulmón, observaciones experimentales han demostrado en ocasiones una zona 4, donde el flujo disminuye por debajo del observado en la zona 3. Un mecanismo que se ha propuesto para explicar la existencia de la zona 4, pero que no ha sido confirmado definitivamente, es que la extravasación de líquido debida a las presiones intravasculares relativamente altas de la zona 3 produce una banda de edema que rodea al capilar y limita el flujo.

Observaciones recientes en animales, usando métodos de determinación del flujo de mayor precisión que los usados en seres humanos, han demostrado que también existe una distribución isogravitacional del flujo pulmonar, por la cual, a una altura determinada, el flujo disminuye del centro a la periferia. El mecanismo de esta distribución no está aclarado; es posible que intervengan factores estructurales.

---

[1] Naturalmente la P_{ALV} puede variar mucho más (~ −30 a 30 cm H_2O) en condiciones especiales como la espiración o inspiración forzada con la glotis cerrada. Estas condiciones alteran la circulación pulmonar significativamente, no solo porque cambian la presión transmural en el capilar, sino porque afectan el retorno venoso.

DETERMINANTES DE LA RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR

Factores pasivos. De la discusión anterior se desprende que la heterogeneidad de la distribución del flujo capilar hace que existan zonas relativamente hipoperfundidas en condiciones normales. Esto ayuda a explicar una característica de la circulación pulmonar por la cual los aumentos de flujo producen cambios relativamente pequeños en la P_{ap} y se acompañan de disminución de la RVP (fig. 35-3). Ello se debe al mecanismo de *reclutamiento*, por el cual, a medida que se incrementa la P_{ap}, el flujo se restablece en capilares que estaban previamente ocluidos. Cuando el volumen minuto aumenta a P_{Ai} constante, la resistencia vascular pulmonar cae; esta disminución es menor a mayores valores de P_{Ai} (fig. 35-4) quizá porque el reclutamiento es relativamente mayor a valores bajos de P_{Ai}, cuando existe un número alto de capilares no distendidos, que a valores más altos de P_{Ai}, en que la mayoría de los capilares han sido reclutados. Otro mecanismo que participa en la disminución de la RVP es la *distensión* de capilares que ocurre a medida que la presión transmural aumenta; este último mecanismo probablemente opere a presiones transmurales relativamente altas.

Otro factor que influye en la resistencia vascular pulmonar es el volumen del pulmón. En general, a medida que el volumen pulmonar aumenta, la resistencia al flujo en los vasos extraalveolares (es decir, las arterias y venas pulmonares que no están directamente expuestas a la presión alveolar) disminuye. Estos vasos están expuestos a una presión menor que la atmosférica (cercana a la P_{PL}), la cual disminuye con respecto a la P_B debido a la tracción de los elementos elásticos cuando el pulmón se distiende. Cuando el pulmón alcanza volúmenes cercanos a la CPT, la resistencia tiende a elevarse, quizá por incremento de la resistencia de los vasos alveolares, es decir, los capilares. Esto puede ocurrir porque al aumentar el volumen de los alvéolos las paredes alveolares se estiran y comprimen a los capilares contenidos en ellas.

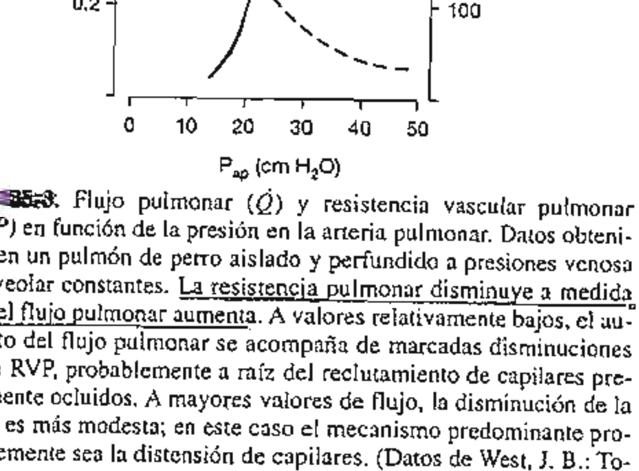


Fig. 35-3. Flujo pulmonar ($\dot{Q}$) y resistencia vascular pulmonar (*RVP*) en función de la presión en la arteria pulmonar. Datos obtenidos en un pulmón de perro aislado y perfundido a presiones venosa y alveolar constantes. La resistencia pulmonar disminuye a medida que el flujo pulmonar aumenta. A valores relativamente bajos, el aumento del flujo pulmonar se acompaña de marcadas disminuciones de la RVP, probablemente a raíz del reclutamiento de capilares previamente ocluidos. A mayores valores de flujo, la disminución de la RVP es más modesta; en este caso el mecanismo predominante probablemente sea la distensión de capilares. (Datos de West, J. B.: Topographical distribution of blood flow in the lung. En Fenn, W. O. y Rahn, H. (eds.): Handbook of Physiology, Section 3, Respiration, Volume II. The American Physiological Society, Washington, 1965, pp. 1437–1452.)

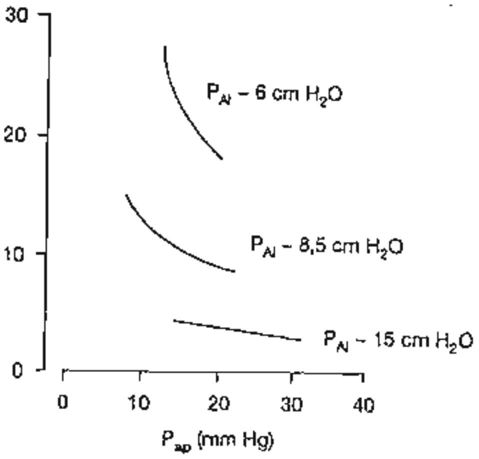


Fig. 35-4. Resistencia vascular pulmonar (*RVP*) en función de la presión arterial pulmonar (P_{ap}). El volumen minuto cardíaco aumenta a presión auricular izquierda (P_{Ai}) constante, a tres niveles diferentes de P_{Ai}. Cuanto mayor es la P_{Ai}, menor es la caída de la RVP en respuesta al aumento del flujo cardíaco. La interpretación de estos resultados es que el efecto del aumento del volumen minuto sobre el reclutamiento de capilares es mayor a valores bajos de P_{Ai}; a medida que la P_{Ai} se eleva y los capilares se distienden, el aumento del flujo no contribuye a reclutar capilares como ocurre a valores bajos de P_{Ai}, y la disminución de la RVP es menor. (Datos de Borst et al.: Influence of pulmonary arterial and left atrial pressures on pulmonary vascular resistance. Circ. Res. 4:393–399, 1956.)

Factores activos. Estos incluyen los elementos neurohumorales que llevan a la contracción del músculo liso contenido en la pared vascular, principalmente serotonina, noradrenalina e histamina. Son vasodilatadores pulmonares la acetilcolina y el isoproterenol.

Uno de los factores más importantes en la regulación activa de la circulación pulmonar es la vasoconstricción producida por la hipoxia. En contraste con la circulación sistémica, la baja P_{O_2} produce vasoconstricción pulmonar, aumento de la resistencia e hipertensión pulmonar. La vasoconstricción pulmonar hipóxica es un factor común en la producción de hipertensión pulmonar y es una complicación frecuente de la hipoxia debida a enfermedad pulmonar crónica.

El mecanismo responsable de la vasoconstricción hipóxica no se conoce. La vasoconstricción ocurre cuando la P_{O_2} alveolar disminuye por debajo de 70 mm Hg; los cambios por encima de este valor tienen poco efecto. La vasoconstricción hipóxica se observa en pulmones aislados y en arterias pulmonares *in vitro*, lo que sugiere que el mecanismo es local. Experimentos en pulmones aislados han demostrado que si la P_{O_2} de la sangre en la arteria pulmonar disminuye pero la P_{O_2} alveolar se mantiene elevada, la vasoconstricción es menos intensa. Recientemente se ha observado que la hipertensión pulmonar hipóxica es corregida por la inhalación de NO, el agente vasodilatador derivado del endotelio vascular; asimismo, el bloqueo de la producción de NO por el pulmón acarrea hipertensión pulmonar, lo que denota un posible papel de este agente en el mecanismo hipertensivo.

La vasoconstricción de la hipoxia puede tener un valor funcional a nivel regional: si la ventilación de un área del pulmón disminuye, el descenso de la P_{O_2} alveolar en esa zona producirá constricción de las arterias cercanas a esos alvéolos, lo que reducirá el flujo sanguíneo hacia el área hipoventilada. Este mecanismo puede contribuir a coordinar la distribución del flujo sanguíneo en casos en que la distribución de la ventilación se altera, y de esa manera aminorar la disminución de la eficacia del intercambio gaseoso que ocurriría en tales circunstancias.

Balance líquido en la microcirculación pulmonar. El intercambio líquido a través del capilar pulmonar es regulado, como en los capilares sistémicos, por la diferencia entre las fuerzas que tienden a extravasar líquido (presión hidrostática transmural) y las que actúan en dirección opuesta (la diferencia de presión coloidosmótica entre las proteínas del plasma y las proteínas del líquido intersticial). Desafortunadamente, existe poca información sobre los valores de estas variables, de manera que es difícil analizar el intercambio líquido a través de la membrana capilar en forma cuantitativa. La mayoría de los datos experimentales sugieren que la presión neta se dirige de dentro hacia fuera del capilar; esta tendencia aumentaría hacia la base del pulmón erecto. El líquido extravasado sería recogido por los linfáticos, cuyo flujo en el pulmón humano normal se estima en 20-40 ml/h.

Cuando la presión de filtración aumenta (por ejemplo, ascenso de la P_{Ai} debido a insuficiencia ventricular izquierda) o cuando la membrana capilar se altera, el flujo neto puede elevarse y llegar a la formación de *edema pulmonar*. Esta es una situación muy seria ya que interfiere el intercambio gaseoso. El primer estadio del edema pulmonar es el edema intersticial, en el cual se acumula líquido en los tabiques interalveolares, lo que limita la difusión de gases. Cuando el edema es más avanzado, el líquido entra en los alvéolos pulmonares. En este caso, además de limitación de la difusión, existe hipoventilación, ya que el aire no puede ingresar en los alvéolos inundados de líquido. Esto lleva a un deterioro más serio del intercambio gaseoso, ya que a la hipoxemia secundaria a la limitación de la difusión se agrega la hipoxemia más la retención de CO_2 producida por la hipoventilación alveolar.

BIBLIOGRAFIA

Culver, B. H. and Butler, J.: Mechanical influences on the pulmonary microcirculation. Ann. Rev. Physiol. 42:187–198, 1980.

36

Coordinación entre la ventilación y el flujo sanguíneo

Norberto C. González

www.el12cirujano.blogspot.com

Hasta este momento hemos considerado al pulmón como si el gas alveolar estuviera contenido en un compartimiento único de composición homogénea, el cual intercambia O_2 y CO_2 con sangre que circula por un lecho capilar de flujo sanguíneo uniforme. Este es el pulmón *ideal,* en el cual la sangre que abandona el pulmón se ha equilibrado con el gas alveolar y ambos tienen la misma composición. Naturalmente, el pulmón real difiere del pulmón ideal, aunque, desde el punto de vista funcional, esta diferencia es relativamente poco importante en una persona con función pulmonar normal. En el capítulo anterior vimos que la distribución del flujo sanguíneo en el pulmón no es homogénea; más adelante veremos que la ventilación tampoco se distribuye en forma homogénea. Por otra parte, la heterogeneidad de la distribución de la ventilación y la perfusión puede aumentar en forma considerable en la enfermedad pulmonar.

La coordinación de la ventilación y la perfusión es esencial para que el intercambio gaseoso se lleve a cabo. Si, por ejemplo, un émbolo obstruye una rama de la arteria pulmonar de manera que un lóbulo no recibe flujo sanguíneo, la ventilación alveolar de ese lóbulo no contribuye al intercambio gaseoso; como no existe flujo sanguíneo, el aire inspirado por esos alvéolos no puede recibir CO_2 ni aportar O_2 a la sangre. El flujo sanguíneo que perfundía el área obstruida se desvía hacia zonas de circulación intacta, lo que determina que la ventilación de esas áreas deba aumentar para oxigenar adecuadamente la totalidad del caudal sanguíneo. Como resultado de estos cambios, el trabajo que desarrollan los músculos respiratorios para ventilar la zona no perfundida se desperdicia; como se debe desarrollar más trabajo para oxigenar el mismo volumen de sangre por unidad de tiempo, la eficiencia del intercambio gaseoso disminuye. El proceso de intercambio gaseoso alcanza su máxima eficiencia cuando la ventilación y la perfusión están coordinadas de manera adecuada a lo largo del pulmón. Si consideramos que en el pulmón existen cerca de tres millones de alvéolos irrigados por capilares, se debe reconocer que es probable que la proporción entre la ventilación y la perfusión suministradas a cada unidad no sea uniforme y que esta coordinación pueda verse afectada por procesos patológicos, en particular aquellos que alteran la arquitectura pulmonar. En la práctica, los trastornos de la coordinación entre la ventilación y la perfusión constituyen uno de los mecanismos más frecuentes de producción de anormalidades en el intercambio gaseoso.

En la discusión que sigue vamos a considerar al pulmón como una colección de unidades de intercambio gaseoso constituidas cada una de ellas por un alvéolo con su capilar (fig. 36-1). Daremos por sentado que en el pulmón normal la composición de la sangre venosa y del aire inspirado es la misma en todas las unidades y que no existe limitación a la difusión de gases, de manera que las presiones parciales de los gases en la sangre capilar que abandona la unidad (presión al final del capilar, Pc′) son iguales a las presiones parciales en el alvéolo (P_A). Aunque simplificado, este modelo se aproxima al pulmón real y es de gran utilidad para analizar el papel que desempeña la coordinación entre el flujo capilar y la ventilación alveolar en el intercambio gaseoso.

DISTRIBUCION DE LA VENTILACION Y SU RELACION CON EL FLUJO SANGUINEO EN EL PULMON NORMAL

17

En el capítulo anterior vimos que el flujo sanguíneo se distribuye en forma heterogénea a través del pulmón. Lo mismo ocurre con la ventilación, que en el pulmón erecto es también mayor en la base que en el vértice. Esta distribución se atribuye a diferencias en la presión pleural (P_{PL}) a lo largo del pulmón, aunque el mecanismo responsable no ha sido totalmente aclarado. Es probable que el efecto gravitacional incida en alguna medida: como el pulmón se encuentra suspendido en el tórax, las fuerzas de tracción originadas son máximas en el vértice, donde el peso del pulmón contribuye

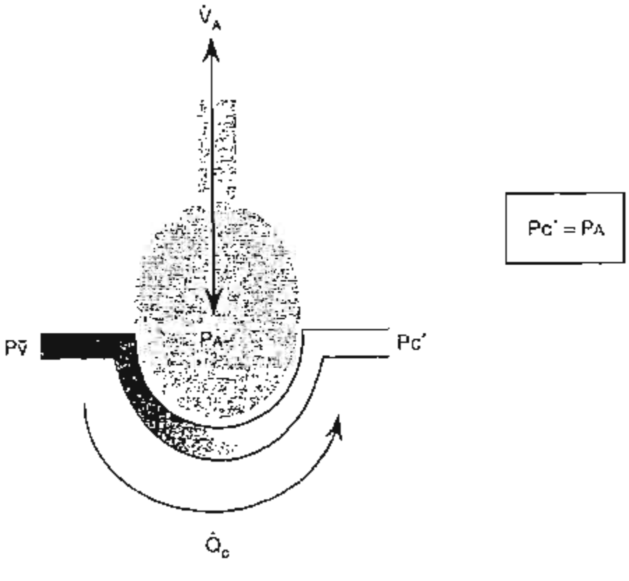


Fig. 36-1. Unidad de intercambio gaseoso. P_A, presión parcial de gases en el alvéolo; $P\bar{v}$, presión parcial de gases en la sangre venosa mixta (arteria pulmonar); Pc', presión parcial de gases en la sangre que abandona el capilar; $\dot{V}_A$, ventilación alveolar; $\dot{Q}_c$, flujo capilar.

a la tracción. Esto hace que la P_{PL} sea más negativa con respecto a la P_B en el vértice que en la base (fig. 36-2). Como vimos anteriormente, la curva presión-volumen del pulmón no es lineal: es relativamente empinada a valores de P_{PL} cercanos a la P_B y se aplana a medida que la P_{PL} se hace más negativa. El vértice está expuesto a valores más negativos de P_{PL}, los cuales se encuentran en la zona aplanada de la curva. La base, por el contrario, está expuesta a valores menos negativos de P_{PL}, los cuales se hallan en la zona empinada de la curva presión-volumen. Esto significa que los alvéolos del vértice experimentan fuerzas de distensión que son mayores que en la base, y su volumen por unidad de volumen pulmonar tiende a ser mayor. Sin embargo, cuando son sometidos al mismo cambio de P_{PL} durante el ciclo respiratorio, su variación de volumen es menor que la observada en los alvéolos de la base. De esta manera, el volumen de aire que recibe el vértice en cada ciclo respiratorio es menor que el que recibe la base del pulmón.

La heterogeneidad de la distribución de la ventilación puede aumentar por causas patológicas. Dos mecanismos principales, que pueden operar en conjunto y que no obedecen a la influencia gravitacional, pueden alterar la distribución de la ventilación: las variaciones regionales de la resistencia de las vías aéreas o de la distensibilidad pulmonar. Si la resistencia en una zona del pulmón es mayor que en otras, por ejemplo, debido a inflamación de la mucosa, hiperproducción de moco, etc., el flujo aéreo hacia esa zona disminuirá, lo que significa que el volumen de aire inspirado por unidad de tiempo que llega a los alvéolos afectados será menor que el que ventila aquellos ubicados en las zonas de menor resistencia. Por otra parte, si la distensibilidad del pulmón varía en diferentes zonas, por destrucción localizada del parénquima debido a enfisema o por depósito de fibras colágenas en el intersticio pulmonar, como ocurre en las neumonitis crónicas, el cambio de volumen de las zonas afectadas producido por las variaciones de P_{PL} durante el ciclo respiratorio será diferente al de las zonas normales y, por consiguiente, la ventilación también será distinta.

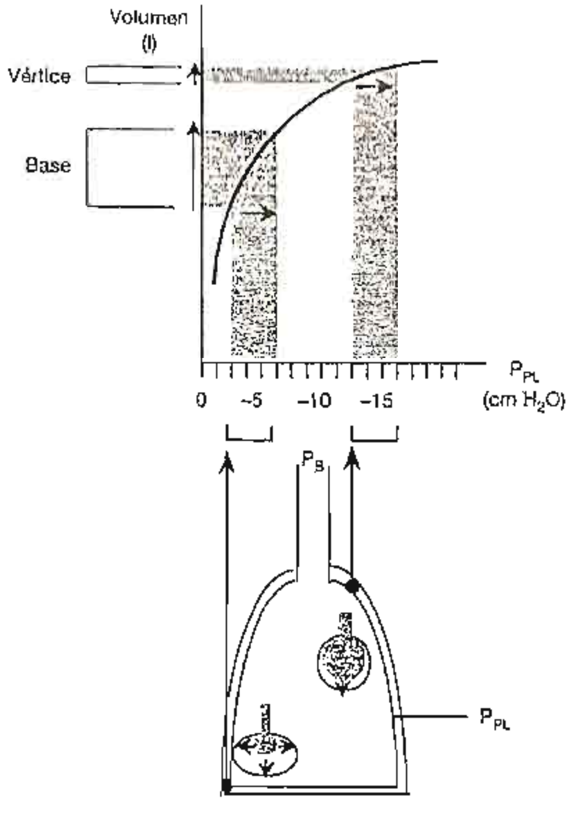


Fig. 36-2 Posibles mecanismos de la distribución de la ventilación. El diagrama superior muestra una curva presión-volumen del pulmón normal. La presión pleural (P_{PL}) es más negativa en el vértice que en la base del pulmón, de manera que los alvéolos del vértice, expuestos a una mayor presión transpulmonar, se encuentran más distendidos que los de la base; sin embargo, como la curva presión-volumen se aplana a mayores presiones transpulmonares (valores más negativos de P_{PL}), el cambio de volumen en respuesta al mismo cambio de presión transpulmonar es menor en los alvéolos del vértice que en los de la base. Por consiguiente, la ventilación de los alvéolos apicales es menor que la de los alvéolos de la base del pulmón.

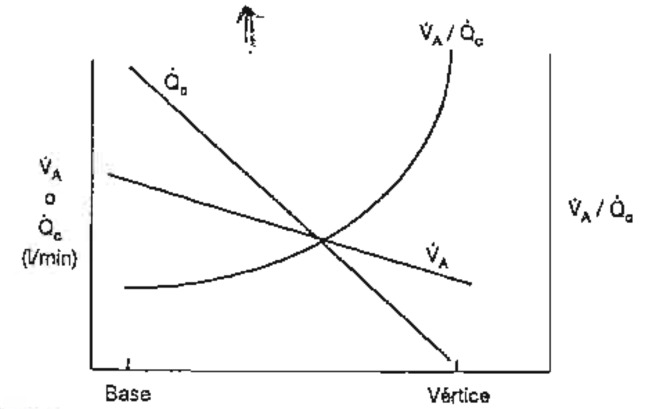


Fig. 36-3. Ventilacion ($\dot{V}_A$), flujo sanguíneo ($\dot{Q}_c$) y cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ a distintos niveles del pulmón.

La distribución regional del cociente ventilación/perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}_c$) a través del pulmón normal es determinada por las distribuciones individuales de la ventilación y del flujo sanguíneo descritas anteriormente. Tanto la ventilación como la perfusión exhiben valores mínimos en el vértice y aumentan hacia la base; sin embargo, la variación de la ventilación a lo largo del pulmón es más gradual que la variación del flujo sanguíneo; como resultado, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ es máximo en el vértice y disminuye hacia la base del pulmón (fig. 36-3).

Determinantes de la composición del gas en una unidad de intercambio respiratorio. Para una composición dada de la sangre venosa y del aire inspirado que llega a cada unidad de intercambio gaseoso, las presiones parciales de O_2 y CO_2 en el gas alveolar y al final del capilar de cada unidad están determinadas por la relación entre la ventilación que recibe el alvéolo ($\dot{V}_A$) y el flujo que recibe el capilar ($\dot{Q}_c$). Esto se desprende del concepto que discutimos anteriormente con respecto a la composición del aire alveolar ideal: la presión parcial de un gas es determinada por el balance entre el suministro y la sustracción de ese gas del alvéolo. El O_2 es suministrado al alvéolo por la ventilación y sustraído por la circulación, de manera que si en una unidad el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ aumenta, la P_{AO_2} (y Pc'_{O_2}) de esa unidad aumentará. Siguiendo el mismo razonamiento, un aumento de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ determinará una disminución de la P_{ACO_2} y Pc'_{CO_2}; las disminuciones de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ producirán efectos opuestos sobre la P_{O_2} y P_{CO_2} (fig. 36-4).

El efecto que tiene el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ sobre la composición de las unidades de intercambio gaseoso se puede ilustrar por medio del diagrama O_2-CO_2 (fig. 36-5). Teóricamente, los valores de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ en las unidades contenidas en el pulmón pueden variar desde cero (la unidad es perfundida pero no es ventilada) hasta infinito (la unidad es ventilada pero no es perfundida). Mientras la composición del aire inspirado y la de la sangre venosa se mantengan constantes, unidades con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ desde cero hasta infinito producirán valores de P_{O_2} y P_{CO_2} que deben hallarse en la línea sólida representada en el diagrama, la línea $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$. Las unidades ideales tienen el $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ promedio del pulmón; su composición es la que existiría en la sangre arterial si no hubiera heterogeneidad en la distribución de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$. A medida que $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ aumenta, la P_{O_2} aumenta y la P_{CO_2} disminuye aproximadamente en la misma proporción; si $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ es infinito, la composición de la unidad es igual a la del aire inspirado. La disminución de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ lleva a cambios opuestos: la P_{O_2} disminuye y la P_{CO_2} aumenta; sin embargo, la caída de la P_{O_2} es mayor que el aumento de la P_{CO_2}. Este comportamiento se debe a la diferencia en las formas de las curvas de absorción del O_2 y del CO_2 por la sangre, y será descrito con más detalle más adelante.

El pulmón de una persona de tamaño promedio recibe una ventilación alveolar de 4-5 l/min y un volumen minuto cardíaco de 5-6 l/min; es decir que para el pulmón en su totalidad el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ es cercano a la unidad: 0,8 a 1,2. En el pulmón normal, los valores de V_A/Q_c de las unidades de intercambio gaseoso se distribuyen dentro de un rango relativamente estrecho; en la mayoría el cociente es cercano a la unidad y en un escaso porcentaje de unidades se halla fuera del rango 0,6-3,0. Este rango de cocientes V_A/Q_c determina una variación regional de la composición de los gases alveolares, con un rango de P_{O_2} de ~ 90 a 130 mm Hg y de P_{CO_2} entre ~ 30 y 42 mm Hg (fig. 36-6).

Efecto de los cambios de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ sobre el intercambio gaseoso del pulmón. De la descripción anterior se desprende que un aumento en la heterogeneidad de la distribución de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ ocasionará una disminución de la eficiencia del intercambio gaseoso y, según el grado de heterogeneidad, puede limitar seriamente la capacidad del pulmón para oxigenar la sangre y eliminar CO_2.

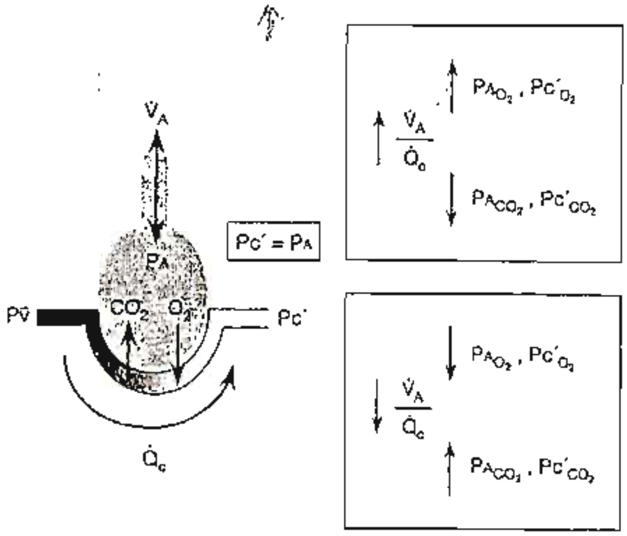


Fig. 36-4. Efecto de los cambios en el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ sobre la composición gaseosa de la unidad de intercambio gaseoso.

El diagrama O_2/CO_2 demuestra gráficamente que, a medida que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ de una unidad de intercambio gaseoso disminuye, su composición se aproxima a la de la sangre venosa; por consiguiente, la existencia en el pulmón de un número elevado de unidades con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ bajo hará que la P_{O_2} de la sangre arterial disminuya y la P_{CO_2} aumente. Estos cambios, sin embargo, no son proporcionales el uno con el otro ya que

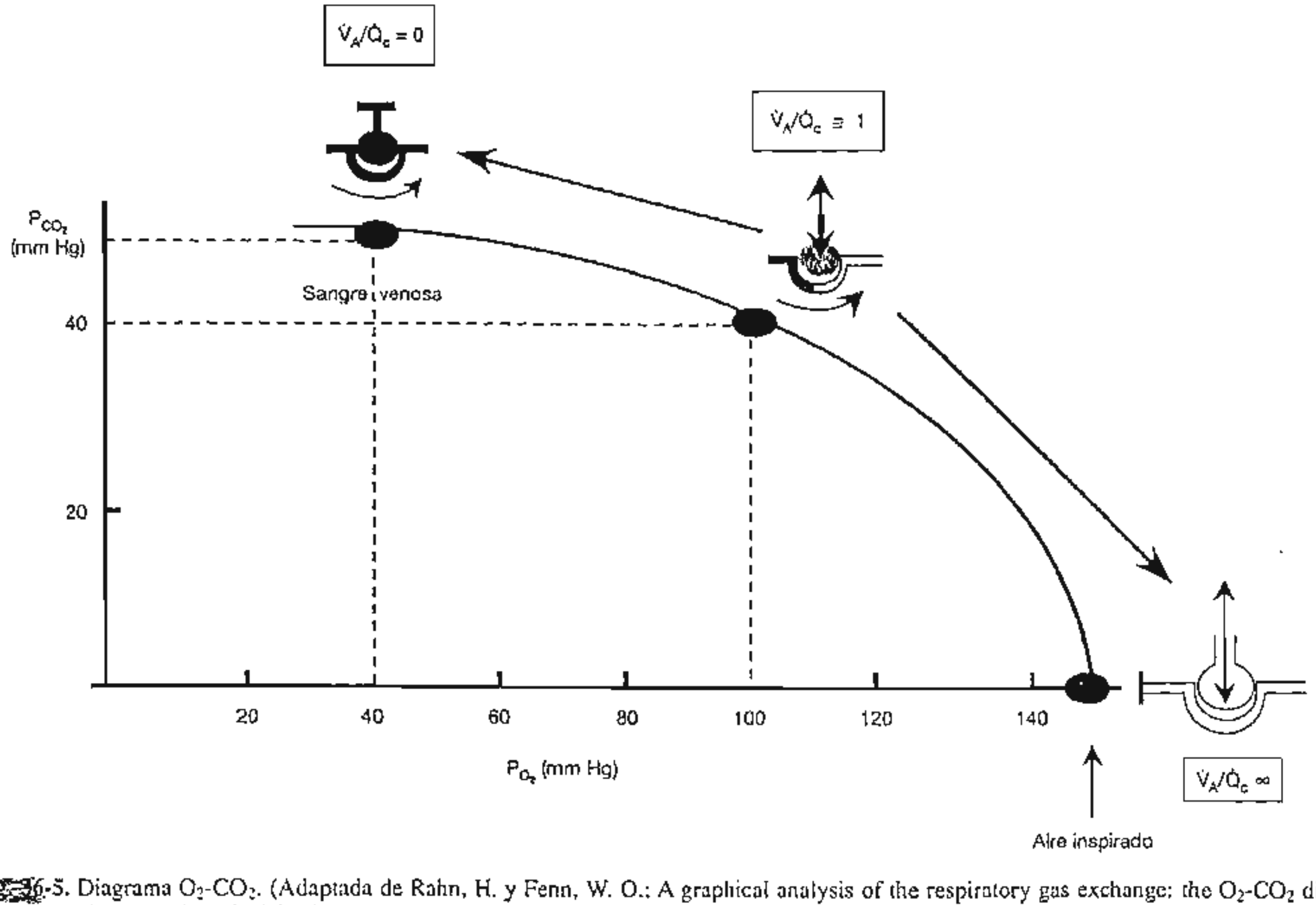


Fig. 36-5. Diagrama O_2-CO_2. (Adaptada de Rahn, H. y Fenn, W. O.: A graphical analysis of the respiratory gas exchange: the O_2-CO_2 diagram. American Physiological Society, Washington, D.C., 1955.)

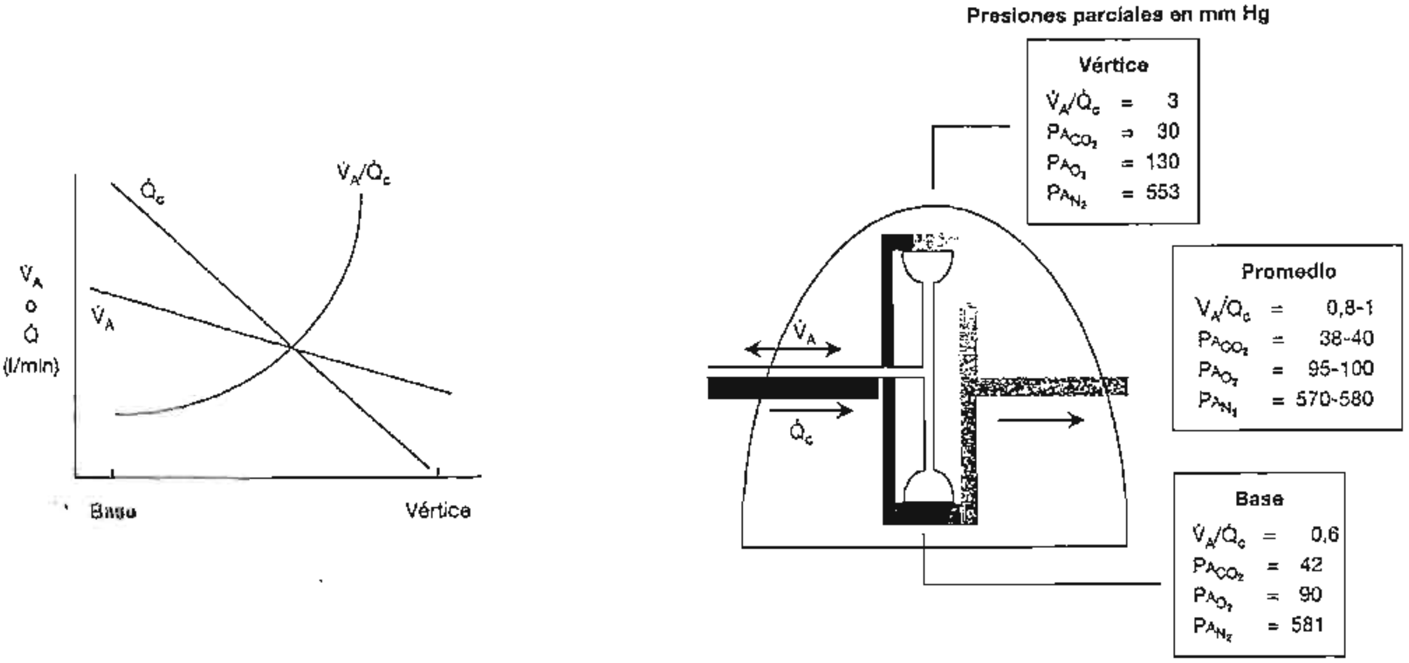


Fig. 36-6. Efecto de los cambios en el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ en la composición gaseosa a distintos niveles del pulmón.

el descenso de la Pa_{O_2} es mayor que la elevación de la Pa_{CO_2} (fig. 36-5). Esto se debe a la diferencia entre las curvas de disociación (o absorción) del O_2 y del CO_2 por la sangre. Tomemos como ejemplo dos unidades de intercambio gaseoso perfundidas con sangre venosa de $P\bar{v}_{O_2}$ = 40 mm Hg y $P\bar{v}_{CO_2}$ = 46 mm Hg (fig. 36-7, *A*). La unidad de la izquierda no recibe ventilación pero es perfundida, de manera que $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ = 0, mientras que la unidad de la derecha recibe ventilación y flujo sanguíneo con un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ tal que genera una Pc'_{O_2} de 100 mm Hg y una Pc'_{CO_2} de 40 mm Hg. Para simplificar, supongamos que ambas unidades reciben el mismo flujo capilar $\dot{Q}_c$. La sangre que perfunde la unidad no ventilada no cambia en su composición, de manera que, en esta unidad, la Pc'_{O_2} y la Pc'_{CO_2} son iguales a las de la sangre venosa. Como ambas unidades tienen el mismo $\dot{Q}_c$, el contenido de O_2 de la mezcla resultante (Ca_{O_2}) será igual al promedio de los contenidos de O_2 de la sangre proveniente de ambas unidades, es decir, el promedio entre Cc'_{O_2} y $C\bar{v}_{O_2}$ (fig. 36-7, *B*). Sin embargo, debido a la forma de la curva de disociación de la Hb, la presión parcial de O_2 de la sangre mezclada (Pa_{O_2}) no será igual al promedio de Pc'_{O_2} y $P\bar{v}_{O_2}$, sino que será mucho menor. En las condiciones de este ejemplo, la mezcla de flujos iguales de sangre con valores de P_{O_2} de 40 y 100 mm Hg, respectivamente, determina una P_{O_2} de aproximadamente 55 mm Hg.

Cuando la sangre proveniente de ambas unidades se mezcla, su contenido de CO_2 (Ca_{CO_2}) también será igual al promedio de los valores de Cc'_{CO_2} y $C\bar{v}_{CO_2}$. En este caso, empero, como la curva de absorción de CO_2 de la sangre es relativamente lineal en el rango fisiológico, la presión parcial de la mezcla (Pa_{CO_2}) tendrá un valor cercano al promedio de la Pc'_{CO_2} y $P\bar{v}_{CO_2}$ (fig. 36-7, *C*). Más aún, debe señalarse que, gracias a la pendiente empinada de la curva de absorción del CO_2, la diferencia entre la Pc'_{CO_2} y la $P\bar{v}_{CO_2}$ es sólo de 6 mm Hg (en contraste con la diferencia correspondiente en la P_{O_2}, que es de aproximadamente 60 mm Hg), de manera que el agregado de la sangre proveniente de la unidad no ventilada ocasionará un aumento de la P_{CO_2} de solamente unos 3 mm Hg por encima del valor observado en la sangre capilar de la unidad ventilada, mientras que la disminución de la P_{O_2} en las mismas condiciones será cercana a los 40 mm Hg.

Supongamos ahora que la ventilación de la unidad de la derecha aumenta de manera que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ se eleva al doble. Esto acarreará una disminución de la Pc'_{CO_2} aproximadamente a la mitad, es decir, 20 mm Hg, y un aumento comparable de la Pc'_{O_2}, de alrededor de 15-18 mm Hg. Como la sangre que proviene de la unidad ventilada (c') se encuentra situada en la zona plana de la curva de disociación de la Hb (fig. 36-7, *B*), un aumento de la P_{O_2} de esta magnitud producirá cambios relativamente pequeños en la Cc'_{O_2} y, por consiguiente, no contribuirá en mayor medida a corregir los bajos valores de Ca_{O_2} y Pa_{O_2}.

En contraste, gracias a la forma relativamente lineal de la curva de absorción del CO_2 por la sangre, una disminución de la Pc'_{CO_2} de 20 mm Hg llevará a una disminución sustancial en el contenido de CO_2 de la sangre que drena la unidad ventilada, lo que a su vez tenderá a disminuir el contenido de CO_2 de la sangre mezclada y, por consiguiente, el valor de la Pa_{CO_2} (fig. 36-7, *C*).

En resumen, la presencia de unidades de intercambio gaseoso con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c = 0$ tiende a disminuir la Pa_{O_2} en forma acentuada, con un aumento moderado de la Pa_{CO_2}. La hiperventilación no afecta mayormente el valor de la Pa_{O_2}, pero puede determinar una disminución sustancial de la Pa_{CO_2}.

El cortocircuito venoarterial. El ejemplo anterior demostró el efecto sobre el intercambio gaseoso de la presencia de unidades con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}_c = 0$. Naturalmente, unidades de intercambio gaseoso con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ bajo pero mayor que cero, es decir, unidades hipoventiladas con respecto a la perfusión, tendrán un efecto similar, pero menos acentuado, que el descrito para las unidades con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c = 0$. A menudo es necesario hacer una estimación de la contribución de este tipo de unidades al intercambio gaseoso en situaciones anormales, en particular cuando es necesario evaluar la eficacia de un tratamiento determinado. Una manera de alcanzar este objetivo es calculando el valor del *cortocircuito venoarterial*. En este caso se considera al pulmón como compuesto por un compartimiento ideal donde la ventilación y la perfusión son homogéneas y donde la sangre se equilibra completamente con el aire alveolar, y otro compartimiento que carece en absoluto de ventilación, de manera que la sangre que fluye por éste mantiene la composición de la sangre venosa. Este compartimiento se comporta como un cortocircuito venoarterial (fig. 36-8). Usando este modelo, es posible determinar el cociente $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$, que es el cociente entre el flujo a través del cortocircuito ($\dot{Q}_s$) en relación con el flujo total ($\dot{Q}_t$), es decir, el volumen minuto cardíaco.

La ecuación del cortocircuito se basa en el principio de que el volumen de O_2 contenido en la sangre que ha circulado por ambos compartimientos en la unidad de tiempo es igual al volumen de O_2 contenido en la sangre arterial (Ca_{O_2}) multiplicado por el flujo pulmonar total, $\dot{Q}_t$ (fig. 36-8). Este flujo de O_2, $\dot{Q}_t \times Ca_{O_2}$, es igual a la suma del flujo de O_2 que proviene del cortocircuito ($\dot{Q}_s \times C\bar{v}_{O_2}$) más el flujo de O_2 que proviene del compartimiento ideal $((\dot{Q}_t - \dot{Q}_s) \times Cc'_{O_2})$.

Cc'_{O_2} es el contenido de O_2 en la sangre que se ha equilibrado con el gas alveolar, y se calcula presumiendo que la presión parcial en la sangre capilar es igual a la P_{O_2} alveolar. Esta última, a su vez, se obtiene usando la ecuación del gas alveolar descrita en el capítulo 33 (ecuación 14):

$$P_{A_{O_2}} = Pc'_{O_2} = P_{I_{O_2}} - \left[Pa_{CO_2} \times \left(F_{I_{O_2}} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{R}\right)\right]$$

Una vez obtenido el valor de Pc'_{O_2}, la saturación de O_2 en la Hb de la sangre capilar (Sc'_{O_2}) se puede obtener mediante una curva de disociación de la Hb. Ca_{O_2} y $C\bar{v}_{O_2}$ se calculan a partir de la determinación de la concentración de Hb y de la saturación de O_2 de la Hb en la sangre arterial (Sa_{O_2}) y en la sangre venosa mezclada ($S\bar{v}_{O_2}$) obtenida de la arteria pulmonar:

$$\begin{aligned} Cc'_{O_2}\ (\text{ml/dl}) &= [P_{A_{O_2}}\ (\text{mm Hg}) \times 0{,}003\ \text{ml/(dl.mm Hg)}] + \\ &\quad + [Sc'_{O_2} \times \text{Hb (g/dl)} \times 1{,}34\ (\text{ml/g})] \\ Ca_{O_2}\ (\text{ml/dl}) &= [Pa_{O_2}\ (\text{mm Hg}) \times 0{,}003\ \text{ml/(dl.mm Hg)}] + \\ &\quad + [Sa_{O_2} \times \text{Hb (g/dl)} \times 1{,}34\ (\text{ml/g})] \\ C\bar{v}_{O_2}\ (\text{ml/dl}) &= [P\bar{v}_{O_2}\ (\text{mm Hg}) \times 0{,}003\ \text{ml/(dl.mm Hg)}] + \\ &\quad + [S\bar{v}_{O_2} \times \text{Hb (g/dl)} \times 1{,}34\ (\text{ml/g})] \end{aligned}$$

Con estos valores se puede calcular el cociente $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$:

$$\dot{Q}_s/\dot{Q}_t = \frac{Cc'_{O_2} - Ca_{O_2}}{Cc'_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

El valor de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ indica simplemente que el pulmón se comporta como si existiera un cortocircuito venoarterial de una magnitud determinada. Un valor de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ de, por ejemplo, 0,15 significa que el pulmón se comporta como si el 15% del volumen minuto cardíaco no se pusiera en contacto con el aire alveolar. Esto puede obedecer a que realmente existe un cortocircuito venoarterial anatómico por el cual circula el 15% del volumen minuto, o a que existe un número de unidades de intercambio gaseoso con valores bajos de

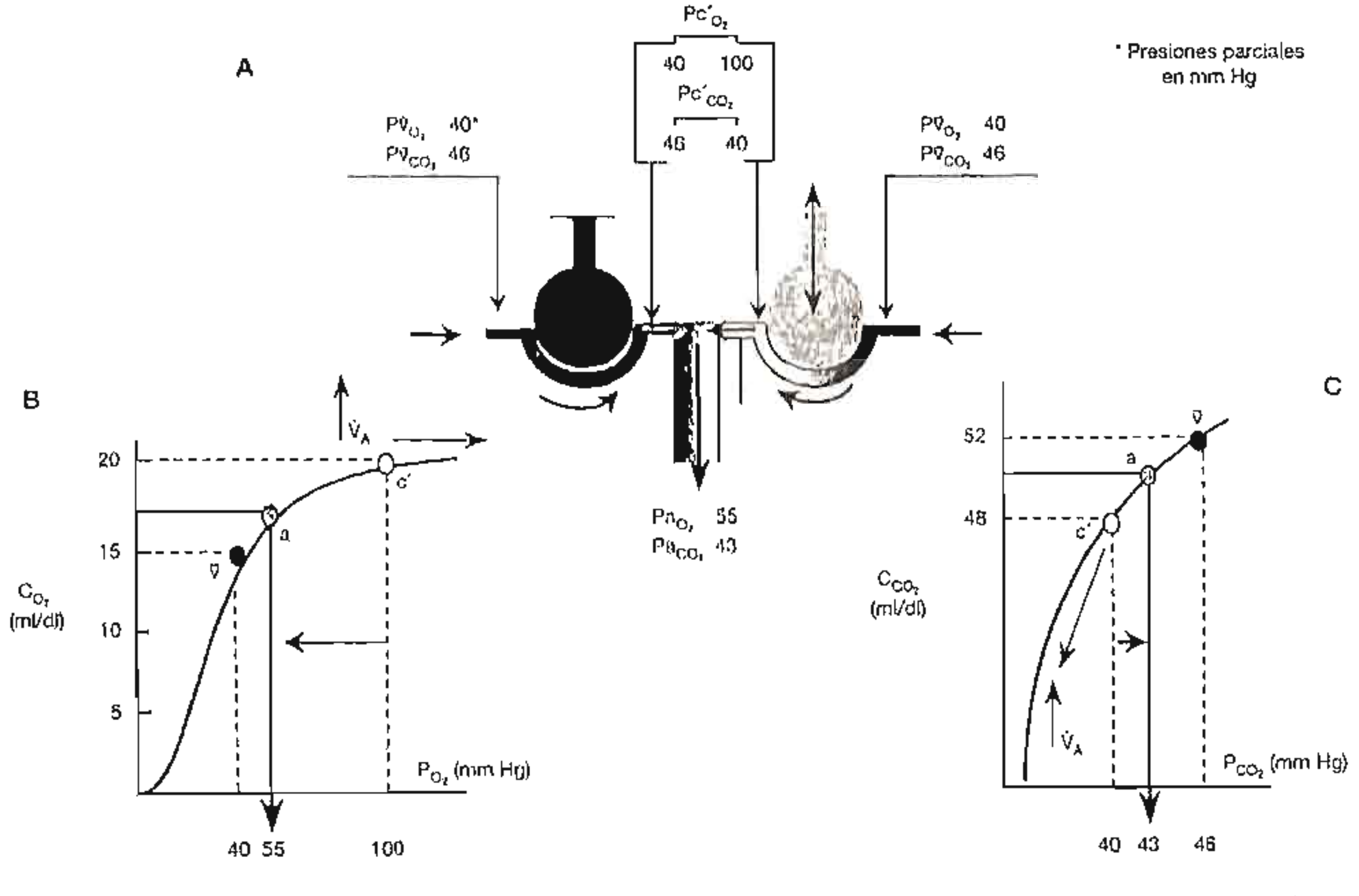


Fig. 36-7. Efecto de la presencia de unidades no ventiladas en el intercambio gaseoso pulmonar. La unidad de la izquierda no es ventilada pero es perfundida. El flujo capilar es el mismo en ambas unidades. Cuando la sangre proveniente de ambas unidades se mezcla para formar la sangre arterial, la P_{O_2} de la mezcla resultante es ~ 55 mm Hg, mientras que la P_{CO_2} es solamente ~ 3 mm Hg más alta que la de la unidad ventilada. La hiperventilación de la unidad ventilada (↑V_A) no contribuye a aumentar la P_{O_2} arterial en forma sustancial: como la saturación de O_2 de la Hb de la sangre que fluye de esta unidad es prácticamente máxima, un aumento de la P_{O_2} no contribuye a aumentar el contenido de O_2 en forma sustantiva y, por consiguiente, no tiende a corregir la P_{O_2} de la sangre arterial. Por otra parte, la disminución de la P_{CO_2} en respuesta al aumento de la ventilación (↑V_A) de la unidad ventilada lleva a una disminución proporcional del contenido de CO_2 de la sangre que abandona esa unidad y, por consiguiente, tiende a disminuir la P_{CO_2} de la sangre arterial.

$\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ cuyo efecto combinado es igual al que se vería si existiera un cortocircuito de esa magnitud. La ecuación $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ indica que, para un determinado valor de Cc'_{O_2}, el valor de Ca_{O_2}, es decir, el contenido de O_2 en la sangre distribuida a los tejidos, es función del $C\bar{v}_{O_2}$ y de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$. Para un determinado contenido de O_2 en la sangre venosa, el valor de Ca_{O_2} será menor cuanto mayor sea $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$. A medida que aumenta el valor de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$, la diferencia entre el Cc'_{O_2} y el Ca_{O_2} asciende proporcionalmente. En otras palabras, cuanto mayor sea el flujo de sangre que no se oxigena adecuadamente y cuanto menor sea el contenido de O_2 en la sangre venosa que entra en el pulmón, mayor será el deterioro de la oxigenación de la sangre arterial.

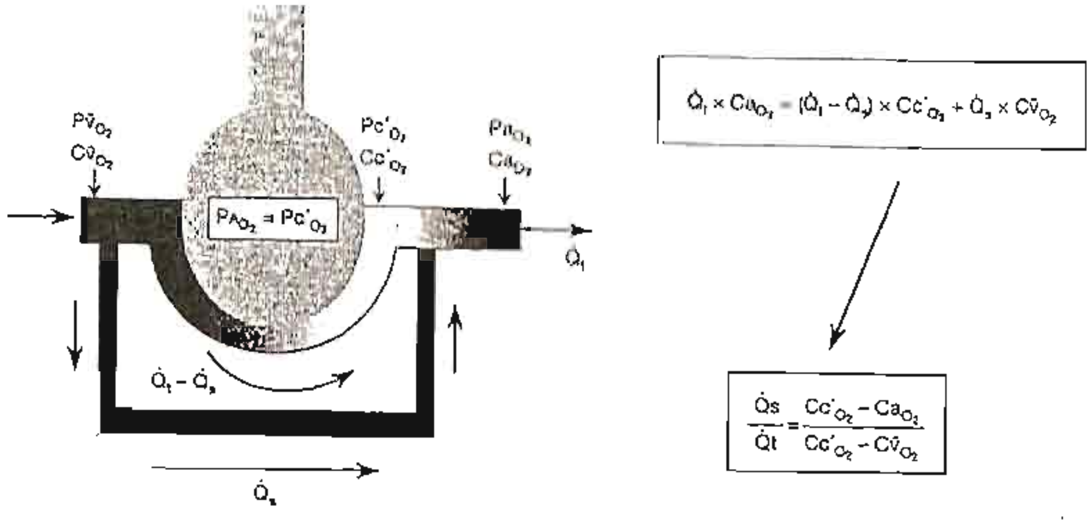
La medición de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ implica obtener muestras de sangre de una arteria sistémica y de la arteria pulmonar. Estos no son procedimientos simples y en general son utilizados dentro del marco del cuidado intensivo. Una aproximación que permite tener una idea de la magnitud del cortocircuito se obtiene calculando la diferencia entre la P_{O_2} alveolar y la P_{O_2} arterial. La diferencia A-aP_{O_2} guarda relación con la magnitud de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$; sin embargo, existe una limitación de la diferencia arteriovenosa de P_{O_2} ya que es influida por cambios en la $C\bar{v}_{O_2}$, los cuales pueden ocurrir a raíz de variaciones del volumen minuto cardíaco. Dentro de estas limitaciones, la diferencia arteriovenosa de P_{O_2} es un parámetro útil para evaluar el deterioro del intercambio gaseoso pulmonar en condiciones de coordinación inadecuada entre la ventilación y la perfusión.

Espacio muerto "fisiológico". En el otro extremo del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ existen las unidades en las cuales éste es mayor que el $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ ideal. Estas unidades están hiperventiladas con respecto a la perfusión, de manera que su composición se aproxima a la del aire inspirado. Cuando la perfusión es cero, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ es infinito y la composición del aire alveolar de esa unidad es igual a la del aire inspirado. Pueden existir unidades con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ de valor infinito si el flujo sanguíneo hacia una zona del pulmón cesa por completo, como ocurre en el caso de embolia pulmonar. Cuando el flujo disminuye con respecto a la ventilación, pero no cesa completamente, las consecuencias para el intercambio gaseoso son similares, pero de menor magnitud que cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ es infinito. Para cuantificar el efecto de la presencia de unidades con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ elevado en el intercambio gaseoso pulmonar se usa un razonamiento análogo al utilizado para estudiar el efecto de las unidades de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ bajo: en este caso, se supone que el pulmón consta de un compartimiento ventilado y perfundido cuya composición gaseosa es igual a la de la sangre arterial, y otro compartimiento que recibe ventilación pero no flujo sanguíneo: este es el *espacio muerto alveolar*, que, sumado al *espacio muerto anatómico* determinado por las vías aéreas, constituye el *espacio muerto fisiológico* (fig. 36-9).

Como se vio en el capítulo 33 (ecuación 8), el cociente entre el volumen del espacio muerto fisiológico y el volumen de aire corriente, V_D/V_T, se puede calcular usando la ecuación de Bohr, sustituyendo la P_{CO_2} alveolar por la P_{CO_2} arterial:

$$V_{D_{fis}}/V_T = \frac{Pa_{CO_2} - P\bar{E}_{CO_2}}{Pa_{CO_2}}$$

El principio aplicado en esta ecuación es que la Pa_{CO_2} representa el valor promedio de P_{CO_2} de la sangre que proviene de las unidades que poseen flujo sanguíneo, cuyo valor es igual al de la P_{CO_2} del gas alveolar que proviene de las mismas unidades. En la espiración, el gas alveolar procedente de las unidades perfundidas se mezcla con el gas proveniente de alvéolos no perfundidos (el gas del espacio muerto alveolar), cuya P_{CO_2} es cero, y con el gas que proviene del espacio muerto anatómico, cuya P_{CO_2} también es cero. La mezcla del gas procedente de estos tres compartimientos origina el gas espirado mixto, cuya P_{CO_2} ($P\bar{E}_{CO_2}$) naturalmente será función del volumen y de la P_{CO_2} del gas proveniente de las unidades



$$\dot{Q}_t \times Ca_{O_2} = (\dot{Q}_t - \dot{Q}_s) \times Cc'_{O_2} + \dot{Q}_s \times C\bar{v}_{O_2}$$

$$\frac{\dot{Q}s}{\dot{Q}t} = \frac{Cc'_{O_2} - Ca_{O_2}}{Cc'_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

~~Fig. 36-8.~~ Cortocircuito venoarterial. La presencia de unidades de bajo $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ tiene el mismo efecto sobre el intercambio gaseoso pulmonar que la presencia de un cortocircuito venoarterial. $\dot{Q}_s$ es el flujo de sangre por el cortocircuito, $\dot{Q}_t$ es el volumen minuto cardíaco, y $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ es la proporción entre ambos. Un valor de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ de, por ejemplo, 0,30 significa que el pulmón se comporta como si el 30% del volumen minuto cardíaco circulara por un cortocircuito venoarterial que no está expuesto al aire alveolar, de manera que la sangre que circula por él mantiene una composición igual a la de la sangre venosa. Esto puede ocurrir cuando: a) realmente existe un cortocircuito anatómico cuyo flujo es el 30% del volumen minuto cardíaco; b) existen en el pulmón unidades de intercambio gaseoso con $\dot{V}_A/\dot{Q}_c = 0$ cuyo flujo combinado es igual al 30% del volumen minuto cardíaco, mientras que el resto de las unidades tiene $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ normal, o c) más plausible, cuando existe una gran proporción de unidades de intercambio gaseoso con valores bajos de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$, cuyos flujos combinados tienen el mismo efecto sobre el intercambio gaseoso que el que tendría un cortocircuito cuyo flujo es el 30% del volumen minuto cardíaco. Cualquiera de estas condiciones produce el mismo cuadro de intercambio gaseoso cuando el paciente respira aire. La respuesta a un aumento sustancial de la P_{IO_2} es ligeramente diferente en las distintas condiciones.

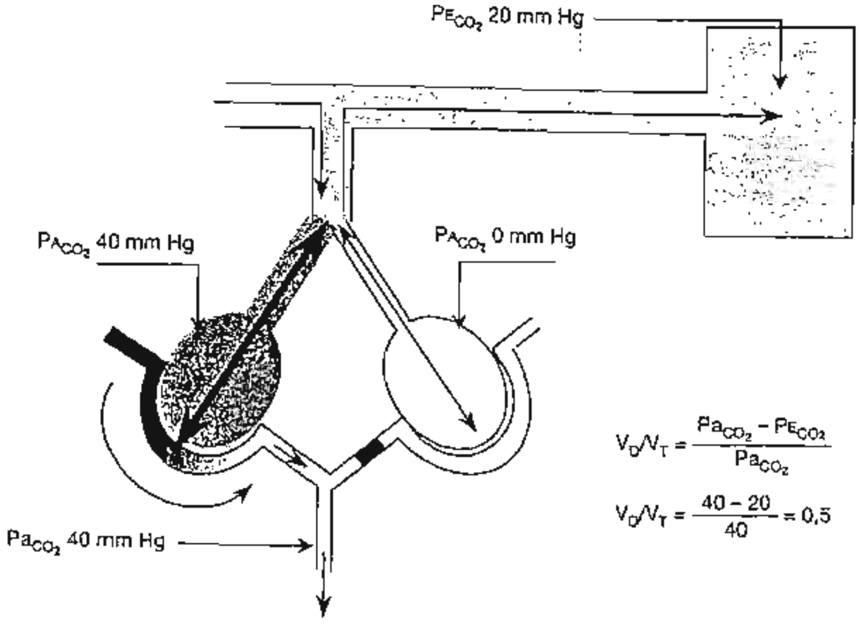

PE_{CO_2} 20 mm Hg
PA_{CO_2} 40 mm Hg
PA_{CO_2} 0 mm Hg
Pa_{CO_2} 40 mm Hg
$V_D/V_T = \frac{Pa_{CO_2} - PE_{CO_2}}{Pa_{CO_2}}$
$V_D/V_T = \frac{40 - 20}{40} = 0{,}5$

Fig. 36-9 Espacio muerto fisiológico. El espacio muerto anatómico comprende las vías aéreas en las cuales no existe intercambio gaseoso. El aire espirado es una mezcla de aire que contiene CO_2 proveniente de los alvéolos y de aire que no contiene CO_2, que en condiciones normales proviene solamente del espacio muerto anatómico. El valor de la P_{CO_2} del aire espirado (PE_{CO_2}) es función de la P_{CO_2} del aire alveolar (que es prácticamente igual a la P_{CO_2} de la sangre arterial, Pa_{CO_2}) y del volumen relativo de gas proveniente de los alvéolos y del espacio muerto. Si existen unidades de intercambio gaseoso que carecen de flujo capilar, éstas no aportarán CO_2 al aire espirado y tenderán a diluir el CO_2 proveniente de los alvéolos cuyos capilares son perfundidos, y, por consiguiente, contribuirán a disminuir el valor de la PE_{CO_2} por debajo de la Pa_{CO_2}. V_D/V_T es la proporción de aire que proviene del espacio muerto en relación con el volumen total de aire espirado. Normalmente, V_D/V_T es de 0,25 a 0,35, y esa proporción coincide con el volumen ocupado por las vías aéreas en relación con el volumen de aire corriente. Un valor de V_D/V_T de, por ejemplo, 0,5 significa que el pulmón se comporta como si el 50% del aire espirado proviniera de zonas del pulmón que no contienen CO_2. Aparte del gas proveniente de las vías aéreas, el resto puede proceder de unidades de intercambio gaseoso que carecen totalmente de flujo y, por consiguiente, cuyo aire alveolar no contiene CO_2, o de unidades cuyo flujo capilar es bajo con respecto a la ventilación y cuya PA_{CO_2} es menor que el promedio representado por la Pa_{CO_2}.

perfundidas, y de los volúmenes de gas proveniente del espacio muerto alveolar y del espacio muerto anatómico. El gas que procede de estos últimos compartimientos diluye el CO_2 contenido en el gas que proviene de las unidades perfundidas, de manera que, para un determinado valor de Pa_{CO_2}, cuanto mayor sea el espacio muerto alveolar, mayor será la diferencia entre la Pa_{CO_2} y la PE_{CO_2} y, por consiguiente, mayor será el valor de V_D/V_T fisiológico.

Usando un razonamiento análogo al utilizado para el cortocircuito venoarterial, un valor determinado de V_D/V_T fisiológico significa que el pulmón se comporta como si existiera un determinado volumen de gas alveolar que no se pone en contacto con la sangre. Cuando decimos, por ejemplo, que el V_D/V_T fisiológico es 0,5, esto significa que el pulmón se comporta como si el 50% del volumen de aire corriente que es espirado proviniera de zonas del pulmón que no intercambian gas con la sangre. Esto puede deberse a que realmente existe en el pulmón una zona que recibe ventilación pero que carece totalmente de flujo sanguíneo, o a que existen áreas hipoperfundidas con respecto a la ventilación, aunque la perfusión no sea cero. En condiciones normales, solamente 20 a 30% del volumen de aire espirado proviene de zonas del pulmón en las que no hay intercambio gaseoso con la sangre; esto, por supuesto, es el espacio muerto anatómico. En este caso, el espacio muerto alveolar es esencialmente cero y el V_D/V_T anatómico es igual al fisiológico.

El efecto del espacio muerto alveolar sobre la capacidad del pulmón para oxigenar la sangre y eliminar CO_2 depende de su magnitud. La ventilación que se dirige al espacio muerto alveolar se desperdicia, de manera que la ventilación hacia las unidades que poseen perfusión debe aumentar en forma proporcional al incremento del flujo capilar determinado por la redistribución del flujo sanguíneo. Según la magnitud del espacio muerto alveolar y la condición del parénquima pulmonar restante, es posible que se pueda mantener un intercambio gaseoso relativamente normal. Sin embargo, si el volumen del espacio muerto alveolar es elevado, puede ocurrir que el paciente no pueda mantener la ventilación necesaria para oxigenar la totalidad del flujo pulmonar. En general, cuando el V_D/V_T fisiológico sobrepasa 0,6, es necesario implementar un sistema de ventilación artificial ya que el esfuerzo físico que demanda la ventilación no puede mantenerse por períodos prolongados. Además, si el espacio muerto alveolar existe en un pulmón con otras características patológicas, el intercambio gaseoso se deteriora en forma acentuada.

Existen mecanismos compensatorios que tienden a minimizar el efecto de la falta de coordinación entre la ventilación y la perfusión. Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ disminuye, el descenso de la P_{O_2} alveolar produce vasoconstricción de las arterias pulmonares que irrigan la zona hipoventilada: esto desvía el flujo sanguíneo hacia zonas mejor ventiladas y contrarresta en alguna medida el efecto de la disminución de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$. En el otro extremo, la disminución de la P_{CO_2} debida al aumento de $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ produce broncoconstricción, la cual tiende a reducir la ventilación de la zona hipoperfundida y corregir el $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$.

HIPOXIA

Este es un término genérico utilizado para denominar condiciones de carencia de O_2. En líneas generales, la hipoxia comprende todas las situaciones en las que el suministro de

O_2 a la célula puede estar comprometido. La hipoxia es una condición muy común que puede observarse en una gran variedad de situaciones clínicas. Dado que el intercambio gaseoso pulmonar, la difusión de gases, el transporte de O_2 por la sangre y su extracción por los tejidos ya se han descrito, este es el momento apropiado para discutir los mecanismos responsables de la producción de hipoxia.

La forma más adecuada de estudiar los posibles mecanismos que pueden llevar a la hipoxia es analizando los eslabones en la cadena del transporte de O_2 (fig. 36-10). Se puede considerar que cada uno de estos eslabones está dotado de conductancia, ya que el flujo de O_2 tiene lugar merced a una diferencia de presión parcial de O_2 a través de ese eslabón. Si la conductancia en uno de los eslabones disminuye, el flujo de O_2 en los eslabones distales de la cadena se verá comprometido, lo que originará en consecuencia la hipoxia.

Comenzando con el primer paso en el transporte de O_2, la hipoxia puede sobrevenir cuando la P_{O_2} del aire inspirado es baja, como ocurre en la altitud o cuando se respiran mezclas gaseosas pobres en O_2; en estos casos la P_{O_2} disminuirá a lo largo de toda la cadena de transporte de O_2. Uno de los mecanismos de compensación de la hipoxia ambiental es el aumento de la ventilación, mediado por la estimulación de receptores sensibles al O_2 ubicados en el circuito arterial. El aumento de la ventilación hace que, para un valor determinado de PI_{O_2}, los valores de P_{O_2} en los eslabones siguientes sean más altos que los que se observarían si la ventilación no hubiera aumentado. La hiperventilación secundaria lleva a una disminución de la P_{CO_2}, la cual se transmite a lo largo de la cadena.

El nexo siguiente en el transporte de O_2 es la ventilación alveolar. Una disminución de la ventilación alveolar, ya sea por depresión de los mecanismos centrales de control, por enfermedad pulmonar —como ocurre en las enfermedades pulmonares obstructivas— o por insuficiencia de los músculos respiratorios, lleva a una disminución de la P_{O_2} alveolar y, por consiguiente, de la P_{O_2} en los eslabones distales. En este caso, en contraste con la hipoxia ambiental, la hipoxia por hipoventilación se acompaña de aumento de la PA_{CO_2} y retención de CO_2 que también se transmite a lo largo de la cadena de transporte.

La disminución de la capacidad de difusión del pulmón, si es suficientemente acentuada, también puede conducir a la hipoxia. En los casos menos severos, la Pa_{O_2} puede ser normal en reposo, pero cae en el ejercicio cuando el tiempo de tránsito capilar se reduce. Aunque la disminución de la capacidad de difusión pulmonar afecta a todos los gases, la mayor solubilidad del CO_2 con respecto al O_2 hace que en estos casos no se observe hipercapnia.

Otras causas de disminución de la Pa_{O_2} comprenden el cortocircuito venoarterial y la presencia en el pulmón de áreas hipoventiladas con respecto a la perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ bajo). Ambos casos se caracterizan por disminución de la Pa_{O_2} y aumentos de la $A\text{-}aP_{O_2}$ y de $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$. Estos casos rara vez presentan retención de CO_2 ya que la disminución de la Pa_{O_2} estimula los quimiorreceptores, lo que determina hiperventilación de las unidades ventiladas y disminución de la P_{CO_2}.

La hipoxia se puede presentar en casos en que la función pulmonar es normal y los valores de P_{O_2} en el alvéolo y en la sangre arterial son normales. Un ejemplo es la disminución de la capacidad de transporte de O_2 por la sangre, como sucede cuando se reduce la concentración de Hb (anemia). En estos casos la Pa_{O_2} y la saturación de O_2 de la Hb son normales,[1] mientras que la Ca_{O_2} es anormalmente baja. Esto compromete el suministro de O_2 a los tejidos, los cuales deben continuar extrayendo O_2 para mantener las funciones celulares normales. Esta situación puede llevar a una disminución de la $P\bar{v}_{O_2}$ y de la $C\bar{v}_{O_2}$. Si la P_{O_2} tisular cae, puede producir vasodilatación con subsiguiente aumento del volumen minuto cardíaco, lo que tiende a compensar la disminución del contenido de O_2 en la sangre y mantener un suministro de O_2 adecuado a los tejidos.

Una forma especial de hipoxia anémica es la producida por la intoxicación con CO; en este caso la concentración de Hb es normal, pero una fracción se encuentra combinada con CO, por el cual la Hb tiene mayor afinidad. Así, a la disminución del contenido de O_2 en la sangre se agrega el aumento de la afinidad de la Hb libre por el O_2 ante la presencia de CO. Mientras que este aumento no contribuye mayormente a incrementar la saturación de O_2 de la Hb en la sangre arterial, tiende a oponerse a la desaturación de la Hb en los tejidos, y de esta manera el déficit de O_2 a nivel celular se agrava.

El suministro de O_2 a los tejidos también puede verse limitado, aun cuando la función pulmonar sea normal, cuando el flujo sanguíneo disminuye. Esto puede ocurrir a nivel global, es decir, debido a la reducción del volumen minuto cardíaco (shock hemorrágico, insuficiencia cardíaca), o a nivel local, debido a restricción en el flujo hacia determinados órganos. La hipoxia debida primariamente a la limitación del flujo sanguíneo se conoce con el nombre de hipoxia isquémica o simplemente isquemia. En este caso, al déficit de O_2 se le debe agregar la acumulación de metabolitos y el aumento de CO_2 secundarios a la circulación insuficiente.

Por último, las células pueden sufrir hipoxia a consecuen-

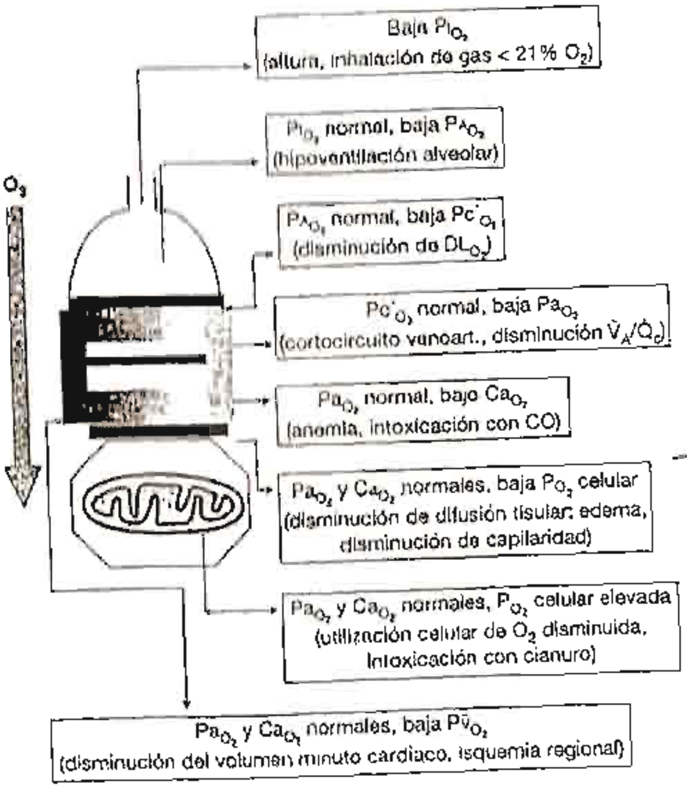

O_2
Baja PI_{O_2}
(altura, inhalación de gas < 21% O_2)
PI_{O_2} normal, baja PA_{O_2}
(hipoventilación alveolar)
PA_{O_2} normal, baja Pc'_{O_2}
(disminución de DL_{O_2})
Pc'_{O_2} normal, baja Pa_{O_2}
(cortocircuito venoart., disminución $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$)
Pa_{O_2} normal, bajo Ca_{O_2}
(anemia, intoxicación con CO)
Pa_{O_2} y Ca_{O_2} normales, baja P_{O_2} celular
(disminución de difusión tisular: edema, disminución de capilaridad)
Pa_{O_2} y Ca_{O_2} normales, P_{O_2} celular elevada
(utilización celular de O_2 disminuida, intoxicación con cianuro)
Pa_{O_2} y Ca_{O_2} normales, baja $P\bar{v}_{O_2}$
(disminución del volumen minuto cardiaco, isquemia regional)

Fig. 36-10. Posibles mecanismos de producción de hipoxia.

---

[1] Existen casos de anemia con Hb anormales; en tales circunstancias es posible que la saturación de O_2 esté disminuida a pesar de una Pa_{O_2} normal. En la anemia ferropénica, que es una de las anemias más comunes, la asociación de la Hb con el O_2 se mantiene dentro de límites normales.

cia de la disminución de la capacidad de difusión tisular; esto puede ocurrir cuando la superficie capilar de un tejido se reduce o cuando la distancia para la difusión aumenta. Ambos mecanismos se pueden combinar; por ejemplo, algunos tipos de hipertrofia muscular se caracterizan por un aumento del tamaño de las fibras sin un incremento proporcional en el número de capilares. Cuando la difusión de O_2 a los tejidos se encuentra limitada, la extracción de O_2 de la sangre disminuye.

Otra condición en la cual los tejidos pueden extraer cantidades insuficientes de O_2 de la sangre se presenta cuando la utilización de O_2 por las células se altera; un ejemplo de esto es la intoxicación con cianuro, que interrumpe el transporte en la cadena de electrones.

En resumen, es evidente que varios mecanismos pueden llevar a que las células no reciban cantidades adecuadas de O_2. Utilizando el esquema propuesto, es posible identificar el sitio en la cadena de transporte de O_2 responsable de la hipoxia y de esa manera implementar las medidas terapéuticas adecuadas.

BIBLIOGRAFIA

Fahri, L. E.: Ventilation–perfusion relationships. In Fahri, L. E. and Tenney, S. M. (eds.): Handbook of Physiology. Section 3. The Respiratory System, vol. IV. Gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987, pp. 199–219.

Piiper, J. and Scheid, P.: Blood–gas equilibration in lungs. In West, J. B. (ed.): Pulmonary Gas Exchange. Academic Press, New York, 1990.

Wagner, P. D. and West, J. B.: Ventilation–perfusion relationships. In West, J. B. (ed.): Pulmonary Gas Exchange. Academic Press, New York, 1990, pp. 219–262.

37

Control de la ventilación

Norberto C. González

www.el12cirujano.blogspot.com

La actividad ventilatoria es controlada por dos sistemas relativamente interdependientes pero con diferentes propiedades: uno involuntario, automático, regido por las necesidades metabólicas del organismo, y otro voluntario relacionado con las actividades no respiratorias de la ventilación, como la fonación, la deglución, la tos, etc. Nuestra propia experiencia indica que podemos alterar el sistema automático voluntariamente, pero sólo por un tiempo limitado: por ejemplo, podemos contener la respiración voluntariamente, pero a la larga no podemos resistir la necesidad de respirar. En general, el sistema metabólico de control ha sido descrito en forma más completa que el voluntario, aunque aún existen áreas en ambos que no se conocen plenamente.

En líneas generales, el sistema de control de la ventilación consta de receptores que son activados por una variada serie de estímulos químicos y físicos (fig. 37-1). Estos receptores envían mensajes a un sistema de control que procesa la información y envía señales a los efectores, los músculos respiratorios, los cuales modifican su actividad de acuerdo con el tipo de comando enviado. En general, como sucede en los sistemas de retroalimentación negativa, el cambio de la actividad del efector tiende a disminuir la magnitud de la señal captada por el receptor.

CONTROL CENTRAL

(46)

Los mecanismos responsables del control central residen en las estructuras relacionadas con el control automático: la protuberancia, el bulbo y la médula espinal. Estos sistemas reciben estímulos de los receptores químicos y de los receptores localizados en los pulmones, el tórax y el sistema muscular y óseo. Las estructuras relacionadas con el control voluntario residen principalmente en la corteza cerebral y el tálamo (fig. 37-2).

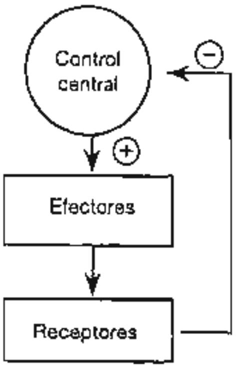


Fig. 37-1. Interacción entre el control central de la ventilación, los receptores y los efectores.

El *control involuntario de la inspiración y la espiración* no depende de centros nerviosos específicos, sino de una red difusa de neuronas interconectadas, entre las que se pueden distinguir tres grupos neuronales con funciones específicas. Estos grupos son influidos por el sistema reticular activador, que es una red de neuronas que modula la actividad del sistema de control por medio de cambios en el estado de excitabilidad del sistema nervioso durante el sueño y la vigilia. El sistema reticular activador disminuye su actividad durante el sueño. Estas estructras, que filogenéticamente son más antiguas, son reguladas, a su vez, por los centros superiores de la corteza cerebral y el tálamo, que están involucrados en el control de actividades voluntarias que conciernen al tórax y los pulmones.

El sistema involuntario o automático está a cargo del mantenimiento del ritmo respiratorio. El mecanismo por el cual esto ocurre todavía no está totalmente aclarado; por ejemplo, las neuronas respiratorias no poseen marcapaso, como en el corazón. El modelo que se acepta corrientemente consiste en grupos de neuronas cuya interacción origina el ritmo respiratorio básico (fig. 37-3). Un grupo de neuronas (grupo A, grupo respiratorio dorsal), ubicado bilateralmente en el *núcleo del tracto solitario*, contiene neuronas motoras cuyos axones se proyectan a la médula hasta llegar al centro motor del nervio frénico (C3-C5), que inerva el diafragma, y hasta T1-T8, donde nacen las proyecciones que inervan los músculos intercostales. El grupo A recibe estímulos de los quimiorreceptores centrales y periféricos.

El grupo A se conecta en parte con el grupo B de neuronas: este es el grupo respiratorio ventral y es parte del *núcleo retroambiguo*. El grupo B también envía axones a lo largo de la médula espinal para inervar los músculos accesorios de la inspiración; por consiguiente, tanto el grupo A como el B mantienen una estimulación inspiratoria tónica y se podrían considerar parte del *centro inspiratorio*. El grupo B también recibe estímulos de los receptores de estiramiento del pulmón y envía estímulos a otro grupo de neuronas, el grupo C, localizado en la zona ventral del núcleo retroambiguo. La estimulación de las neuronas del grupo C tiene un efecto inhibitorio intenso sobre las neuronas del grupo A, es decir, el grupo motor inspiratorio. La inhibición periódica del grupo estimulador A formaría la base del ciclo respiratorio. Un cuarto grupo de neuronas, el grupo P o centro neumotáxico, que recibiría señales de los centros superiores, puede estimular directamente al grupo C y llevar en último término a la inhibición de la inspiración. Mientras la inte-

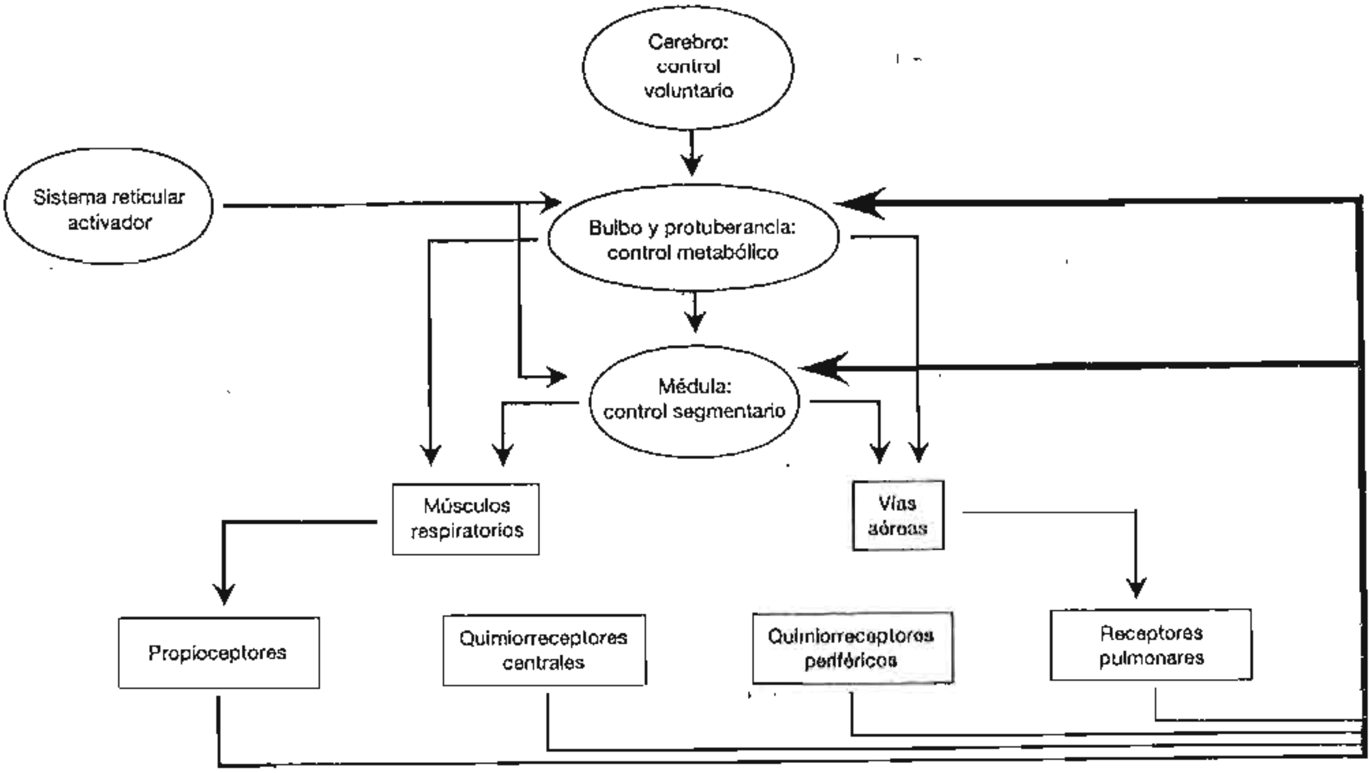

Cerebro: control voluntario
Sistema reticular activador
Bulbo y protuberancia: control metabólico
Médula: control segmentario
Músculos respiratorios
Vías aéreas
Propioceptores
Quimiorreceptores centrales
Quimiorreceptores periféricos
Receptores pulmonares

Fig. 37-2. Representación esquemática del sistema de control de la ventilación.

racción entre los grupos A-C sería responsable del ciclo respiratorio básico, los estímulos externos originados en el centro neumotáxico y en los diversos receptores modularían la actividad de los grupos neuronales, modificando la velocidad del ciclo y la intensidad de la respuesta. De esta manera es posible variar la frecuencia respiratoria y el volumen de aire corriente.

RECEPTORES (9)

El sistema de control mantiene un nivel de ventilación estrechamente vinculado a las necesidades metabólicas. Esto se puede ejemplificar por el hecho de que, en un individuo con función pulmonar normal, la P_{ACO_2} —que es determinada exclusivamente por la relación entre la producción de CO_2 (metabolismo) y la ventilación— raramente se desvía más de 2 mm Hg de su valor normal de 40 mm Hg a lo largo de un amplio rango de actividad metabólica. Los receptores sensibles a distintos estímulos, localizados en diferentes áreas del organismo, recogen la información que es enviada a los sistemas de control para efectuar ajustes de la ventilación cuando las necesidades lo requieren.

Receptores mecánicos. Entre los receptores mecánicos se encuentran los *receptores de estiramiento*, ubicados en el músculo liso bronquial. Estos receptores son estimulados por la elongación del músculo y envían impulsos inhibitorios a través de fibras aferentes del nervio vago. Las señales son recibidas por el grupo neuronal B, que a su vez activa al grupo inhibitorio C y tiende a interrumpir la inspiración. De esta manera, estímulos que nacen a raíz del aumento de volumen pulmonar producen señales que finalmente hacen que ese aumento se interrumpa (reflejo de Hering-Breuer).

Los *receptores de irritación* están ubicados en el epitelio de las vías aéreas superiores y son estimulados por partículas de polvo, gases irritantes y otros factores físicos como cambios de temperatura o humedad del aire. Los impulsos son transmitidos por vías mielinizadas del vago y producen como resultado broncoconstricción e hiperpnea.

Las *fibras C*, situadas en las paredes alveolares, son estimuladas por sustancias químicas que circulan por los capilares pulmonares. También pueden ser estimuladas por la distorsión de las paredes alveolares y pueden participar en la hiperpnea observada en el edema pulmonar moderado.

Los receptores localizados en la pared torácica se encuentran en la porción tendinosa de los músculos intercostales y en las uniones osteocondrales de las costillas. Cuando son estimulados, estos receptores envían señales al grupo neuronal B que actúa sobre el grupo C para inhibir la inspiración.

(9) **Quimiorreceptores.** Son receptores estimulados por cambios en la composición química del medio que los circunda. Existen dos tipos de quimiorreceptores: centrales y periféricos.

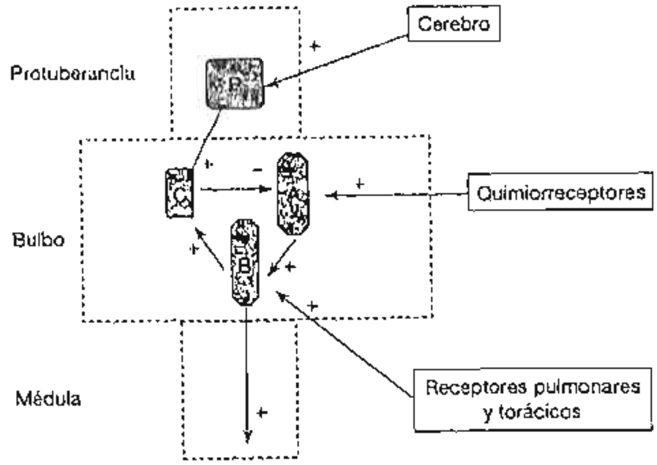

Cerebro
Protuberancia
B
+
Bulbo
C
A
B
+
-
+
+
+
Quimiorreceptores
+
Médula
Receptores pulmonares y torácicos
+

Fig. 37-3. Control central automático y grupos neuronales estimuladores e inhibitorios.

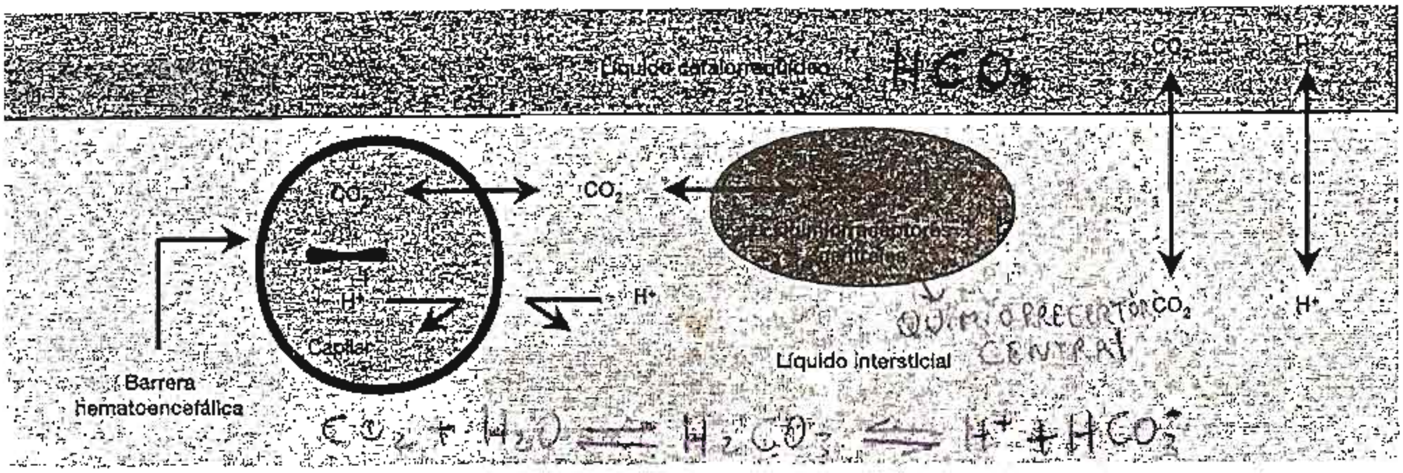


Fig. 37-4. Esquema de los quimiorreceptores centrales.

Quimiorreceptores centrales. Están ubicados cerca de la superficie ventrolateral del bulbo, próximos a los grupos neuronales de control automático, y son estimulados por cambios del pH del líquido intersticial que los rodea o quizá del pH de su propio líquido intracelular (fig. 37-4). Responden a la disminución del pH con un aumento en la frecuencia de generación de impulsos. Los estímulos son enviados al grupo de motoneuronas A, que responden con un incremento de la frecuencia e intensidad de su descarga, lo que lleva a un aumento de la ventilación. Este aumento, a su vez, tiende a disminuir la P_{CO_2} y corregir el pH.

La ubicación anatómica de los quimiorreceptores centrales hace que respondan más rápidamente a los cambios en la Pa_{CO_2} que a los cambios en el pH de la sangre arterial producidos a Pa_{CO_2} constante (fig. 37-4). Esto se debe a que la barrera hematoencefálica permite que las moléculas de CO_2 difundan más fácilmente que los iones H^+ o HCO_3^- entre la sangre y el líquido intersticial. Por consiguiente, la contribución inicial de los quimiorreceptores centrales a la respuesta ventilatoria es mayor cuando aumenta la P_{CO_2} alveolar o arterial que cuando disminuye el pH de la sangre. El líquido intersticial que rodea a los quimiorreceptores centrales está en equilibrio con el líquido cefalorraquídeo (LCR). Como el LCR contiene solamente bicarbonato como grupo amortiguador, el efecto de un aumento de la Pa_{CO_2} es "amplificado", ya que el cambio resultante del pH es mucho mayor en el LCR que en la sangre.

El pH del líquido intersticial también es influido por el flujo sanguíneo cerebral. Si el flujo sanguíneo disminuye, la P_{CO_2} intersticial tiende a aumentar, lo que hace que el pH caiga. La circulación cerebral, sin embargo, es extremadamente sensible al CO_2, de manera que los cambios de la P_{CO_2} tenderán a incrementar el flujo y de esta manera controlar los niveles de CO_2 tisular.

Quimiorreceptores periféricos. Están localizados en los corpúsculos carotídeos y aórticos. Los primeros son los de mayor importancia funcional en el ser humano. Los quimiorreceptores periféricos responden a los cambios en la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH y son los únicos receptores que responden a la disminución de la P_{O_2} con un aumento de la descarga y, por consiguiente, de la ventilación. Los quimiorreceptores periféricos son los únicos receptores responsables de la hiperventilación que tiene lugar cuando la PA_{O_2} o la Pa_{O_2} disminuyen. Una característica importante es que la respuesta de los quimiorreceptores periféricos al O_2 se mantiene por períodos relativamente largos, es decir, la adaptación, si existe, es muy lenta. Las personas nativas de la altura no presentan respuesta hiperventilatoria a la hipoxia; sin embargo, los individuos originarios del nivel del mar que residen en la altura mantienen la respuesta ventilatoria a la hipoxia aun después de la aclimatación.

El papel desempeñado por estos receptores en la respuesta ventilatoria a los cambios en la P_{CO_2} o el pH es menos importante que el de los quimiorreceptores centrales; se estima que solamente 20 a 30% de la hiperventilación producida por el aumento de la P_{CO_2} se debe a estimulación de los quimiorreceptores periféricos. Sin embargo, merced a su ubicación en el torrente sanguíneo arterial, son los responsables de la respuesta inicial a los cambios de la P_{CO_2} o del pH de la sangre.

El estímulo de los receptores parece ser la Pa_{O_2} y no el contenido de O_2 de la sangre arterial, ya que las disminuciones de la Ca_{O_2} producidas por la anemia, la intoxicación con CO o la metahemoglobinemia no entrañan aumento de la descarga de los receptores periféricos. Es posible que la respuesta a la P_{O_2} esté relacionada con la amplia irrigación de los corpúsculos. El flujo sanguíneo suministrado a estos órganos es probablemente el más alto, por unidad de peso, del organismo. Por consiguiente, es posible que una disminución en el contenido de O_2 de la sangre no produzca una disminución apreciable de la P_{O_2} tisular, ya que el flujo de O_2 suministrado normalmente es totalmente desproporcionado respecto de las necesidades energéticas de sus células. Solamente cuando la P_{O_2} de la sangre que perfunde los receptores disminuye (o, alternativamente, cuando el flujo sanguíneo se reduce), es probable que la P_{O_2} de los receptores decline lo suficiente para aumentar la descarga en forma apreciable.

Los quimiorreceptores periféricos contienen células con alto contenido de dopamina. El mecanismo exacto de la transducción del estímulo no se conoce, aunque se cree que la hipoxia origina la descarga de neurotransmisores vinculados con la dopamina, la cual a su vez genera descargas en las fibras aferentes de los corpúsculos.

RESPUESTAS VENTILATORIAS A LOS CAMBIOS EN LOS NIVELES DE O_2 Y CO_2

El aumento de la ventilación en respuesta a la hipoxia o a la hipercapnia es el resultado de la interacción entre los receptores centrales y periféricos. Por ejemplo, mientras que la hipoxia estimula solamente a los quimiorreceptores periféricos, el aumento de la ventilación produce cambios en el pH y la Pa_{CO_2}, los que a su vez modifican la respuesta ventilatoria.

La respuesta de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxia no es lineal; en verdad, la representación gráfica de la ventilación en función de la PA_{O_2} es la imagen invertida de la curva de disociación de la Hb (fig. 37-5). Aunque los quimiorreceptores periféricos muestran un aumento de la descarga cuando la PA_{O_2} se reduce desde valores muy altos, solo se observa un aumento sustancial de la ventilación cuando la PA_{O_2} alcanza aproximadamente 50 mm Hg. El aumento de la ventilación producido por la hipoxia lleva a una disminución de la Pa_{CO_2} y un incremento del pH; estos cambios, al actuar sobre los mismos receptores periféricos y los quimiorreceptores centrales, tienden a moderar el aumento de la ventilación. Por ejemplo, si a la vez que disminuye la PI_{O_2} se agrega CO_2 al aire inspirado de manera de prevenir la disminución de la PA_{CO_2}, la curva se desplaza hacia arriba y a la derecha: el "umbral" se eleva, es decir, la PA_{O_2} a la cual la ventilación aumenta en forma sustancial es mayor; además, para una PA_{O_2} dada, la ventilación es mayor cuando la PA_{CO_2} es más elevada.

La curva ventilación-PA_{O_2} provee información sobre la respuesta ventilatoria a la hipoxia de corta duración. Si la hipoxia se mantiene por varios días, como por ejemplo puede suceder en el ascenso prolongado a la altura, los mecanismos renales de compensación acidobásica hacen que el pH gradualmente disminuya hacia valores normales. Este proceso, que requiere de 1 a 3 días, lleva a un aumento del nivel de estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos y hace que la ventilación se incremente por encima del valor hipóxico inicial. Aunque probablemente no sea el único, este mecanismo ha sido postulado para explicar los cambios de la ventilación que tienen lugar durante la aclimatación a la altura.

La respuesta ventilatoria al CO_2, por otro lado, es determinada en su mayor parte por el efecto del cambio del pH en los receptores centrales, aunque la estimulación de los receptores periféricos también contribuye, particularmente en los primeros 1 a 2 minutos. La curva que representa la respuesta ventilatoria al CO_2 se puede describir por medio de dos parámetros principales: el umbral (*set point*) y la pendiente (fig. 37-6). El umbral es la intercepción de la curva con el eje horizontal, es decir, el valor teórico de PA_{CO_2} que sería necesario para abolir la ventilación. Este parámetro da una idea de la posición de la curva y del valor de P_{CO_2} por encima del cual sobrevienen respuestas ventilatorias al CO_2. La pendiente está determinada por el aumento de la ventilación, en l/min, que se produce por cada mm Hg de aumento de la PA_{CO_2}, y provee información sobre la sensibilidad del sistema. Aunque estos parámetros también muestran cierta variación interindividual, la pendiente es uniformemente alta en individuos sanos: la ventilación aumenta 2 a 3 l/min por cada mm Hg de cambio de la P_{CO_2}.

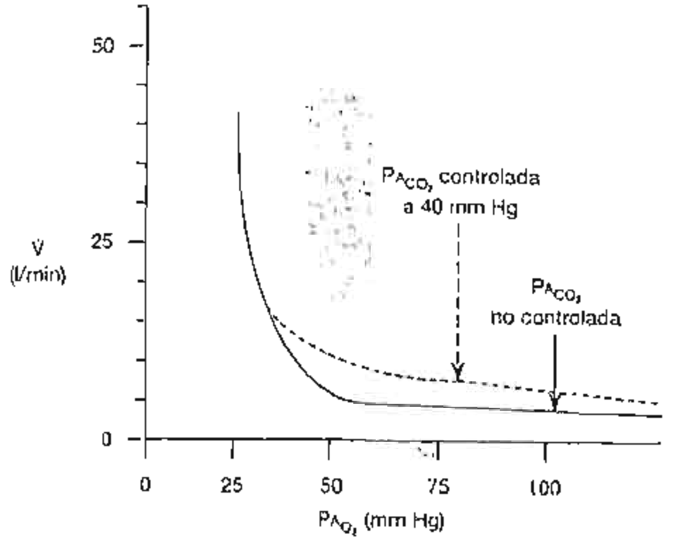


Fig. 37-5. Respuesta ventilatoria a la hipoxia aguda

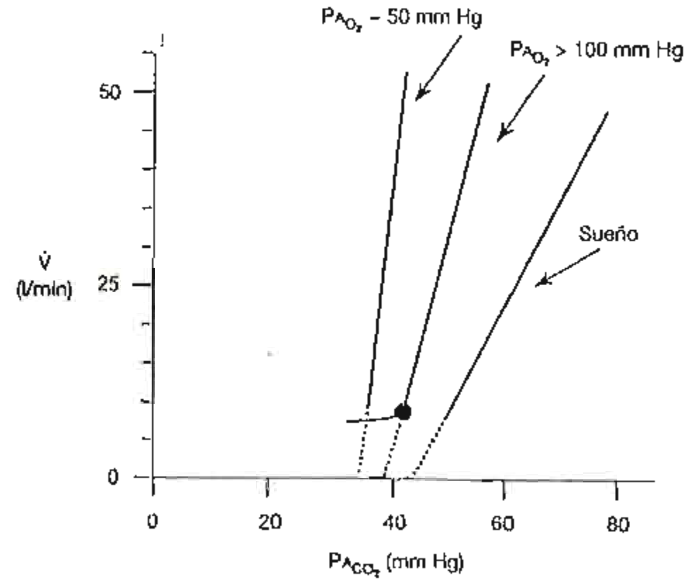


Fig. 37-6. Respuesta ventilatoria al CO_2.

La respuesta ventilatoria al CO_2 es influida por varios factores. Si al aumento de la PA_{CO_2} se le asocia una disminución de la PA_{O_2}, el umbral disminuye y la pendiente aumenta. Si la curva de respuesta al CO_2 se examina durante el sueño, en el cual el efecto estimulante del sistema reticular activador está disminuido, se observa que el umbral aumenta y la pendiente disminuye (fig. 37-6). La duración de la hipercapnia también afecta la magnitud de la respuesta. La respuesta inicial (1 a 2 minutos) es menor ya que obedece únicamente a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos. A medida que el CO_2 difunde al tejido nervioso, donde están situados los receptores centrales, el pH del líquido intersticial disminuye hasta que alcanza un valor relativamente estable unos 10 a 20 minutos después del comienzo de la hipercapnia. Por consiguiente, la respuesta ventilatoria aumenta paulatinamente durante este lapso, y la pendiente de la curva de respuesta al CO_2 depende del tiempo que transcurre entre el comienzo de un nivel dado de hipercapnia y el momento en que se registra el valor de ventilación. En casos de hipercapnia prolongada, como en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, en que la hipercapnia se mantiene por meses o años, el pH de la sangre, del LCR y del líquido intersticial del sistema nervioso es relativamente normal, a pesar de la elevada P_{CO_2}, gracias a los mecanismos renales de compensación del equilibrio ácido-base. En estos casos, la ventilación se mantiene dentro de límites relativamente normales a pesar de que la Pa_{CO_2} puede alcanzar valores de 60 mm Hg. Aunque la obstrucción mecánica indudablemente participa en la limitación de la ventilación, la presencia de valores de pH relativamente normales también contribuye a ello. Este factor puede explicar el hecho de que, cuando la P_{O_2} del aire

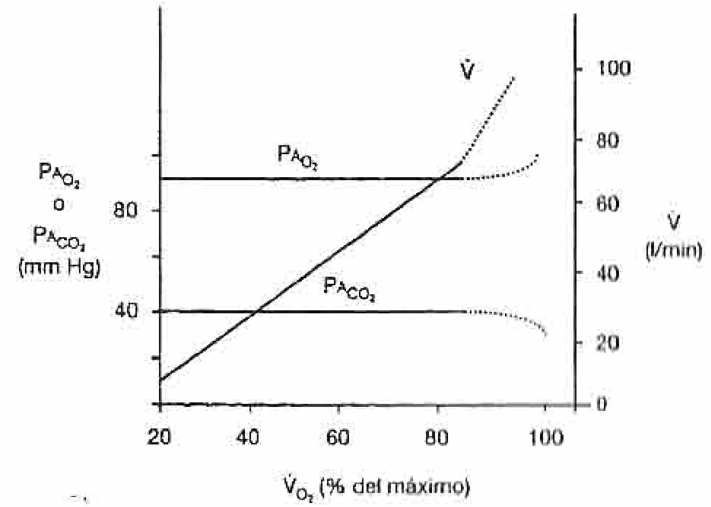


Fig. ~~37-7~~. Cambios en la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolar y en la ventilación durante el ejercicio.

inspirado de estos pacientes aumenta por administración de mezclas gaseosas con alto contenido de O_2, la ventilación invariablemente disminuye y la P_{CO_2} aumenta; el estímulo hipóxico de los quimiorreceptores periféricos es eliminado por el aumento de la P_{IO_2}; mientras tanto, los receptores centrales reciben un estímulo casi normal ya que el pH no está reducido sustancialmente como ocurre en la hipercapnia aguda.

CONTROL DE LA VENTILACION EN EL EJERCICIO

La experiencia diaria nos indica que la ventilación aumenta en respuesta al incremento de la actividad física. Este aumento puede ser sustancial: en una persona joven con función pulmonar normal, el consumo de O_2 puede elevarse de ~ 250 a 300 ml/min en reposo a 4 l/min durante el ejercicio máximo. Esto puede determinar aumentos de la ventilación de 6-7 l/min en reposo a 120 l/min durante el ejercicio. Es interesante señalar que, a pesar del gran número de estudios en esta área, el mecanismo de la hiperpnea del ejercicio aún no se conoce con certeza. Los estímulos químicos que hemos mencionado: pH, P_{O_2} y P_{CO_2}, no parecen desempeñar un papel en este fenómeno, ya que sus valores se mantienen dentro de límites normales en un extenso rango de actividad física; más aún, cuando el ejercicio se acerca al máximo por lo general se observa una caída de la P_{CO_2} y un aumento de la P_{O_2} (fig. 37-7). Cuando el ejercicio es muy intenso, la generación de ácido láctico contribuye a disminuir el pH, y esto seguramente influye en el aumento de la ventilación por encima de los requerimientos metabólicos; sin embargo, existe un rango de ejercicio durante el cual la ventilación aumenta en presencia de valores constantes de P_{O_2} y P_{CO_2} (fig. 37-7).

Los factores que se han propuesto para explicar el aumento de la ventilación en el ejercicio incluyen estímulos originados en las articulaciones y el músculo esquelético, efectos del aumento de la variación de la P_{O_2} y P_{CO_2} durante el ciclo respiratorio, la presencia de quimiorreceptores pulmonares sensibles al CO_2 y una disminución del umbral para el CO_2 de manera que una P_{CO_2} arterial de 40 mm Hg en realidad sería una P_{CO_2} elevada. A esto se le agregan posibles efectos de los cambios de los electrólitos (aumento del K^+ plasmático), la temperatura o la osmolaridad de los líquidos orgánicos que tienen lugar durante el ejercicio. Aunque es probable que estos factores contribuyan en alguna medida, ninguno de ellos puede explicar en su totalidad el aumento de la ventilación que se observa en el ejercicio.

BIBLIOGRAFIA

Berger, A. J. and Bellingham, M. C.: Mechanisms of respiratory motor output. In Dempsey, J. A. and Pack, A. I. (eds.): Lung Biology in Health and Disease. Vol. 79: Regulation of Breathing, 2nd edition. Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 71–149.

Feldman, J. L. and Smith, J. C.: Neural control of respiratory pattern in mammals: an overview. In Dempsey, J. A. and Pack, A. I. (eds.): Lung Biology in Health and Disease. Vol. 79: Regulation of Breathing, 2nd edition. Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 39-69.

González, C.; Almaraz, L.; Obeso, A, and Rigual, C.: Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. Physiol. Rev.- 74:892-898, 1994.

Lahiri, S.; Forster, R. E.; Davies, R. O., and Pack, A. I. (eds.): Chemoreceptors and Reflexes in Breathing. Oxford University Press, New York, 1989.

SECCION VI – RIÑON Y ELECTROLITOS

38

Fisiología del riñón

Alfredo Coviello

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

El riñón forma la orina cumpliendo una *función excretora* de vital importancia, ya que, al eliminar del plasma agua, sustancias inorgánicas y orgánicas, mantiene la composición del líquido extracelular. La constancia fisicoquímica del medio que rodea a las células (constantes homeostáticas) es indispensable para la actividad normal del organismo. Mediante esta función excretora el riñón regula:

1. *El volumen y la osmolaridad del líquido extracelular.* Este rol lo cumple eliminando una orina diluida o concentrada mediante una regulación humoral que comprende biosensores de la concentración del líquido extracelular (osmorreceptores) y de su volumen (receptores de volumen).
2. *El equilibrio iónico.* El balance del Na^+ y de otros iones de importancia vital como el K^+, Ca^{2+}, fosfatos, también regulado for mecanismos humorales, es mantenido fundamentalmente por el riñón.
3. *El equilibrio ácido-base,* ya que el riñón contribuye a restaurar la concentración de los sistemas amortiguadores (*buffers*) del líquido extracelular eliminando ácidos o bases en la orina y asegurando un pH óptimo (7,4) para la actividad celular.
4. *La eliminación de productos del catabolismo celular o sustancias extrañas al organismo.* El metabolismo proteico produce urea, ácido úrico, creatinina y otros elementos que, por ser hidrosolubles, no tienen otra vía de eliminación que la orina. Por otra parte, con la alimentación ingresan compuestos extraños (restos de plaguicidas, colorantes) que no son metabolizados y que deben ser excretados. Asimismo, muchos medicamentos tienen su vía de eliminación a través del riñón.
5. Además de esta función excretora, el riñón tiene una *función endocrina,* ya que produce hormonas (renina, eritropoyetina, calicreína), autacoides como las prostaglandinas y el óxido nítrico, y es el sitio de acción de numerosas hormonas (aldosterona, ADH, ANP, endotelinas). En el riñón también se produce la transformación de una forma de la vitamina D, el 25-hidroxicolecalciferol, en un compuesto de mayor actividad biológica, el 1,25-dihidroxicolecalciferol.
6. A través de la función excretora y de la función endocrina el riñón interviene en la *regulación de la presión arterial* modificando el volumen del líquido extracelular o la resistencia periférica mediante el sistema renina-angiotensina. Numerosos estudios demuestran que el riñón desempeña un papel de primordial importancia en la hipertensión arterial. La eritropoyetina regula, por otra parte, la producción de glóbulos rojos.
7. Finalmente, el riñón tiene una *función metabólica,* ya que en el ayuno prolongado contribuye a regular la glucemia por gluconeogénesis, transformando aminoácidos en glucosa.

El deterioro agudo o crónico de la función renal (*insuficiencia renal*) compromete seriamente la supervivencia del individuo al alterarse la composición del medio interno. Ante esta situación, la medicina moderna ha desarrollado métodos para restaurar los componentes del líquido extracelular a sus valores normales depurando la sangre mediante diversos tipos de diálisis o por el trasplante de un órgano sano.

UNIDAD FUNCIONAL

①

La unidad funcional del riñón es el *nefrón,* en el cual se cumplen los mecanismos básicos de formación de la orina, la filtración glomerular y la reabsorción y secreción tubular. Cada riñón tiene alrededor de un millón de nefrones, formados por tubos de unos 50 mm de longitud y 50 µm de diámetro que se originan en un ovillo de capilares invaginado en el extremo inicial del túbulo, el glomérulo, de unos 200 µm de diámetro. El túbulo se divide en túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y tubo colector. Los túbulos contorneados se encuentran en la corteza del riñón que rodea a la médula renal, por la cual transcurren las asas de Henle y el tubo colector que desembocan en la pelvis renal (fig. 38-1).

El *glomérulo* comprende la cápsula de Bowman, extremo modificado del túbulo que rodea a los capilares mediante una hoja visceral separada de una hoja parietal por el espacio capsular. La hoja parietal de células aplanadas se continúa con el epitelio cilíndrico del túbulo contorneado proximal.

Los glomérulos, de ubicación preferente en la corteza del riñón, están formados por un ovillo de capilares que se originan en la arteriola aferente, ramas de las arterias interlobulillares. Los capilares glomerulares confluyen en la arteriola eferente, la cual emerge del glomérulo para formar la red capilar peritubular. De esta manera, la circulación renal tiene una particularidad que la distingue del resto del organismo al poseer un lecho capilar entre dos arteriolas.

Los capilares glomerulares están separados de la hoja visceral de la cápsula de Bowman por una membrana basal homogénea constituida por una matriz de colágeno y glicoproteínas que contienen ácido siálico con cargas negativas. Estas cargas, como se detallará más adelante, tienen importancia en la permeabilidad de la barrera glomerular. La hoja visceral de la cápsula de Bowman posee una serie de pro-

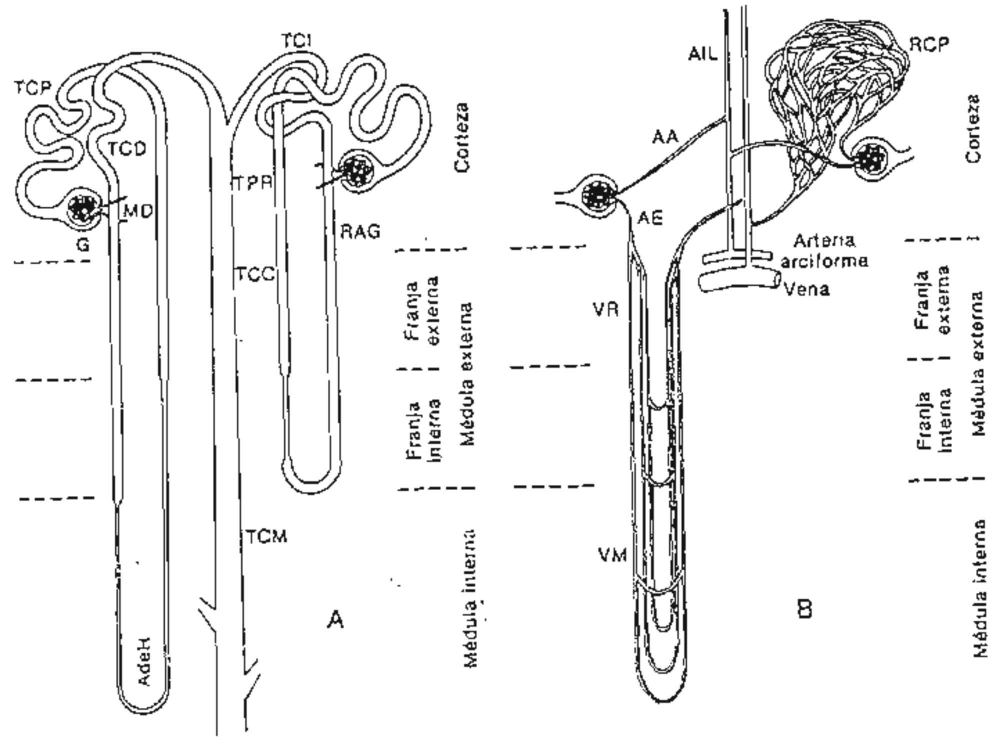


Fig. 38-1. *A.* Representación esquemática de un nefrón yuxtamedular (*izquierda*) y de un nefrón cortical (*derecha*). *G,* glomérulo; *TCP,* túbulo contorneado proximal; *TPR,* túbulo proximal recto; *TCD,* túbulo contorneado distal; *TCI,* tubo colector inicial; *MD,* mácula densa; *AdeH,* asa de Henle; *RAG,* rama ascendente gruesa; *TCC,* tubo colector cortical; *TCM,* tubo colector medular. *B.* Esquema de la irrigación de un nefrón yuxtamedular y de otro cortical. *AIL,* arteriola interlobulillar; *AA,* arteriola aferente; *AE,* arteriola eferente; *VR,* vasos rectos; *VM,* vasos medulares; *RCP,* red capilar peritubular.

longaciones interdigitadas alrededor de los capilares o pedicelos, por lo cual son llamados *podocitos* (fig. 38-2).

La superficie endotelial presenta, a diferencia de la membrana basal, poros de unos 40 a 100 nm revestidos por una tenue lámina. A su vez, la distancia entre los pedicelos de los podocitos (hendidura filtrante) es de unos 25 a 60 nm y también está recubierta por una delgada membrana. Los podocitos tienen elementos contráctiles que serían capaces de modificar la hendidura filtrante.

Entre los capilares glomerulares se encuentran *células mesangiales* con propiedades fagocitarias y contráctiles. Estas células, al contraerse, pueden modificar la superficie de los capilares glomerulares.

El *túbulo contorneado proximal* se inicia en el glomérulo y está formado por células cilíndricas con una membrana luminal en la cual existen numerosas microvellosidades. Esta disposición, llamada *ribete en cepillo,* aumenta enormemente la superficie de contacto de las células proximales con el líquido tubular. La base de la célula también presenta una membrana con numerosos pliegues que rodean abundantes mitocondrias. El túbulo proximal representa el 30% de la longitud del nefrón; tiene un trayecto contorneado en la corteza del riñón y se vuelve rectilíneo hacia la región medular (fig. 38-2).

Como vimos, en la célula proximal se distingue una membrana luminal que rodea al túbulo y una membrana basolateral separada de los capilares peritubulares por una membrana basal, continuación de la membrana basal glomerular. Los bordes celulares de la membrana luminal están unidos por uniones estrechas, que funcionalmente son muy permeables y permiten el paso de agua y solutos desde la luz del túbulo hacia los capilares peritubulares por una *vía paracelular.* Entre las células se encuentra un espacio intercelular que se abre en el espacio peritubular (véase fig. 38-7).

En la membrana basolateral se ha localizado histoquímicamente Na⁺,K⁺-ATPasa y en la membrana luminal anhidrasa carbónica y otras enzimas como aminopeptidasas y fosfatasa alcalina. La anhidrasa carbónica es también abundante en el citoplasma celular, el cual muestra vacuolas de endocitosis que representan la reabsorción de proteínas de la luz tubular.

Hacia la porción recta del túbulo proximal disminuyen las mitocondrias, pero la microvellosidades se hacen más altas.

El *asa de Henle* está formada por una porción descendente y otra ascendente delgada. Esta última se continúa con una porción gruesa ascendente que se une al túbulo contorneado distal. Las porciones delgadas están formadas por células aplanadas con escasas mitocondrias, mientras que la porción gruesa ascendente presenta, como en el túbulo contorneado proximal, numerosas mitocondrias rodeadas por pliegues de la membrana basolateral con

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ADH	Hormona antidiurética (vasopresina)
C	Depuración o aclaramiento plasmático (clearance)
FF	Fracción de filtración
FG	Filtración glomerular
FPRE	Flujo plasmático renal efectivo
FPRT	Flujo plasmático renal total
FSR	Flujo sanguíneo renal
FSRT	Flujo sanguíneo renal total
PAH	Acido paraaminohipúrico
TFG	Tasa de filtración glomerular
Tm	Transporte máximo tubular

Na^+,K^+-ATPasa. En este sector la actividad de esta enzima es casi cinco veces superior a la del túbulo proximal.

Las asas de Henle originadas en glomérulos corticales son cortas y descienden hacia la parte externa de la médula renal, mientras que las asas de los glomérulos de las porciones profundas de la corteza (*nefrones yuxtamedulares*) se internan profundamente hasta el vértice de la papila renal. Alrededor de la sexta parte de los nefrones del ser humano corresponden a este tipo. En los animales que habitan en zonas desérticas y que deben elaborar una orina muy concentrada por el ahorro de agua, esta proporción es mayor. En cambio, los animales que emiten permanentemente una orina diluida, como los anfibios, carecen de asa de Henle. La presencia del asa de Henle y la capacidad de concentrar la orina es un ejemplo de la correlación que existe entre estructura y función renal.

Al llegar a la porción cortical, la rama gruesa ascendente del asa de Henle se continúa con el *túbulo contorneado distal*. En este sector, la rama gruesa contacta con el glomérulo del nefrón en el cual se originó y la arteriola aferente correspondiente. Las células del epitelio tubular en este sector son más delgadas y forman una estructura llamada *mácula densa*, que junto con la arteriola aferente constituye el *aparato yuxtaglomerular* (fig. 38-3). ③ Las células musculares lisas de la arteriola aferente son células modificadas que presentan gránulos de renina o la molécula precursora prorrenina (*células yuxtaglomerulares*). En el intersticio entre la arteriola aferente y la eferente (que también puede ser considerada parte del aparato yuxtaglomerular) se encuentran células mesangiales (células *lacis*). Al aparato yuxtaglomerular se le ha atribuido un importante rol en la regulación de la función renal. Las células de la mácula densa serían capaces de detectar la composición del líquido tubular y enviar señales que inciden en la secreción de renina y en la contracción de la arteriola aferente, como se verá más adelante.

El borde luminal de las células de la mácula densa carece de una glicoproteína que sería la responsable de la relativa impermeabilidad al agua de este segmento, lo que le permitiría detectar cambios en la composición del líquido tubular.

El *túbulo contorneado distal* continúa a la rama gruesa ascendente del asa de Henle en la corteza renal y desemboca en la porción cortical del tubo colector. Su longitud es de alrededor del 10% del nefrón. Sus células son cúbicas, con uniones estrechas entre los bordes celulares, pero de una permeabilidad más baja que la del túbulo proximal, por lo cual se pueden desarrollar gradientes electroquímicos superiores.

El tubo colector, con una longitud del 40% del nefrón, presenta una porción cortical y otra medular que desemboca en la papila renal. Presenta dos tipos de células, unas principales o claras, sensibles a la acción de la ADH, y otras intercaladas u oscuras, que secretan iones hidrógeno.

En la médula renal se encuentran *células intersticiales* ricas en lípidos que serían la fuente de prostaglandinas.

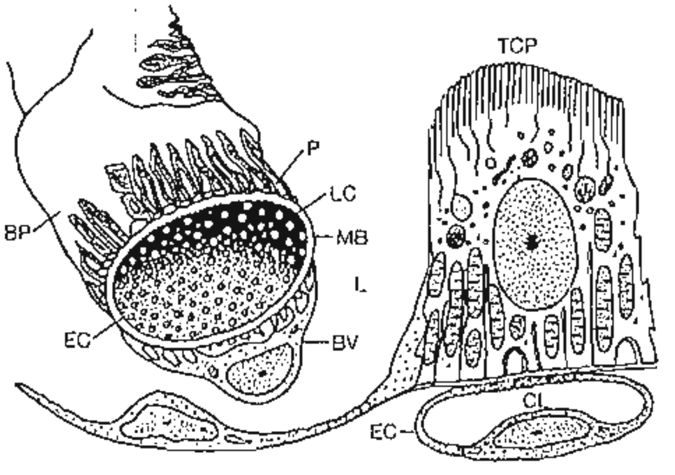


Fig. 38-2. Representación esquemática del capilar glomerular y de una célula del túbulo proximal. *L*, luz de la cápsula de Bowman; *BV*, Bowman visceral (podocito); *BP*, Bowman parietal; *MB*, membrana basal; *P*, pedicelo; *LC*, luz del capilar glomerular; *EC*, endotelio capilar con gran número de poros; *TCP*, célula del túbulo contorneado proximal con microvellosidades, canalículos y vacuolas apicales, núcleo central y mitocondrias rodeadas por invaginaciones basales en la membrana celular; *CL*, luz del capilar peritubular.

Circulación renal. La arteria renal nace de la aorta y se ramifica en el hilio del riñón para dar origen a las arterias interlobulares, arciformes, que transcurren en forma paralela entre la corteza y la médula renal, e interlobulillares, de las cuales nacen las arteriolas aferentes del glomérulo. Como ya se señaló, la circulación renal presenta una red capilar glomerular entre dos arteriolas, la aferente y la eferente. Los capilares que se originan en la arteriola eferente irrigan en la corteza renal los túbulos proximales de diversos nefrones.

Las arteriolas eferentes de los nefrones yuxtamedulares originan vasos en forma de horquilla que se internan en la médula renal y corren paralelos a las asas de Henle. Estos vasos (*vasa recta*), debido a la involución de algunos glomérulos yuxtamedulares, se originan directamente en las arterias arciformes y constituyen las *arteriolas rectas verdaderas*. Esta disposición de los vasos medulares en forma de horquillas paralelas a las asas tiene gran importancia en el mecanismo que permite la concentración de la orina.

Las venas renales se originan en los capilares peritubulares y corren en forma paralela a las arterias.

Los *linfáticos* se originan en la corteza renal entre los túbulos contorneados y confluyen siguiendo el trayecto de los vasos. No se ha demostrado la existencia de linfáticos en la médula renal.

Inervación. El riñón posee nervios simpáticos provenientes del plexo celíaco que inervan las arteriolas aferentes y eferentes y por ende modifican la resistencia vascular renal. Las células de la mácula densa del aparato yuxtaglomerular también son inervadas por el simpático, lo mismo que las células yuxtaglomerulares que secretan renina.

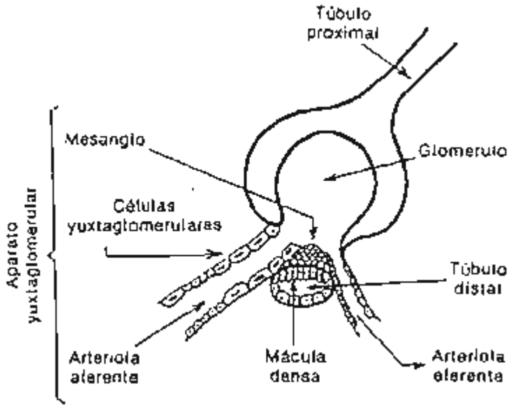


Fig. 38-3. Aparato yuxtaglomerular. (De Marsh, D. J.: Renal Physiology. Raven Press, New York, 1983.)

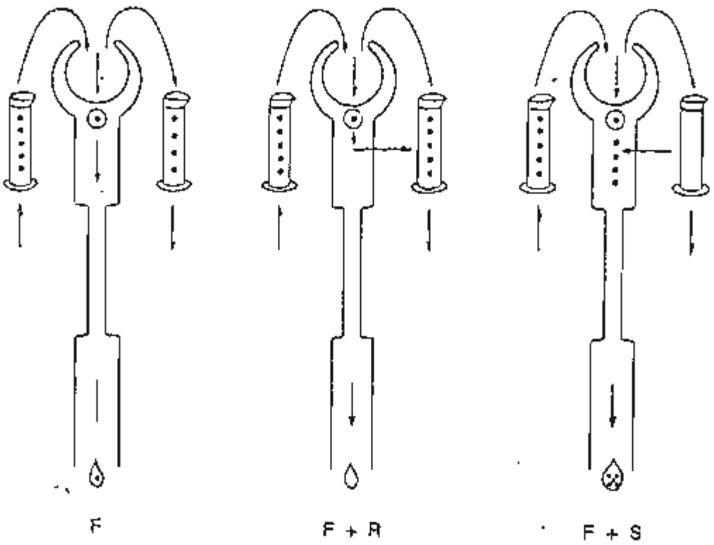


Fig. 38-4. Mecanismo de formación de la orina. El glomérulo y el tubo renal están representados esquemáticamente. La probeta situada a la izquierda de cada nefrón simboliza el volumen de plasma que llega al riñón con solutos (carga plasmática). En el glomérulo se filtra una quinta parte del volumen plasmático. *F* representa la eliminación de una sustancia por filtración. La probeta de la derecha simboliza el plasma que sale del riñón. Tiene menor concentración de la sustancia (hay depuración plasmática). En *F* + *R* una sustancia (por ejemplo, la glucosa) se filtra y es totalmente reabsorbida, y el plasma sale con la misma concentración (no hay depuración). En *F* + *S* una sustancia (por ejemplo, el ácido paraaminohipúrico) se filtra y además es intensamente secretada, de modo que no aparece en la probeta de salida (la depuración equivale a la cantidad de plasma que pasa por el riñón).

Los vasos rectos presentan en su origen células contráctiles (pericitos) que están bajo control simpático. Los túbulos renales reciben terminaciones simpáticas y poseen receptores de tipo α, con efectos sobre la reabsorción hidrosalina. Los receptores que se encuentran en las células yuxtaglomerulares son de tipo β_1 y promueven la secreción de renina.

No hay evidencia clara de una inervación parasimpática.

TECNICAS DE ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL

La función renal puede ser estudiada mediante un criterio analista o reduccionista realizando una "disección funcional" del nefrón y sus partes, células y membranas hasta llegar al plano molecular, o bien con un criterio global o cibernético que integre al riñón dentro de los mecanismos de regulación del organismo.

El desarrollo de las técnicas de depuración plasmática (*clearance*) que se estudiarán más adelante fue de primordial importancia para comprender los mecanismos básicos de formación de la orina.

Mediante la *micropunción tubular* pudieron obtenerse muestras de fluido de la cápsula de Bowman o de la luz tubular con micropipetas y analizarlas con métodos microquímicos. Esta técnica sólo es aplicable a porciones superficiales del nefrón como los túbulos contorneados proximales y distales y el codo del asa de Henle. Segmentos inaccesibles como el asa de Henle han sido estudiados mediantes técnicas de microperfusión con micropipetas.

Mediante microelectrodos se han podido estudiar los potenciales entre la membrana luminal y basolateral y su relación con el transporte iónico. Esta técnica se ha perfeccionado con el método del *patch clamp* (véase cap. 3), con el cual se ha podido obtener información de los flujos de corriente a través de canales iónicos.

A nivel subcelular se ha conseguido aislar segmentos de membranas luminales y basolaterales, los cuales forman vesículas en las que se estudian los mecanismos de transporte modificando la composición del líquido que las rodea.

Las técnicas de microanálisis de rayos X con microsonda han permitido localizar cuantitativamente las concentraciones de iones y de otras moléculas a nivel intracelular.

Otras microtécnicas han permitido localizar sistemas enzimáticos y receptores en diversos segmentos del nefrón aislados y seccionados por microdisección. Mediante técnicas de cultivo de tejidos ha sido posible desarrollar colonias de células que forman membranas epiteliales capaces de desarrollar procesos de transporte transcelular.

En el animal entero, mediante técnicas de microcirugía, se trasplantaron riñones de ratas hipertensas a ratas normales que a continuación desarrollaron hipertensión, experimentos que confirman el papel fundamental del riñón en esta enfermedad.

MECANISMOS DE FORMACION DE LA ORINA

Para que se forme la orina es necesario que exista una adecuada presión de la sangre en la arteria renal. La caída de la presión arterial media por debajo de 70 mm Hg acarrea una suspensión gradual de la producción de orina (oliguria y finalmente anuria). Esto se debe a que el primer paso en la formación de la orina es la producción en los capilares glomerulares de un *ultrafiltrado* del plasma por un mecanismo similar al de los capilares del resto de la circulación aórtica. Este ultrafiltrado tiene la misma composición del plasma, excepto la ausencia de proteínas. Cuando se compara la composición química de la orina con la del plasma, se observa que muchas sustancias han desaparecido. Tal es el caso de la glucosa y de los aminoácidos. Una fracción de la glucosa que llega (la quinta parte) es filtrada en el glomérulo, pero luego es reabsorbida totalmente en el túbulo proximal (fig. 38-4). De esta manera sale por la vena renal la misma cantidad de glucosa que entró por la arteria. Una situación similar sucede con las proteínas, pero, a diferencia de la glucosa, éstas no son filtradas.

Otras sustancias, como la urea, se filtran y reabsorben parcialmente, de modo que por la vena renal sale en la unidad de tiempo una cantidad inferior a la que llegó al riñón.

Algunas sustancias son excretadas en cantidad superior a la filtrada dado que a la cantidad filtrada se le agrega un mecanismo de transporte directo desde los capilares peritubulares a la luz del túbulo. A este proceso, que tiene un sentido inverso al de la reabsorción tubular, se lo denomina *secreción tubular* (fig. 38-4).

La reabsorción y la secreción tubular se deben a mecanismos de transporte activo y pasivo que pueden seguir una vía transcelular o paracelular. La reabsorción tubular supone la filtración glomerular previa que hace llegar la sustancia al interior del túbulo. Las sustancias que son secretadas son también filtradas, por lo que aumenta su excreción en la orina.

De modo que el agua y los solutos que aparecen en la orina lo hacen por filtración glomerular, filtración más reabsorción o filtración más secreción. El término *excreción* se reserva para toda sustancia que sea eliminada por la orina, por cualquiera de los mecanismos mencionados.

El proceso de filtración depende del mantenimiento de la presión arterial por la actividad cardíaca, mientras que el proceso de reabsorción opera primariamente sobre el transporte de una enorme cantidad de Na^+ y se produce gracias a la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa que consume energía.

7

Filtración glomerular

La filtración glomerular (FG) produce un ultrafiltrado de aproximadamente 180 litros en las 24 horas. Sin embargo, el volumen urinario diario es de sólo 1 a 2 litros. Esto significa que, de no reabsorberse la mayor parte del ultrafiltrado, el volumen de plasma (3 litros) se eliminaría en la orina en tan sólo 24 minutos.

El ultrafiltrado tiene la misma composición del plasma, salvo las proteínas. Las proteínas, al no filtrarse, representan un anión no difusible que, en virtud del equilibrio Gibbs-Donnan, origina una diferencia de concentración de iones difusibles a ambos lados de la membrana. El plasma contiene más cationes y el ultrafiltrado más aniones, aunque en la práctica esta diferencia (de cerca del 5%) no reviste mayor significación.

Aspectos funcionales de la barrera glomerular. La barrera glomerular constituye una membrana que se comporta como una criba con hipotéticos poros que impiden el paso de macromoléculas como la albúmina, cuyo peso molecular es de 68 kDa y sus dimensiones de 3,6 × 15 nm. El concepto de "poro" debe admitirse con reservas, al menos para la membrana basal, la cual representa el factor limitante en la exclusión de las proteínas plasmáticas. Las fenestraciones del endotelio capilar tienen un diámetro muy superior al de la molécula de seroalbúmina (40 a 100 nm) y retienen las células de la sangre. También es mayor el espacio entre las hendiduras de los pedicelos de los podocitos (25 nm), aunque entre ellos se encuentra una delgada membrana con intersticios de unos 10 nm. La identificación de los sitios anatómicos de la barrera glomerular ha sido estudiada intensamente, y es posible que en la función de filtro estén involucradas todas las estructuras de la barrera glomerular.

Además del tamaño de la molécula influye su carga eléctrica. Para un mismo diámetro, las moléculas cargadas negativamente se filtran con más dificultad que las neutras o las cargadas positivamente. Esto ha sido estudiado con moléculas de dextrano de diverso tamaño y carga, y se debe a la existencia de moléculas de ácido siálico cargadas negativamente unidas a proteínas en la membrana glomerular. Este factor electrostático, además del tamaño, dificulta aún más el pasaje de la seroalbúmina, que al pH del plasma se comporta como un anión.

Fuerzas que producen la filtración glomerular. La presión hidrostática dentro del capilar glomerular (P_c) fuerza la salida de líquido hacia la cápsula de Bowman, a lo cual se oponen la presión oncótica de las proteínas plasmáticas (P_{oc}) y la presión dentro de la cápsula de Bowman (P_b). La presión oncótica del líquido ultrafiltrado es prácticamente nula. De modo que la presión efectiva de filtración (P_{ef}) es igual a:

$$P_{ef} = P_c - (P_{oc} + P_b)$$

Esta presión se ejerce sobre la superficie glomerular (A), la cual presenta un elevado grado de permeabilidad. Ambos factores, superficie y permeabilidad, constituyen el *coeficiente de filtración* (K_f). De modo que el volumen de plasma que es filtrado en la unidad de tiempo (tasa de filtración glomerular [TFG]) es igual a:

$$TFG = P_{ef} \times K_f$$

La P_c ha sido medida en ratas con glomérulos superficiales accesibles a la micropunción. Es mayor que en los capilares del organismo (fig. 38-5, *flecha negra*) ya que asciende a unos 47 mm Hg, pero, a diferencia de lo que sucede en éstos, no disminuye significativamente a lo largo del capilar. La mayor presión se debe al corto trayecto de la arteria renal, que nace directamente de la aorta y se ramifica enseguida hasta llegar a la arteriola aferente. Y también a la resistencia ofrecida por la arteriola eferente. Una dilatación de la arteriola aferente, al permitir una mejor transmisión de la presión aórtica, aumenta la P_c; lo mismo sucede ante una contracción de la arteriola eferente, al aumentar la resistencia al flujo de la sangre por el glomérulo.

La P_{oc} de las proteínas en los capilares glomerulares es, como en el resto de la circulación, de unos 25 mm Hg (fig. 38-5, *flecha gris*) y tiende a retener líquido. Como en los capilares glomerulares se filtra un importante volumen de plasma, la P_{oc} aumenta progresivamente hacia el extremo eferente del capilar, donde llega a unos 35 mm Hg.

La P_b se opone a la P_c y es de unos 10 mm Hg, mayor que la presión intersticial de los capilares sistémicos, debido a que el riñón se encuentra encerrado por una cápsula fibrosa inextensible (fig. 38-5, *flecha blanca*). En condiciones normales la P_b no sufre mayores variaciones, pero puede aumentar hasta neutralizar la P_c cuando las vías renales se obstruyen por cálculos o tumores.

De modo que en el extremo aferente del capilar glomerular:

$$P_{ef} = 47 - (25 + 10) = 12 \text{ mm Hg}$$

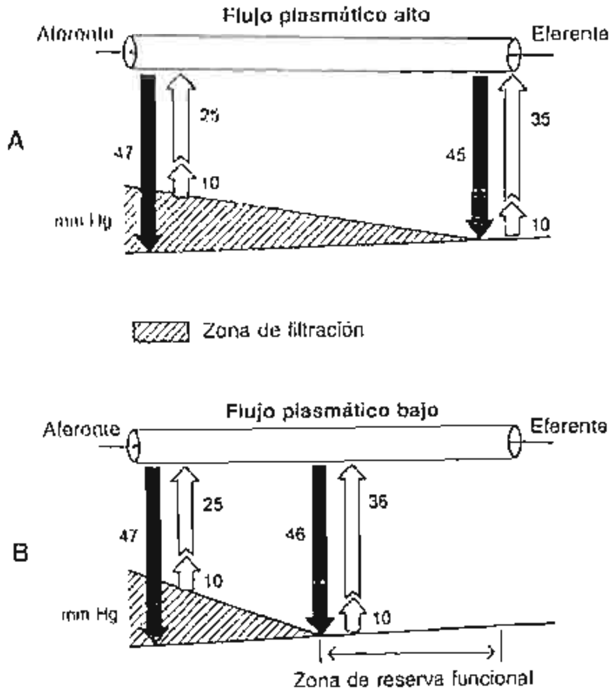


Fig. 38-5. Mecanismo de filtración glomerular. La *flecha negra* representa la presión hidrostática capilar; la *flecha gris*, la presión oncótica de las proteínas plasmáticas; la *flecha blanca*, la presión capsular. La diferencia (*área rayada*) es la presión efectiva de filtración, que llega a cero en el extremo eferente del capilar glomerular cuando el flujo plasmático es alto (*A*) y a un punto intermedio cuando es bajo (*B*), lo que deja una zona de reserva funcional.

Y en el extremo eferente se produce un equilibrio de las presiones:

$$P_{ef} = 45 - (35 + 10) = 0$$

Este punto de equilibrio puede variar en algunas especies con el flujo plasmático. Si el flujo plasmático es bajo (fig. 38-5, *B*), el aumento de la P_{oc} equilibra a la P_c tempranamente y el punto de equilibrio se desplaza hacia el extremo aferente del glomérulo, de modo que queda una zona de reserva funcional. Así, además de las variaciones de la P_c por modificaciones de la contracción o relajación de las arteriolas aferentes y eferentes, el flujo plasmático puede modificar la TFG: cuando dicho flujo asciende, la P_{ef} actúa a lo largo de todo el capilar glomerular (en la figura 38-5 la P_{ef} se representa por el triángulo de rayas oblicuas) y la filtración aumenta ya que el equilibrio se alcanza en el extremo eferente (fig 38-5, *A*). Como se detalla más adelante, la relación que existe entre la TFG y el flujo plasmático renal se llama fracción de filtración (FF). De modo que si la FF disminuye por aumento del flujo plasmático renal, permaneciendo constante la P_c, la TFG tiende a aumentar.

En el ser humano es posible que no se produzca un equilibrio de filtración a lo largo del capilar glomerular y que las variaciones del flujo plasmático tengan menor repercusión sobre la TFG.

La P_{ef} se ejerce sobre un área de la barrera glomerular que presenta cierto grado de permeabilidad (conductividad hidráulica). Esta área y la permeabilidad son mayores que en los capilares musculares. El área es de 1 m^2 cada 100 gramos de tejido, un 30% mayor que en los capilares musculares, y la permeabilidad de la barrera glomerular es unas 50 a 100 veces mayor. Ambos factores constituyen el coeficiente de filtración (K_f) y contribuyen de manera sensible al elevado valor de la TFG.

Si la TFG es de 120 ml/min y la P_{ef} de 12 mm Hg, la conductividad hidráulica debe ser de 10 ml/min.mm Hg, muchas veces mayor que en los capilares musculares.

El área de los capilares puede variar como consecuencia de la contracción o relajación de las células mesangiales, las cuales son sensibles a una serie de agentes humorales: la angiotensina II y la ADH las contraen, mientras que el ANP, la dopamina y las prostaglandinas las relajan. En condiciones normales la permeabilidad de la barrera glomerular no varía, pero en la diabetes y otras enfermedades puede estar aumentada.

Medición de la filtración glomerular. El volumen de plasma filtrado por minuto (tasa de filtración glomerular [TFG]) puede conocerse si se dispone de una sustancia que sea eliminada solamente por filtración y que en su pasaje por los túbulos no sea reabsorbida ni secretada. Además, no debe ser metabolizada ni ser tóxica para las células ni afectar la función renal, y debe ser dosable químicamente con facilidad.

Una de estas sustancias es la inulina, polisacárido de la fructosa existente en las raíces de la dalia, que no se encuentra en el organismo y, por lo tanto, debe ser administrada por vía endovenosa. La inulina puede ser marcada con isótopos radiactivos, lo cual facilita su dosaje ya que puede realizarse con muestras muy pequeñas.

La cantidad de inulina excretada por la orina en determinado lapso debe ser igual a la cantidad que se filtró en los glomérulos en el mismo tiempo. El producto de la concentración plasmática ([P]) por el volumen filtrado por minuto (TFG) debe ser igual al de la concentración urinaria ([O]) por el volumen de orina por minuto (V). Por lo tanto:

$$TFG \times [P] = V \times [O]$$

$$TFG = \frac{V \times [O]}{[P]}$$

Si [P] = 20 mg/dl, [O] = 1.250 mg/dl y V = 2 ml/min:

$$TFG = \frac{1.250 \text{ mg/dl} \times 2 \text{ ml/min}}{20 \text{ mg/dl}} = 125 \text{ ml/min}$$

(10)

La relación [O]/[P] indica las veces que la inulina ha sido concentrada en su pasaje por los túbulos debido a la reabsorción de agua.

El uso de la inulina para medir la TFG en la práctica clínica no es común debido a que debe ser administrada en forma exógena. Otra sustancia, producida por el catabolismo muscular, la creatinina, en cambio, se emplea corrientemente a pesar de que, además de filtrada, es secretada en pequeña proporción por los túbulos. De modo que la cantidad excretada es superior a la filtrada, pero la reacción de Jaffé, que dosa su concentración en el plasma, da un valor superior debido a la existencia de cromógenos plasmáticos. Este error compensa la secreción tubular, y el resultado ofrece un valor próximo al de la inulina.

El valor de la TFG determinada por la creatinina endógena es de 125 ± 15 ml/min por 1,73 m^2 de superficie corporal en el varón y un 10% menor en la mujer.

Cuando la TFG se deteriora, la concentración de creatinina plasmática sube, ya que la creatinina se excreta solamente por vía renal, y este valor también es empleado en la práctica médica como índice del estado de la función renal.

Además de la inulina, otras sustancias que también se eliminan por filtración glomerular son la vitamina B_{12}, el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y el yotalamato, a los cuales se los usa marcados con isótopos radiactivos.

De la cantidad de plasma que llega al riñón solamente se filtra una quinta parte, de modo que la relación entre TFG y flujo plasmático renal es de aproximadamente 0,20. Como se ha señalado, a este cociente se lo llama *fracción de filtración* (FF). La contracción de las arteriolas aferentes y eferentes afecta en forma diferente la FF. Si se contrae la arteriola aferente, la FF no se modifica, pues la TFG y el flujo plasmático renal caen en forma paralela. En cambio, si se contrae la arteriola eferente, la TFG sube y el flujo plasmático renal cae, con lo cual aumenta la FF. La dilatación de la arteriola eferente, en cambio, disminuye la FF, pues cae la TFG y aumenta el flujo plasmático. Sin embargo, interviene como factor compensador la modificación de la reserva funcional glomerular, pues a flujos altos, como se explicó, la concentración de proteínas plasmáticas al final del glomérulo disminuye, y esto tiende a aumentar la TFG.

Depuración plasmática

(11)

Una manera de evaluar la capacidad del riñón en su tarea de liberar al organismo de sustancias que elimina por la orina es determinar el volumen de plasma por minuto que queda libre de la sustancia eliminada. Cuando solamente se

[illegible]

excreta una fracción de la cantidad que pasa por el riñón, esta cifra es un volumen *virtual* no real, porque por la vena renal sale plasma con la sustancia, aunque con una concentración menor (fig. 38-4, *F*).

En el ejemplo dado para calcular la TFG con la inulina, la excreción por la orina es de 25 mg/min, mientras que la concentración plasmática es de 0,2 mg/ml. Un simple cálculo nos permite determinar que la cantidad de plasma que contenía la cantidad excretada es de 125 ml/min que han quedado depurados de la inulina. Por la vena renal sale plasma con inulina, pero en concentración menor. La depuración plasmática se conoce también con el nombre de aclaramiento plasmático o con el término inglés *clearance*, muy usado en la literatura. En el texto emplearemos la abreviatura C para referirnos a este parámetro. La fórmula utilizada para determinar la TFG es la misma que para medir la depuración plasmática de cualquier sustancia. En general, si la cifra coincide con la de la inulina, se puede suponer que se ha eliminado por filtración. En el caso de la glucosa, la depuración plasmática es cero, pues es filtrada, pero se reabsorbe totalmente (fig. 38-4, *F+R*). Si la depuración es inferior a la de la inulina, cabe inferir que hay reabsorción tubular, y si es mayor, que hay secreción tubular (fig. 38-4, *F+S*), pues a la cantidad depurada por filtración se agrega otra por el transporte directo desde los capilares peritubulares.

FF

⑥ Mecanismos tubulares

El filtrado glomerular es modificado por mecanismos tubulares que dependen de procesos de transporte activo o pasivo de las sustancias filtradas. Este transporte puede efectuarse a través de las células del epitelio tubular (*vía transcelular*) o entre las uniones de su membrana luminal (*vía paracelular*). En el caso de que el transporte se realice desde la luz tubular al espacio peritubular se trata de *reabsorción tubular*, mientras que si se cumple desde el espacio peritubular a la luz tubular se trata de *secreción tubular*.

Los procesos de transporte activo pueden ser primarios o secundarios. El transporte activo primario es realizado por bombas, denominación que se da a los sistemas enzimáticos que generan energía a partir del ATP para llevar un elemento en contra de un gradiente electroquímico. Tal es el caso del Na^+, K^+, H^+ y Ca^{2+}, para los cuales existen la Na^+,K^+-ATPasa (bomba de Na^+-K^+), la H^+-ATPasa (bomba de H^+), la H^+,K^+-ATPasa (bomba de H^+-K^+) y la Ca^{2+}-ATPasa (bomba de Ca^{2+}). Las bombas están situadas en la membrana basolateral, como la de Na^+-K^+, o en la membrana luminal, como la de H^+.

Un mecanismo de transporte activo es la *endocitosis*, por la cual las proteínas que atraviesan la barrera glomerular son reabsorbidas de la luz tubular hacia el interior de la célula.

En el transporte activo secundario, el gradiente electroquímico producido por el transporte activo primario suministra la energía para el pasaje del elemento, pero a éste se le acopla otra sustancia a través de un cotransportador. Tal es el caso del pasaje de Na^+ de la luz tubular al interior de la célula (interior negativo y de baja concentración) acoplado a la glucosa en el mismo sentido. Otros ejemplos son el cotransportador $Na^+/K^+/2\ Cl^-$ en la membrana luminal de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y el cotransportador Na^+/Cl^- en la membrana luminal de la porción inicial del túbulo contorneado distal. En otras situaciones el elemento acoplado tiene sentido contrario: flujo de Na^+ hacia el interior de la célula desde la luz tubular y de H^+ o de NH_4^+ en dirección opuesta (contratransporte).

En el transporte pasivo los elementos se mueven a favor de un gradiente electroquímico (difusión simple), en algunas ocasiones con intervención de transportadores de la membrana celular que facilitan su pasaje (difusión facilitada). Algunos iones, como el K^+, poseen canales específicos que favorecen el escape desde el interior de la célula siguiendo su gradiente de concentración. Otras sustancias, como el NH_3, son liposolubles y atraviesan las membranas celulares con gran facilidad, pero al pH de la orina se ionizan, dejan de ser difusibles (difusión no iónica) y quedan atrapadas en el líquido tubular (donde el NH_3 forma NH_4^+).

El agua se mueve por diferencias de presión osmótica, creadas por los mecanismos de transporte activo, a través de canales acuosos (*acuaporinas*) que facilitan su pasaje por vía transcelular. El paso del agua también puede cumplirse por vía paracelular a través de las uniones estrechas de la membrana luminal, como sucede en el túbulo contorneado proximal.

Reabsorción tubular. La actividad del riñón moviliza enormes cantidades de agua y sustancias disueltas a través de la filtración glomerular, de las cuales sólo una pequeña fracción es eliminada por la orina. Muchas de las sustancias filtradas, como glucosa, aminoácidos, sodio, potasio, bicarbonatos y otras, son necesarias para la actividad celular. La tabla 38-1 muestra las cantidades filtradas, excretadas y el porcentaje de reabsorción de diversas sustancias para un individuo con una dieta tipo. La magnitud del trabajo de reabsorción tubular queda manifestada por el hecho de que en un día el riñón reabsorbe cerca de 1 kg de NaCl, 120 g de glucosa y otros componentes del plasma.

La mayor parte del proceso de reabsorción se lleva a cabo en el túbulo contorneado proximal, que da cuenta de las dos terceras partes del filtrado glomerular. Hemos señalado que la magnitud del filtrado glomerular constituye una compuerta que puede producir una drástica reducción del líquido extracelular. Ante las variaciones de la FG, que por otra parte se mantiene dentro de límites estrechos, el túbulo proximal reabsorbe automáticamente, como dijimos, dos tercios del filtrado. Este tipo de reabsorción ha sido llamado *reabsorción obligada*, en contraste con la fracción que llega al túbulo contorneado distal y tubo colector, donde se reabsorbe una décima parte del filtrado según las variaciones del balance hidrosalino del organismo. En este sector se realiza un ajuste fino del proceso de filtrado, que por tal motivo se denomina *reabsorción facultativa*.

El líquido que se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal es isotónico con el plasma, ya que se reabsorben

Tabla 38-1. Filtración, excreción y porcentaje de reabsorción de algunos componentes del plasma

Sustancia	*Cantidad filtrada (g/día)*	*Cantidad excretada (g/día)*	*Cantidad reabsorbida (%)*
NaCl	1036,8	3	99,7
Glucosa	120	0	100
Urea	36	15	58,3
Aminoácidos	7	0	100
Agua (l/día)	172,8	1,5	99,1

solutos y agua en forma proporcional. En cambio, en la rama gruesa ascendente del asa de Henle se puede desacoplar la reabsorción de solutos y de agua. A este tipo de reabsorción se la denomina reabsorción con trabajo osmótico, y a este sector del nefrón, *segmento de dilución*, pues la reabsorción de soluto (NaCl) es mayor que la de agua debido a la impermeabilidad de la membrana tubular. Esta dilución de la orina puede completarse, en ausencia de ADH, en el tubo colector, donde la permeabilidad de la membrana luminal depende de esta hormona.

La reabsorción proximal de Na^+ constituye el mecanismo de mayor magnitud metabólica, al cual están ligados otros procesos como la reabsorción de glucosa y aminoácidos.

⑥ **Transporte máximo.** Como se ha mencionado, la glucosa utiliza un cotransportador con el Na^+, cuyo pasaje a favor de un gradiente electroquímico facilita la energía para el transporte. En condiciones normales este mecanismo permite la reabsorción de la totalidad de la glucosa filtrada; pero si la cantidad de ésta supera ciertos límites, los sitios del transportador se saturan y la glucosa comienza a aparecer en la orina (glucosuria). La glucosa tiene entonces depuración plasmática.

A la cantidad de glucosa filtrada en la unidad de tiempo se la llama *carga tubular*, y es igual a la TFG por la concentración plasmática de glucosa. La concentración plasmática de glucosa que provoca su aparición en la orina recibe el nombre de *umbral renal* de la glucosa. Conociendo la carga tubular (F) y la cantidad excretada (E), se puede conocer la cantidad reabsorbida (R) que satura el sistema de transporte:

$$R = F - E$$

Si la TFG es de 125 ml/min, la glucemia de 300 mg/dl y la cantidad excretada de 105 mg/min, la carga tubular es de 475 mg/min, y R será igual a:

$$475 \text{ mg/min} - 105 \text{ mg/min} = 370 \text{ mg/min}$$

A esta cantidad reabsorbida se la llama *transporte máximo* (Tm). La carga tubular que la provoca está lejos de la que existe en condiciones normales (para una TFG de 125 ml/min y una glucemia de 80 mg/dl, la carga tubular es de 100 mg /min). El transporte máximo en la mujer es menor que en el varón (300 mg/min). Sin embargo, la glucosuria aparece con niveles de glucemia de 170 mg/dl (*umbral renal*), que para una TFG de 125 ml/min representa una carga tubular de 212,5 mg/min, inferior al Tm mencionado. Esta diferencia se explica, en parte, porque la población de nefrones es heterogénea, de modo que hay nefrones con Tm bajo que se saturan fácilmente. Por esta razón, la curva de reabsorción de glucosa alcanza su meseta en forma gradual.

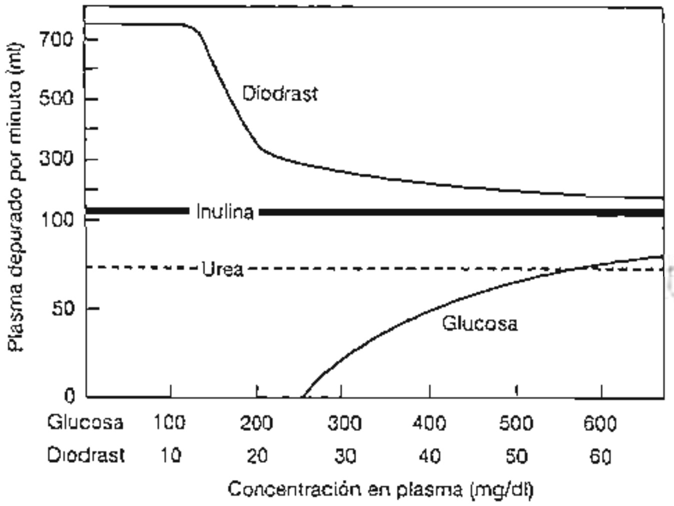


Fig. 38-6. Esquema para demostrar la depuración plasmática de diversas sustancias y las variaciones que sufren las del diodrast (o del PAH) y de la glucosa al aumentar su concentración en el plasma. (De H. W. Smith.)

Si la TFG no varía y la concentración plasmática se eleva (fig. 38-6), R no varía (se alcanzó el Tm) y la mayor parte de E se debe a la cantidad filtrada, por lo cual la depuración de glucosa que existe en estos casos tiende a igualar a la de inulina. Un fenómeno similar se observa para sustancias que son eliminadas por secreción tubular, como el diodrast (fig. 38-6) o el ácido paraaminohipúrico (PAH).

Debe señalarse que el Tm de glucosa depende de la filtración glomerular, pues al aumentar o disminuir la carga tubular de Na^+, la reabsorción también aumenta o disminuye y con ello el cotransporte de glucosa. Por estar acoplada a la reabsorción de Na^+, la glucosa participa del llamado balance glomerulotubular, que se describirá más adelante. El umbral renal, en cambio, es independiente de las variaciones de la TFG.

Secreción tubular. Se ha señalado que la secreción tubular consiste en el transporte de una sustancia desde el espacio peritubular o los capilares peritubulares al interior de la luz tubular. Tal es el caso de numerosos iones orgánicos (ácido úrico y oxálico), sustancias extrañas (PAH, diodrast) y medicamentos (penicilina, sulfonamidas, diuréticos como la furosemida y otros). También debe considerarse secreción tubular al pasaje desde el interior de la célula al interior del túbulo a través de la membrana luminal, como sucede con la secreción de H^+, K^+ y NH_4^+.

La secreción tubular es un recurso de que dispone el organismo para eliminar sustancias tóxicas que pueden estar unidas a proteínas y por lo tanto no ser excretadas por filtración glomerular.

En general, las sustancias eliminadas por secreción tubular también son filtradas, y por ende su C es superior al de la inulina, pues a la depuración por filtración glomerular se agrega la producida por el pasaje desde los capilares peritubulares a la luz del túbulo (fig. 38-4).

La secreción tubular es el mecanismo utilizado por los nefrones aglomerulares de los peces teleósteos para formar la orina. Son capaces de segregar sustancias como el rojo de fenol, primitivamente usado como prueba de función renal en el ser humano. Esta sustancia y otras como el PAH son transportadas por las células del túbulo proximal a la luz tubular.

② **Depuración de PAH.** El PAH y otras sustancias como el diodrast son extraídos con tal intensidad de la circulación por filtración y secreción que un solo pasaje por el riñón deja cantidades insignificantes en la vena renal. Esta pequeña cantidad que escapa a la secreción se debe a que no toda la sangre que llega al riñón entra en contacto con los túbulos proximales, donde se secreta el PAH, pues parte perfunde la médula renal y el tejido capsular.

Cuando se realiza una prueba de depuración plasmática de PAH se observa que el C_{PAH} es de unos 600 ml/min. Si todo el PAH desapareciera de la vena renal, esta cifra mediría el flujo plasmático renal total (FPRT). Para calcular el

FPRT es necesario medir también la concentración de PAH en la vena renal. Como la cifra obtenida corresponde solamente al plasma que ha perfundido el tejido tubular secretor, se la denomina flujo plasmático renal efectivo (FPRE). Esta cifra es un 10% inferior a la del flujo plasmático renal total.

$$FPRT = \frac{FPRE}{0{,}90} = \frac{600}{0{,}90} = 667 \text{ ml/min}$$

Conociendo el hematócrito (Ht) se puede calcular el flujo sanguíneo renal total (FSRT), de modo que:

$$FSRT = \frac{FPRT}{1 - Ht} = \frac{667 \text{ ml/min}}{1 - 0{,}47} = 1.170 \text{ ml/min}$$

El mecanismo de transporte de PAH puede saturarse cuando las concentraciones en plasma se elevan a 30 o 50 mg/dl, con lo cual se llega, como en el caso de la glucosa, al Tm, pero con dirección opuesta.

El Tm_{PAH} puede variar, como el de glucosa, con la TFG, pero en este caso el mecanismo se debe a que con TFG bajas se alcanzan concentraciones dentro del túbulo que limitan la difusión pasiva desde la célula a la luz tubular a través de la membrana luminal. Lo opuesto sucede con TFG altas. El pasaje de PAH a través de la membrana basolateral desde los capilares peritubulares se debería, en cambio, a transporte activo que acumula PAH dentro de la célula tubular y crea el gradiente de concentración para su difusión a la luz tubular.

Si se conoce la cantidad filtrada (F) y la excretada (E) de PAH, se puede calcular la cantidad secretada (S) en mg/min:

$$\boxed{S = E - F}$$

Esta cifra mide la masa de tejido tubular funcional, por lo cual se la denominó originalmente *tubular mass*.

Si la concentración plasmática de PAH o de diodrast aumenta demasiado (fig. 38-6), como S no varía (se alcanzó el Tm) y F crece mucho, la mayor parte de E se origina en el mecanismo de filtración. Por ello el C_{PAH} tiende a aproximarse al C_{In}.

Función del túbulo proximal

El túbulo proximal tiene características funcionales diferentes de las del resto del nefrón. Estas diferencias están en relación con su enorme capacidad de reabsorción de líquido, facilitada por la gran superficie de contacto con el fluido tubular. Del 60 al 70% del FG se reabsorbe en este sector del nefrón, lo cual significa unos 120 l diarios. El epitelio del túbulo proximal es muy permeable y no es capaz de mantener gradientes de concentración o gradientes eléctricos transepiteliales pronunciados, como lo hace el túbulo distal. Sus uniones intercelulares (uniones estrechas) están localizadas a nivel de la membrana luminal y dejan un espacio entre célula y célula que se comunica con el líquido peritubular. Este espacio intraepitelial desempeña un papel muy importante en el mecanismo de reabsorción. Se localizaría allí el compartimiento hiperosmótico que produce la reabsorción pasiva de agua y otros solutos. Por otra parte, a través de las uniones estrechas puede producirse, en ciertas condiciones, el reflujo del líquido reabsorbido hacia la luz tubular (fig. 38-7).

La presión osmótica al final del túbulo es igual a la del plasma (287 mOsm/l) debido a la reabsorción de cantidades equivalentes de solutos y de agua.

La permeabilidad del túbulo proximal es muy grande y permite que pequeños gradientes de presión osmótica produzcan la reabsorción de cantidades considerables de líquido. Estos gradientes se establecen en los espacios intercelulares como consecuencia del transporte activo de Na^+. El agua penetra por vía transcelular a través de la membrana luminal o directamente (vía paracelular) a través de las uniones estrechas. El pasaje del agua por vía transcelular se ve favorecido por la presencia de canales acuosos en la membrana luminal y basolateral (acuaporinas).

Es posible que *in vivo* la circulación capilar mantenga isosmótico al líquido reabsorbido del túbulo, y que el gra-

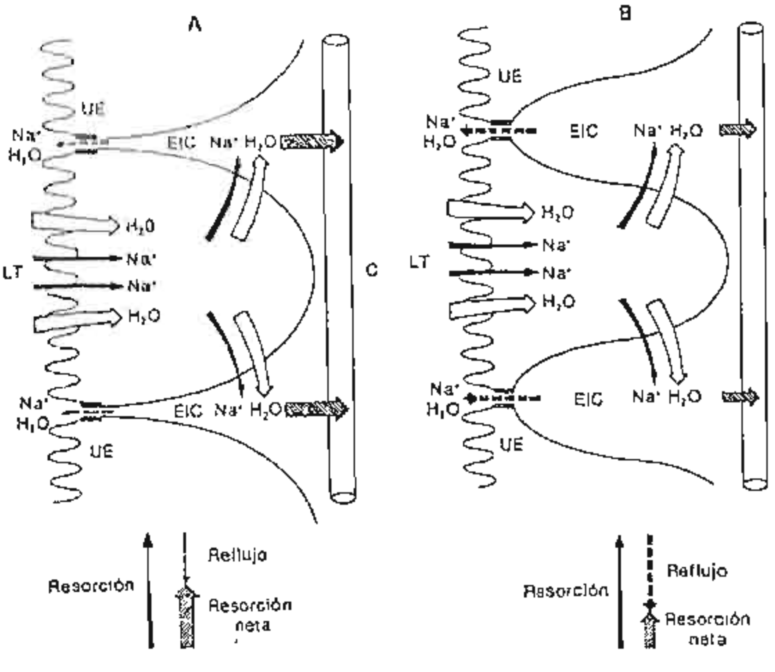


Fig. 38-7. Reabsorción en el túbulo proximal. La reabsorción de sodio (*flecha negra*) se hace en dos etapas: pasaje desde la luz tubular (*LT*) al interior de la célula, desde donde es expulsado por la bomba de sodio a las espacios intercelulares (*EIC*). El agua (*flecha blanca*) sigue pasivamente al sodio. La unión estrecha (*UE*) en el borde luminal permite el reflujo de cierta cantidad de sodio y de agua (*flecha entrecortada*). La reabsorción neta (*flecha rayada*) es el volumen que finalmente entra en el capilar peritubular (*C*). Ella resulta de la diferencia entre la reabsorción de sodio y de agua y el reflujo por la unión estrecha. El reflujo es proporcional a la presión en el espacio intercelular. En *A* la presión es baja (reabsorción neta alta) y en *B* la presión intercelular es alta (reabsorción neta baja).

diente se desarrolle no por una hipertonicidad del líquido reabsorbido, sino a expensas de la disminución de la tonicidad del líquido tubular.

El gradiente osmolar transepitelial se produce por el transporte activo de sodio y por la absorción de otros solutos como la glucosa, la cual es cotransportada con el Na^+.

La reabsorción de Cl^- es pasiva y obedece sobre todo al efecto osmótico producido por el transporte de Na^+ y de agua más que al gradiente eléctrico transepitelial que origina el transporte de Na^+. Este es tan sólo de 0 a –4 mV, con el interior del túbulo negativo. El gradiente eléctrico para la reabsorción de Cl^- puede tener importancia en el túbulo distal, que presenta diferencias de potencial de –40 a –60 mV. Recientemente se han identificado intercambiadores de Cl^-/formato y de Cl^-/oxalato como mecanismos de entrada activa en la membrana luminal del túbulo proximal, de modo que un componente significativo de la reabsorción de Cl^- sería mediado por transporte activo.

En la porción inicial del túbulo proximal el principal anión que acompaña al Na^+ es el HCO_3^- y no el Cl^-, que se reabsorbe en menor proporción. Como veremos al considerar la acidificación de la orina, la reabsorción de HCO_3^- es indirecta y está vinculada a la secreción de H^+. Estos dos procesos, reabsorción de un anión y secreción de un catión, contribuyen a mantener el equilibrio de cargas eléctricas.

Hacia el final del túbulo proximal, la concentración de Cl^- en el fluido tubular aumenta (puede superar en un 20 a 30% a la del ultrafiltrado glomerular) y produce una inversión de la polaridad transepitelial (luz +1,5 mV). Este potencial invertido se debe a las diferencias de concentración de Cl^- y de HCO_3^- a ambos lados del epitelio tubular y a la baja permeabilidad del HCO_3^- en la membrana luminal.

Por otra parte, se genera un gradiente electroquímico que favorece la difusión de Cl^- a través de las uniones estrechas hacia el espacio intercelular, la que arrastra pasivamente Na^+ y agua.

De modo que en el túbulo proximal el Na^+ puede ser transportado por mecanismos activos y pasivos. Es posible que los dos terceras partes del Na^+ se reabsorban activamente y el tercio restante pasivamente. En la primera porción del túbulo el proceso es activo y transcelular, con cotransporte de solutos orgánicos neutros (glucosa y aminoácidos) y de aniones diferentes del Cl^- como el HCO_3^-, el $PO_4H_2^-$, el citrato y el lactato, y contratransporte con H^+ y NH_4^+. En la porción terminal del túbulo proximal estos solutos se encuentran en escasa concentración (algunos han desaparecido prácticamente, como la glucosa y los aminoácidos), mientras que la concentración de Cl^- está aumentada. La reabsorción es pasiva y mayormente por vía paracelular. Un 70% del Na^+ se reabsorbe como NaCl y un 30% como $NaHCO_3$. Como se verá más adelante, en la membrana luminal del túbulo proximal existe un intercambiador Na^+/H^+ que interviene en el mecanismo de "reabsorción aparente" de HCO_3^-.

En el túbulo proximal se reabsorbe del 60 al 70% del K^+, del Ca^{2+} y del fosfato filtrado por mecanismos de transporte acoplados al Na^+. El fosfato presenta un umbral de reabsorción bajo que es disminuido por la parathormona, lo cual favorece su eliminación por la orina. En cambio, en el túbulo proximal, a diferencia del distal, la reabsorción de Ca^{2+} no está bajo el control de la parathormona.

La reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal no presenta Tm, sino una limitación dependiente del gradiente máximo que se puede establecer en la luz del túbulo, que al ser alcanzado provoca el reflujo de NaCl por las uniones estrechas de la membrana luminal. Este gradiente depende de la velocidad de flujo del líquido tubular, y por esta razón se lo ha denominado *transporte dependiente de gradiente-tiempo*. Las porciones distales del nefrón, en cambio, presentan Tm para la reabsorción de Na^+.

Factores peritubulares. El líquido tubular reabsorbido por vía transcelular o paracelular se acumula en los espacios intercelulares y de allí debe ser drenado hacia los capilares peritubulares. Esta etapa es complementaria del mecanismo de transporte transpitelial y tiene importancia por cuanto el líquido reabsorbido puede refluir pasivamente hacia la luz tubular a través de las uniones estrechas. Este reflujo puede producirse si la presión hidrostática del líquido acumulado en el espacio intercelular aumenta a consecuencia de la disminución de la reabsorción en los capilares peritubulares (fig. 38-7, *B*).

En este proceso intervienen las fuerzas de la ley de Starling similares a las estudiadas al considerar la FG. Normalmente, y a diferencia de lo que ocurre en el glomérulo, la fuerza neta que predomina es la que favorece la reabsorción en el capilar. Esto se debe al aumento de la presión oncótica de las proteínas plasmáticas a consecuencia de la pérdida de líquido a nivel del glomérulo. Por otra parte, la presión hidrostática que llega al capilar peritubular es menor debido a la resistencia ofrecida por las arteriolas aferentes y eferentes. El resultado es una fuerza de reabsorción neta de unos 10 mm Hg.

El aumento de la presión hidrostática y la disminución de la presión oncótica disminuyen la fuerza de reabsorción. Esto trae aparejada una disminución de la reabsorción neta de NaCl y de líquido a causa del reflujo hacia el interior del túbulo por las uniones estrechas. Este mecanismo tiene importancia para explicar la regulación de la reabsorción proximal, como se verá a continuación.

Balance glomerulotubular. La reabsorción proximal es automáticamente proporcional a la magnitud del filtrado glomerular. Si la TFG aumenta, también lo hace la reabsorción proximal, de modo que se reabsorbe un 67% del filtrado. El balance glomerulotubular es independiente de la regulación hormonal, ya que se produce en un riñón aislado. Este mecanismo también existe en el asa de Henle dado que, aunque el balance glomerulotubular fuera perfecto, la cantidad absoluta de filtrado que arriba al asa varía.

El balance glomerulotubular y la autorregulación de la TFG, que se estudiarán al analizar la circulación renal, previenen la pérdida de grandes cantidades de sodio ante cambios hemodinámicos.

El resultado final es que se envía a los segmentos distales de reabsorción, que son controlados por factores hormonales, una cantidad de Na^+ que no excede a su capacidad de transporte.

Los mecanismos del balance glomerulotubular no están aún perfectamente aclarados. Los factores peritubulares descritos precedentemente pueden intervenir en el ajuste de la reabsorción de líquido ante cambios de la FG. Si ésta aumenta, por ejemplo, por contracción de la arteriola eferente (asciende la FF), la presión hidrostática disminuirá y la oncótica aumentará (se concentran las proteínas) en los capilares peritubulares, y será mayor la reabsorción de líquido. Si se dilata la arteriola eferente, la FG disminuirá (disminuye la FF), la presión hidrostática aumentará y la oncótica disminuirá (se diluyen las proteínas) en los capilares peritubulares, la reabsorción de líquido disminuirá y se favorecerá el reflujo por las uniones estrechas. Otro mecanismo posible es el incremento o disminución del transporte de Na^+ por efecto del cotransporte con los otros solutos orgánicos. A mayor filtración, mayor carga de solutos y más reabsorción de elementos acoplados al Na^+.

Reabsorción de sustancias orgánicas. *Glucosa y aminoácidos.* Como se ha señalado, el transporte activo primario de Na^+ se encuentra ligado a la reabsorción de glucosa y aminoácidos. Este proceso constituye un mecanismo de cotransporte activo secundario del cual se derivan interacciones mutuas. Por ejemplo, la reabsorción de sodio puede disminuir en ausencia de glucosa en el fluido tubular o aumentar en presencia de un exceso de este soluto, factor que podría influir en el balance glomerulotubular. Un 20% de la reabsorción de Na^+ en la porción inicial del túbulo contorneado proximal de la rata se debería al cotransporte Na^+-glucosa. El mecanismo utiliza moléculas transportadoras que pueden ser compartidas por sustancias similares y puede ser inhibido por drogas o alterarse en enfermedades. En la membrana apical del túbulo contorneado proximal existe una molécula que cotransporta el Na^+ y la glucosa al interior de la célula. La secuencia de esta proteína ha sido obtenida por ingeniería genética; se la llama SGLT1. En la membrana basolateral, una segunda molécula (GLUT2) facilita la difusión pasiva de glucosa hacia el espacio peritubular. Los defectos genéticos de los cotransportadores de glucosa pueden producir glucosuria severa.

Hemos visto que la reabsorción de glucosa presenta Tm y que cuando éste es superado aparece glucosuria. El mecanismo de transporte puede ser bloqueado por la floricina, que compite con el transportador de glucosa, y en este caso la glucosa filtrada se elimina con la orina. La xilosa, la fructosa y la galactosa se reabsorben por un mecanismo similar, pero la afinidad de la molécula transportadora es mayor para la glucosa que para ellas.

Urea. La urea es muy difusible y, una vez filtrada en el túbulo proximal, se reabsorbe el 50% de la carga filtrada. En el túbulo contorneado distal y en la porción inicial del tubo colector la urea no es difusible y se concentra a raíz de la reabsorción de agua. En la parte final del tubo colector, en presencia de ADH, que aumenta la permeabilidad a la urea, ésta pasa por difusión facilitada y arrastrada por el agua (arrastre de solvente) al intersticio medular. En cambio, en ausencia de ADH, la permeabilidad, dependiente de un transportador controlado por la ADH, disminuye y la urea se reabsorbe en menor proporción y es excretada. Esta dependencia de la reabsorción de agua en el mecanismo de la urea es típica de un mecanismo pasivo. Explica por qué, cuando el flujo urinario es elevado, la reabsorción de urea disminuye de un 60 a un 40% (poca reabsorción de agua, poca concentración de urea en la luz tubular del colector; el gradiente de concentración es menor y la difusión pasiva disminuye). De modo que la depuración plasmática de urea es directamente proporcional al flujo urinario: a mayor flujo urinario, mayor depuración plasmática. Parte de la urea reabsorbida en el tubo colector entra en el asa de Henle, de modo que se establece un circuito de recirculación de la urea por el cual ésta difunde a las ramas delgadas y contribuye a elevar su concentración en el túbulo distal a una cifra superior a la filtrada.

Un 10% de la urea reabsorbida escapa por los capilares medulares y el resto contribuye a aumentar la osmolaridad del intersticio medular, como se verá al describir el mecanismo de concentración de la orina. En situación de antidiuresis la urea contribuye en un 40% a la concentración de solutos en el intersticio medular, mientras que en situación de diuresis acuosa solamente lo hace en un 10%.

Acido úrico. Este catabolito nitrogenado, derivado del metabolismo de las nucleoproteínas, es absorbido y secretado por el túbulo proximal. De este doble mecanismo resulta una excreción urinaria de 0,5 a 0,8 g/día (8 a 12% de lo filtrado). La disminución de la excreción urinaria de ácido úrico eleva su concentración plasmática y da origen a uno de los mecanismos de aparición de la gota. Los agentes uricosúricos promueven la excreción de ácido úrico (salicilatos, ácido acetilsalicílico).

Proteínas. Una pequeña cantidad de proteínas consigue escapar de los capilares glomerulares al líquido tubular. Debido al enorme volumen del filtrado (180 l/día), de no ser reabsorbidas se perdería por la orina una apreciable cantidad. Normalmente las proteínas son transportadas por endocitosis y en la orina aparecen cifras despreciables. El Tm de las proteínas es bajo y se satura fácilmente cuando se altera la permeabilidad glomerular.

FUNCION DEL ASA DE HENLE Y DEL NEFRON DISTAL

Asa de Henle. El asa de Henle está vinculada a la aparición en la escala zoológica del mecanismo de concentración de la orina, que tiene lugar en el tubo colector. Los animales que carecen de asa de Henle en su riñón no son capaces de elaborar una orina concentrada. Este mecanismo es uno de los problemas más interesantes de la fisiología renal.

El asa de Henle, por otra parte, se encuentra rodeada por un intersticio de osmolaridad creciente hacia la papila, producto de la acumulación de NaCl y de urea. Esta observación fue hecha midiendo el punto de fusión del líquido del intersticio medular. Así se pudo comprobar que en la corteza renal el intersticio es isosmótico, pero que a partir de la médula externa su osmolaridad aumenta progresivamente hasta la papila, formando capas concéntricas de igual osmolaridad (fig. 38-8).

El estudio de la disposición de las ramas del asa de Henle y de sus propiedades funcionales ha permitido comprender mejor su papel como estructura que contribuye al desarrollo de un medio hipertónico en el intersticio papilar, capaz de proveer el gradiente osmótico necesario para la reabsorción de agua en el tubo colector.

La rama descendente del asa de Henle es muy permeable al agua y moderadamente permeable al NaCl y a la

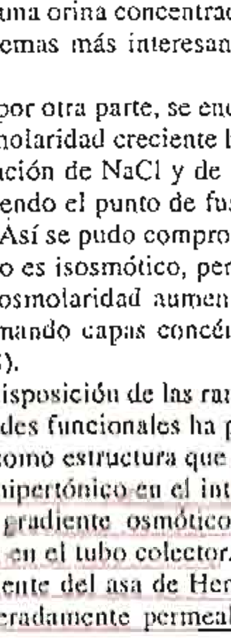


Fig. 38-8. Las regiones de igual presión osmótica en el riñón de la rata hidropénica forman capas paralelas al límite corticomedular; las más hipertónicas se encuentran en las zonas vecinas al hilio y a la papila. (Basada en Wirz, H., Hargitay, B. y Kuhn, W. Helv. Physiol. Acta 9:196, 1951.)

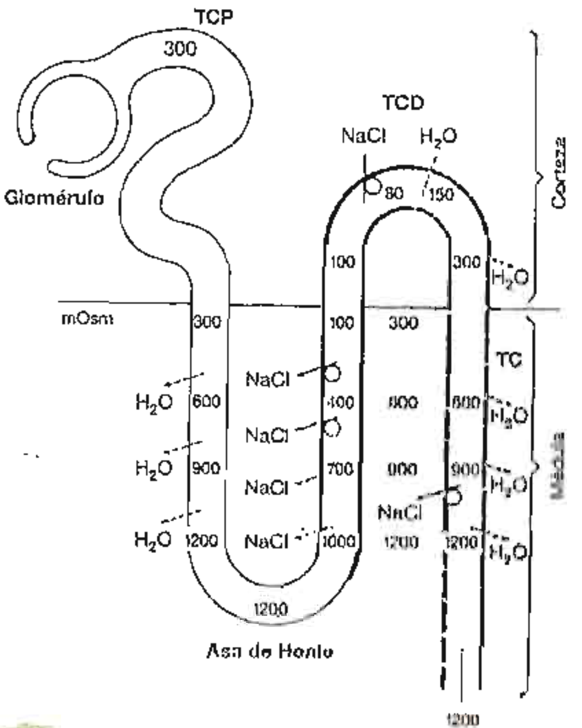


Fig. 38-9. Osmolaridad, transporte pasivo (*flechas entrecortadas*) y transporte activo (*flechas llenas*) de agua y de sodio en el nefrón. Los pequeños círculos representan bombas de sodio. Los números indican osmolaridad en mOsm/l. El trazo grueso a partir de la rama ascendente de Henle significa impermeabilidad al agua. El trazo entrecortado a partir de la parte final del TCD muestra zonas sensibles a la ADH con aumento de la permeabilidad al agua. Esto permite el equilibrio de la osmolaridad de la orina con la osmolaridad del intersticio.

urea. Por otra parte, no hay evidencias de transporte activo en sus células aplanadas y con escasas mitocondrias.

A medida que desciende en el medio hipertónico de la médula, el líquido tubular originariamente isosmótico pierde agua y aumenta su concentración. En la rama descendente se reabsorbe el 20% del agua filtrada. Al llegar al extremo de la papila la osmolaridad luminal iguala a la del intersticio (1.200 mOsm/l) (fig. 38-9). Esta osmolaridad es la que se alcanza en circunstancias de antidiuresis. Es importante notar que en el fluido tubular el soluto predominante es el NaCl, mientras que en el intersticio lo es también la urea, que contribuye a un 40% de la osmolaridad. En cambio, en situaciones de diuresis acuosa la osmolaridad del intersticio es de unos 600 mOsm/l y la contribución de la urea de sólo un 10%.

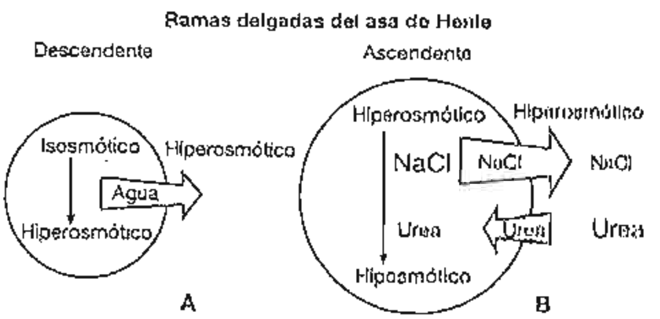


Fig. 38-10. *A*. Proceso de concentración pasivo en la rama descendente delgada del asa de Henle. Se realiza principalmente por pérdida de agua al intersticio hiperosmótico, ya que la permeabilidad al sodio y a la urea es baja. *B*. Proceso de dilución pasivo en la rama ascendente delgada del asa de Henle (impermeable al agua). Se realiza por pérdida neta de solutos, ya que hay mayor difusión de NaCl al intersticio que entrada de urea al asa. Nótese que la hiperosmolaridad tubular e intersticial es igual en la parte inicial, pero las concentraciones de NaCl y de urea difieren, por lo que se establece un gradiente para la difusión. Datos basados en experimentos en riñón concentrante de conejo. (Dibujada a partir de esquemas de Burg, M. B., en Brenner, B. M. y Rector, F. C. (eds.): The Kidney, W. B. Saunders, Philadelphia, 1981.)

A partir de la rama ascendente delgada, el asa de Henle presenta baja permeabilidad al agua. Esta característica se extiende a la rama gruesa ascendente, el túbulo contorneado distal y el tubo colector.

La rama ascendente delgada, a diferencia de la descendente, es más permeable al NaCl y, en menor grado, a la urea (fig. 38-10). El NaCl difunde hacia el intersticio por su mayor concentración en el líquido tubular. La urea, en cambio, difunde pasivamente hacia la rama delgada ascendente, pero este caudal aferente de soluto es inferior al flujo de salida (caudal eferente) de NaCl, de modo que el balance final es una pérdida de soluto (fig. 38-10, *B*). Se produce así una dilución del líquido tubular por *pérdida pasiva* de soluto no acompañada de agua.

Al llegar a la rama ascendente gruesa se produce una dilución adicional de fluido tubular, por mecanismos de transporte activo transcelular de NaCl y en parte también pasivo paracelular. Las células del asa de Henle tienen aquí numerosas mitocondrias y una membrana basolateral muy plegada. Además de ser impermeable al agua, esta porción del asa de Henle lo es también a la urea. La figura 38-11 ilustra las complejas particularidades del transporte iónico en este segmento. La entrada pasiva de Na^+ de la luz tubular a la célula es mediada por un transportador (*1*) que acarrea asimismo dos iones Cl^- y uno de K^+. La energía para este proceso está dada por la entrada hacia su gradiente electroquímico del Na^+ (cotransporte activo secundario). En la membrana basolateral existe otro transportador (2) que expulsa un K^+ y un Cl^-, además de la bomba de Na^+-K^+ (*3*), que expulsa en forma activa Na^+ e introduce K^+. En la membrana luminal existe un canal de K^+ (*A*) inhibido por el Ca^{2+} por el cual el K^+ refluye a la luz tubular y origina un gradiente eléctrico positivo con respecto a la membrana basolateral (+5 a +10 mV). En la membrana basolateral existe un canal de Cl^- (*B*) que sería sensible, en algunas especies, a la ADH por un mecanismo cAMP-dependiente, y que aumenta la reabsorción de NaCl. El gradiente eléctrico (superficie peritubular negativa) facilita la reabsorción pasiva de un porcentaje importante (40%) de Na^+ desde la luz tubular por una vía paracelular (*C*).

El cotransportador $Na^+/K^+/2\ Cl^-$ ha sido clonado y secuenciado; es el sitio de acción de potentes diuréticos como la furosemida y la bumetanida (diuréticos del asa) que se unen al sitio del Cl^- e interfieren el ciclo.

En la membrana luminal existe un intercambiador Na^+/H^+ similar al del túbulo proximal. En la rama gruesa ascendente se reabsorben también otros iones como Ca^{2+} y Mg^{2+}.

El túbulo contorneado distal recibe del asa de Henle un líquido hipotónico (100 mOsm/l) y por esta razón el segmento grueso ascendente es llamado "segmento de dilución".

Es importante notar que en el pasaje por el asa de Henle se produce la reabsorción del 25% del Na^+ y del 10 al 20% del agua filtrada. Se reabsorbe más sal que agua, lo que contribuye a elevar la osmolaridad del intersticio. Hay, por

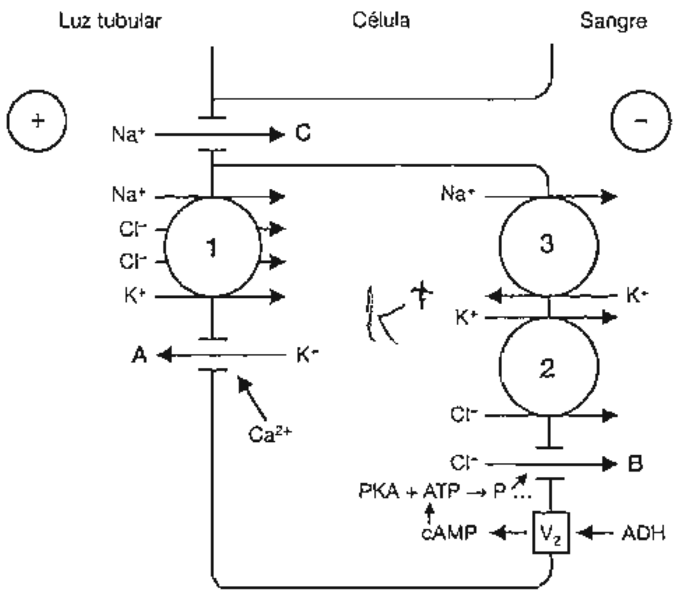


Fig. 38-11. Transporte en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, según la hipótesis de Greger. La actividad de la Na$^+$,K$^+$-ATPasa en la membrana basolateral (*3*) (transporte activo primario) reduce la concentración de Na$^+$ intracelular, lo que posibilita la entrada pasiva por la membrana luminal mediante un transportador acoplado en forma eléctricamente neutra de 2 Cl$^-$ y un K$^+$ (*1*). El K$^+$ refluye por un canal (*A*) a la luz tubular (inhibido por el Ca^{2+}), mientras que los iones Cl$^-$ pasan al líquido peritubular por un transportador (*2*) acoplado a K$^+$ y un canal de Cl$^-$ (*B*) sensible a la ADH por un mecanismo dependiente de AMP cíclico. La luz tubular es positiva con respecto a la superficie peritubular, lo que permite el pasaje pasivo de Na$^+$ por vía paracelular (*C*). (Basada en un esquema de Greger, R.; Bleich, M. y Schlatter, E. Kidney Int. 40 (Suppl. 33):S-119, 1991.)

lo tanto, reabsorción con "trabajo osmótico", con un gradiente límite que en la rama ascendente gruesa puede llegar a unos 200 mOsm/l. Este límite está dado por el reflujo de NaCl hacia el interior del túbulo cuando se supera este valor.

Una propiedad de la rama ascendente gruesa es el aumento de la reabsorción de NaCl cuando la carga entregada por el túbulo proximal es mayor. Este mecanismo, como veremos más adelante, contribuye a completar el "balance glomerulotubular" y ha sido denominado "balance tubulotubular".

A lo largo del asa existe, entre la rama ascendente y la descendente, un gradiente límite de 200 mOsm/l, pero a diferentes niveles de osmolaridad que son progresivamente crecientes desde la medular externa hasta la papila.

Un sistema de multiplicación, que a continuación describiremos, eleva considerablemente la osmolaridad del intersticio medular. Este mecanismo posibilita alcanzar elevadas concentraciones de soluto a expensas de un costo metabólico relativamente bajo.

Multiplicación de contracorriente. Un sistema multiplicador de contracorriente puede aumentar enormemente la concentración mediante un simple intercambio osmótico. Como se ejemplifica en la figura 38-12, un modelo de este tipo debe reunir las siguientes condiciones:

a) dos tubos adosados, separados por una membrana semipermeable que permite el pasaje del agua pero no del soluto;

b) el flujo de la solución por ambos tubos del sistema se realiza en sentido opuesto (contracorriente), y

c) una presión hidrostática que impulsa el líquido.

La presión hidrostática hace circular el líquido, pero también determina el pasaje de agua hacia el tubo inferior, de manera que el líquido se concentra progresivamente a medida que circula por el tubo C$_1$. A su vez, la solución que sale del sistema por C$_2$ es diluida progresivamente. De modo que en el extremo derecho del tubo se alcanza una elevada presión osmótica sin grandes diferencias a cada nivel.

El asa de Henle, con la disposición de sus ramas ascendente y descendente, presenta las características de un sistema de contracorriente con algunas diferencias respecto del modelo descrito. Por otra parte, la fuerza hidrostática es reemplazada por el transporte activo de NaCl en la rama ascendente gruesa, y el intersticio medular separa una rama de la otra. Además, no todas las asas de Henle presentan la disposición descrita, ya que en el ser humano solamente la sexta parte de las asas tienen ramas que llegan hasta el vértice de la papila.

El líquido que llega del túbulo proximal es isosmótico, pero al penetrar en la médula pierde agua y se concentra progresivamente hasta alcanzar, en el vértice de la papila, la misma osmolaridad que existe en el intersticio (1.200 mOsm/l en el ser humano y hasta 5.000 en algunos roedores del desierto). Como se ha explicado, la contribución de la difusión de NaCl y de urea hacia el interior del asa descendente es pequeña. El fluido tubular en el codo del asa tiene la misma osmolaridad que el intersticio, pero a expensas del aumento de la concentración de NaCl, mientras que hacia la punta de la papila, en el propio intersticio renal, la osmolaridad se debe, en situación de antidiuresis, en un 40% a la acumulación de urea.

El resultado final del mecanismo multiplicador de contracorriente es la producción de un intersticio hiperosmótico que proveerá el gradiente necesario para la reabsorción de agua en el tubo colector (fig. 38-9). Este proceso es pasivo, pero depende en último término del transporte activo de NaCl a nivel de la rama ascendente gruesa. El deterioro funcional de este mecanismo tendrá como resultado una disminución de la capacidad del riñón para concentrar la orina.

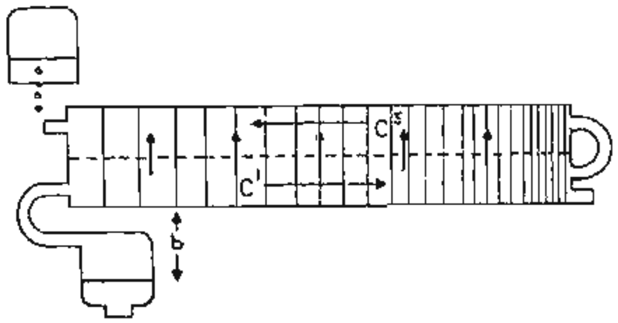


Fig. 38-12. Esquema del multiplicador de contracorriente. A la derecha ambos tubos se conectan por un capilar donde la corriente se invierte. El frasco superior contiene una solución acuosa de una sustancia que no atraviesa la membrana semipermeable que separa C$_1$ de C$_2$ (*línea entrecortada*). La presión hidrostática (*P*) fuerza el agua de la solución hacia el compartimiento C$_2$, donde la presión es menor por la resistencia que ofrece el capilar. Por ello, la solución se va concentrando en C$_1$ en el sentido de la flecha. En C$_2$, la solución progresa en el sentido de la flecha y se va diluyendo por el paso de agua desde C$_1$ a causa de su mayor presión osmótica. Como resultado, en el extremo derecho se tiene una solución muy concentrada, pero a cada nivel hay diferencias de presión osmótica entre las soluciones C$_1$ y C$_2$. (De Hargitay, B. y Kuhn, W. I. Elektrochem. 55:539, 1951.)

Las células de la papila renal están, por lo tanto, sujetas a un ambiente extremadamente hipertónico. En fecha reciente se ha demostrado por microanálisis de rayos X con microsonda que el citoplasma de estas células adquiere una adaptación osmótica acumulando moléculas orgánicas metabólicamente inertes (sorbitol, inositol, glicerofosforilcolina y otras trimetilaminas) cuya concentración varía paralelamente con la osmolaridad urinaria.

5 ***Intercambio de contracorriente.*** El mantenimiento de la osmolaridad del intersticio medular depende de la particular disposición anatómica de los vasos rectos y de su alta permeabilidad. Su forma en U determina que la sangre que ingresa en la médula se encuentre en estrecho contacto con la que egresa de la zona. La alta permeabilidad de estos capilares da lugar a un rápido equilibrio de agua y de solutos entre el plasma y el intersticio. La sangre, al descender por los vasos rectos, pierde agua y gana NaCl y urea, de modo que en la parte extrema del asa capilar la osmolaridad del plasma se equilibra con la del intersticio. Al ascender, el plasma gana nuevamente agua y pierde solutos, y de esta forma se impide el "lavado" de los solutos acumulados en el intersticio por el mecanismo multiplicador del asa de Henle. A este fenómeno se lo denomina *intercambio de contracorriente*.

La sangre que egresa de la médula lo hace con una ligera hiperosmolaridad (325 mOsm/l), dado que el mecanismo intercambiador de contracorriente no es totalmente eficaz. Por esta razón, el lavado de solutos medulares es directamente proporcional al flujo sanguíneo de los vasos rectos, que es, por otra parte, muy inferior al de la corteza. El flujo sanguíneo medular estaría regulado, en parte, por células contráctiles que rodean a los vasos rectos descendentes. Estas células son sensibles a la ADH y posiblemente también a otros agentes humorales (angiotensina II, prostaglandinas) y al sistema nervioso simpático.

4 **Túbulo contorneado distal y tubo colector.** El túbulo contorneado distal es un segmento de transición entre el asa de Henle y el tubo colector, con una porción final llamada tubo colector inicial, convenientemente incluida por los fisiólogos en el túbulo distal. En realidad, ambas porciones son funcionalmente distintas y la última forma una unidad funcional con el tubo colector cortical.

En la parte final del asa de Henle, en la zona de contacto con la arteriola aferente, se encuentra la *mácula densa*, cuya función se describirá al estudiar la excreción de sodio.

El túbulo distal posee un epitelio de baja conductancia a los iones, con vías paracelulares poco permeables que impiden el reflujo de NaCl y de agua hacia la luz tubular.

La porción inicial del túbulo contorneado distal sigue siendo impermeable al agua y no es influida por la ADH. La reabsorción de NaCl continúa para seguir diluyendo la orina, y junto con la rama ascendente gruesa del asa de Henle constituye el segmento de dilución del nefrón.

El Na^+ penetra por la membrana luminal por un cotransportador con Cl^- que ha sido clonado y sobre el cual actúan los diuréticos tiazídicos, y es expulsado del interior de la célula por la bomba de Na^+-K^+. El Cl^- lo sigue pasivamente y difunde al espacio peritubular por un canal específico localizado en la membrana basolateral. La actividad de la bomba y la baja conductancia a los iones, que impide, como en el túbulo proximal, el reflujo a la luz tubular, desarrollan un gradiente eléctrico más pronunciado (–30 a –40 mV) que los del resto del nefrón, lo que hace que la superficie peritubular sea positiva.

La porción final del túbulo contorneado distal tiene características similares a las del tubo colector. Es sensible a la acción de la ADH, la cual, en esta porción y en la parte cortical del tubo colector, permite que se reabsorba del 10 al 15% del filtrado glomerular. En estas circunstancias, el líquido tubular hiposmótico puede equilibrarse con el intersticio cortical isosmótico y llegar a la porción medular del tubo colector como una solución isotónica.

Esta porción del nefrón también es sensible a la acción de la aldosterona, la cual aumenta la reabsorción de Na^+ y promueve la secreción de K^+ e H^+. El Na^+ penetra a través de la membrana luminal por canales específicos similares a los que se encuentran en el colon, que han sido clonados y secuenciados y pueden ser bloqueados por diuréticos como la amilorida y el triamtereno, y es expulsado por la bomba de Na^+-K^+. Esta porción es un sector de secreción de K^+, para el cual existen canales en la membrana luminal que son más permeables que en la basolateral, y por ello difunde hacia la luz tubular en razón de su alta concentración intracelular.

En este sector se encuentran dos tipos de células: las células principales o claras, sensibles a la ADH y a la aldosterona, que reabsorben Na^+ y secretan K^+, y las células intercaladas u oscuras, que poseen una bomba de H^+-K^+ en la membrana luminal, por lo cual son capaces de secretar H^+ contra gradientes elevados y reabsorber K^+, como se describirá al explicar la regulación del equilibrio ácido-base. Además de la secreción de H^+, el tubo colector difunde NH_3 que se combina con los H^+ para formar NH_4^+.

El túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector son impermeables a la urea, que alcanza concentraciones superiores a la del filtrado a causa de la reabsorción de agua. A diferencia de la porción inicial, la porción final del tubo colector medular es permeable a la urea. Sobre este sector también actúa la ADH, que incrementa la permeabilidad al agua, pero además aumenta la permeabilidad a la urea al actuar sobre un transportador específico. La urea, dada su alta concentración intratubular, difunde fuera del tubo colector y contribuye a elevar la osmolaridad del intersticio. Una dieta rica en proteínas aumenta la producción de urea y la capacidad del riñón para concentrar la orina.

En el tubo colector medular, la difusión del agua hacia el intersticio hiperosmótico concentra la orina y la lleva en situación de antidiuresis a un equilibrio osmótico con éste (1.200 mOsm/l) (fig. 38-9). En esta porción se reabsorbe una cantidad inferior al 5% del agua filtrada.

En ausencia de ADH, la baja permeabilidad al agua de la membrana celular impide el flujo osmótico y la urea difunde menos desde el tubo colector. La orina puede diluirse hasta alcanzar concentraciones de apenas 30 mOsm/l en virtud de que el líquido tubular, originariamente diluido en la rama gruesa ascendente del asa de Henle por el transporte de NaCl no acompañado de agua, es diluido aún más en el túbulo contorneado distal y en el tubo colector que también transportan Na^+.

8 ***Concentración y dilución de la orina.*** El organismo necesita excretar diariamente por vía renal una cantidad variable de solutos (entre 650 y 1.000 mOsm), de los cuales aproximadamente un tercio corresponde a la urea y otro tercio al NaCl.

Esta excreción se acompaña de una cantidad de agua que depende del estado de hidratación del sujeto, de modo que la osmolaridad de la orina varía dentro de un amplio margen: desde 30 a 60 mOsm/l en estado de máxima hidratación (diuresis hídrica) hasta 1.200 a 1.400 mOsm/l en caso de extremada restricción o pérdida de líquidos (hidropenia). La osmolaridad del plasma, en cambio, es celosamente conservada dentro de estrechos límites (entre 280 y 295 mOsm/l) por medio del mecanismo osmorreceptor-ADH. La capacidad reguladora del riñón es más eficaz para desembarazar de agua al organismo (diluye casi 10 veces la orina respecto de la osmolaridad del plasma) que para retenerla (concentra 4 veces).

Los solutos excretados dejan teóricamente cierta cantidad de plasma libre de ellos. A este volumen (virtual) se lo denomina depuración osmótica o *clearance osmolar* (C_{osm}):

$$C_{osm} = \frac{O_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

El *clearance* osmolar en sujetos jóvenes hidratados es de 3,3 ± 0,2 ml/min y representa el 2,4% de la FG. Esto significa que 3,3 ml de plasma quedan totalmente depurados de todo soluto en un minuto.

Si los solutos contenidos en 3 ml de plasma se excretan en un volumen igual de orina, no hay pérdida ni ganancia de agua desprovista de solutos (agua libre). Si el volumen es mayor o menor, hay trabajo osmótico y el organismo pierde o gana agua libre. Esta relación se halla determinada por la depuración del agua libre o *clearance* del agua libre:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

El valor de C_{H_2O} es positivo en condiciones de diuresis acuosa (orina hipotónica) y negativo en hidropenia (orina hipertónica). En caso de una sobrecarga hídrica puede exceder los +10 ml/min, mientras que en la restricción acuosa los −2 ml/min.

El agua libre se produce, como se ha visto, en el segmento de dilución, el túbulo contorneado distal y el tubo colector. El agua siempre es reabsorbida pasivamente; lo que varía en mayor o en menor cantidad es el acoplamiento con la reabsorción de NaCl.

10 **Diuresis hídrica.** El diurético fisiológico es el agua. La ingestión de cierto volumen de agua en breve lapso (prueba de diuresis provocada) da lugar a un aumento del volumen de orina y a una disminución de la osmolaridad o de la densidad urinaria.

Este efecto es provocado por la disminución de la osmolaridad del plasma, que reduce la secreción de ADH. En ausencia de ADH, en el tubo colector hay transporte de Na^+ no acompañado de H_2O, que si bien es de pequeña magnitud, tiene importancia ya que el volumen porcentual de filtrado que llega a este sector es reducido. El organismo puede, de esta manera, eliminar grandes cantidades de agua con poco Na^+. Es interesante notar que, en cambio, no pueden eliminarse grandes cantidades de Na^+ sin agua, como veremos al estudiar la diuresis osmótica.

La máxima diuresis acuosa que puede alcanzar el riñón es de un 10% de la TFG, lo que equivale a unos 18 l de orina por día. En algunos trastornos del sistema de regulación acuosa se alcanzan estas cifras. En la diabetes insípida puede estar alterada la secreción de ADH o bien el tubo colector puede ser refractario a la acción de la hormona (diabetes insípida nefrogénica).

Diuresis osmótica. Cuando un soluto no se reabsorbe, origina una presión osmótica intratubular que retiene no solamente agua sino también sodio. El soluto no reabsorbible puede ser una sustancia extraña al organismo administrada por vía parenteral (manitol, sacarosa). También puede suceder que el aumento de alguno de los constituyentes del plasma sature la capacidad de reabsorción tubular (como sucede con la glucosa en la diabetes) o que su reabsorción sea interferida por bloqueo del mecanismo de transporte (efecto de los diuréticos sobre el NaCl).

El manitol no es reabsorbido en el túbulo proximal y se concentra a consecuencia del transporte activo de sodio, al cual le sigue el agua. Esto origina un aumento de la presión osmótica intratubular que se opone a la salida de agua. El Na^+, en cambio, mantiene su reabsorción hasta que se alcanza un gradiente límite favorecido por la dilución del Na^+ dentro del líquido tubular. Este gradiente (desde el intersticio hacia la luz del túbulo) favorece el reflujo de Na^+ y de agua a través de la vía paracelular, por lo cual el flujo neto de Na^+ (diferencia entre la salida por transporte activo y la entrada por reflujo pasivo) disminuye. De esta manera se entrega al asa de Henle y al nefrón distal una carga de líquido superior a su capacidad de adaptación y se produce poliuria. Contribuye a este mecanismo el "lavado de solutos" del intersticio medular, porque el manitol aumenta el flujo sanguíneo en la médula renal.

La poliuria producida por el manitol es fundamentalmente acuosa, y el incremento de NaCl en la orina es muy inferior al que ocasionan otros diuréticos que inhiben el transporte de Na^+. Durante la diuresis por manitol la disminución de la osmolaridad medular afecta la capacidad para concentrar la orina y el C_{osm} aumenta notablemente.

Una diuresis osmótica similar a la del manitol es la que se produce en la diabetes sacarina cuando aumenta la glucemia por encima del Tm de glucosa. La urea también puede ocasionar una poliuria leve, por ejemplo, después de una comida rica en proteínas.

Los diuréticos que obstaculizan la reabsorción salina (natriuréticos o saluréticos) pueden actuar en diversos segmentos del nefrón. Inhiben también, en parte, la reabsorción de agua por un mecanismo osmótico, pero con particularidades propias que dependen del modo de acción de cada uno.

Los mecanismos fisiológicos que actúan sobre la excreción de sodio y aumentan la diuresis serán tratados más adelante.

10 **Antidiuresis.** Así como se ha mencionado que el diurético fisiológico es el agua, también puede considerarse que el antidiurético fisiológico es la restricción de este elemento (hidropenia). En estas circunstancias se continúa perdiendo agua por otras vías no sujetas a regulación hormonal (pulmón, perspiración insensible en la piel) y el plasma aumenta ligeramente su osmolaridad. Un 2% de cambio en la osmolaridad es suficiente para estimular los osmorreceptores, producir la secreción de ADH y aumentar la reabsorción de agua en el tubo colector (el C_{H_2O} puede llegar a −5 a −7 ml/min, un 5% del FG). Durante la antidiuresis la urea representa el 40% de los solutos del intersticio, mientras que el resto está formado por NaCl. La ADH no sólo aumenta la permeabilidad osmótica del tubo colector, sino también, en su porción final, la permeabilidad a la urea, lo cual explica su mayor reabsorción y el aumento de la osmolaridad intersticial. Las células de la papila renal se adaptan a la hiperosmolaridad del intersticio mediante la acumula-

ción de moléculas orgánicas metabólicamente inertes, como se señaló anteriormente.

La reducción de la circulación medular por acción de la ADH sobre las células con actividad contráctil que rodean a los vasos rectos contribuye a mantener la osmolaridad intersticial y disminuir el "lavado de solutos".

En condiciones de hidropenia, el volumen urinario en las 24 horas puede reducirse a 400 ml, pero esta cifra está limitada por la necesidad de excretar un mínimo de solutos.

Mecanismo de acción de la ADH. La ADH tiene efectos vasculares (originariamente se la llamó vasopresina) y sobre los epitelios de la porción final del túbulo contorneado distal y del tubo colector, en los que modifica la permeabilidad al agua y el transporte de sodio. A estos efectos debe añadirse una acción sobre las células contráctiles del mesangio glomerular, que disminuye el coeficiente de permeabilidad glomerular, y sobre las células que rodean a los vasos rectos, que regula la circulación medular; además estimula la síntesis de prostaglandinas e inhibe la secreción de renina. Los efectos de la ADH han sido estudiados en preparaciones de tubo colector aislado y perfundido y en epitelios sensibles como la vejiga y la piel de anfibios. Los cambios de permeabilidad no se limitan al agua, sino que también implican a la urea y otras amidas.

Se han descrito dos tipos de receptores para la ADH: V_1, que se encuentran principalmente en el músculo liso de los vasos y en las células del mesangio, que actúan por medio del inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y aumentan el Ca^{2+} intracelular, y V_2, que actúan a través del AMP cíclico (fig. 38-13); los pasos posteriores a la formación del "segundo mensajero" no están totalmente aclarados, pero se sabe que el nucleótido se une a una porción reguladora de una proteína-cinasa A, a la cual activa al dejar libre el sitio catalítico.

El cambio de permeabilidad al agua tiene lugar en la membrana luminal y es mediado por la aparición de agregados de partículas intramembranosas (IMPA) (demostradas por técnicas de criofractura), cuya densidad está directamente relacionada con el aumento del flujo osmótico. Estas zonas de agregación de partículas intramembranosas representarían canales que permiten el pasaje de agua. Las partículas existen preformadas en vesículas citoplasmáticas llamadas "agregóforos", y la ADH provoca su fusión con la membrana luminal (fig. 38-14) por un proceso de exocitosis. Cuando la hormona deja de actuar, las partículas intramembranosas son removidas por un proceso de endocitosis. Mediante métodos de biología molecular se ha demostrado que estas partículas intramembranosas corresponden a una familia de proteínas que forman canales para el pasaje del agua, motivo por el cual recibieron el nombre de *acuaporinas*. Estos canales son específicos y no permiten el pasaje de otras sustancias como H^+, NaCl o urea. Existe una variedad de estas proteínas en diversos tejidos permeables al agua; unas son sensibles a la ADH, como en la membrana luminal del tubo colector, y otras no, como las existentes en el túbulo contorneado proximal, en la rama descendente delgada del asa de Henle, en los glóbulos rojos, en el cristalino y otros tejidos permeables. En la diabetes insípida nefrogénica humana (en que el riñón no responde a la acción de la ADH), una mutación del gen que codifica a la acuaporina respectiva (AQP2) determinaría la expresión de

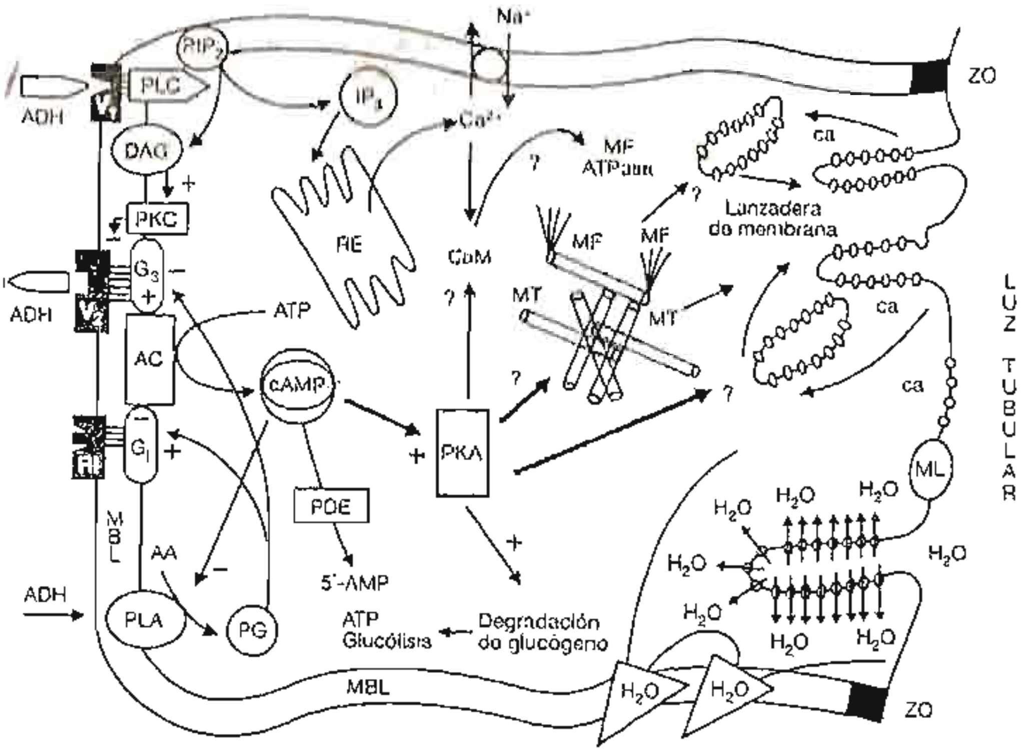


Fig. 38-13. Mecanismo de acción de la ADH en una célula del tubo colector. La ADH se une al receptor V_2 que, a través de una proteína G_s, estimula a la adenilato-ciclasa (*AC*) y genera AMP cíclico (*cAMP*), el cual, al unirse a una proteína-cinasa A (*PKA*), provoca la inserción de "agregóforos" a la membrana luminal (*ca*, canales de agua, vesículas que contienen partículas intramembranosas que se reciclan con la membrana luminal, *ML*). *CaM*, calmodulina, que con el Ca^{2+} activaría los microfilamentos (*MF*) sostenidos por los microtúbulos (*MT*). La unión al receptor V_1 activa una fosfolipasa C (*PLC*) que genera inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3), que libera Ca^{2+} del retículo endoplasmático (*RE*), y diacilglicerol (*DAG*), el cual, a través de una proteína-cinasa C (*PKC*) de la membrana, inhibe la AC. La ADH también activa la fosfolipasa A (*PLA*), la cual, a partir del ácido araquidónico (*AA*), genera prostaglandinas (*PG*) que inhiben la AC. El cAMP inhibe la PLA y es destruido por la fosfodiesterasa (*PDE*). La PKA provoca resíntesis de ATP a través de la degradación de glucógeno. PIP_2, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; *MBL*, membrana basolateral; *ML*, membrana luminal; *ZO*, *zonula occludens*; *RI*, receptor inhibidor (α_2) acoplado a la proteína G inhibitoria (G_i). (Esquema tomado de Abramow, M.; Beauwens, R. y Cogan, E. Kidney Int. 32 (Suppl. 21):S-56, 1987.)

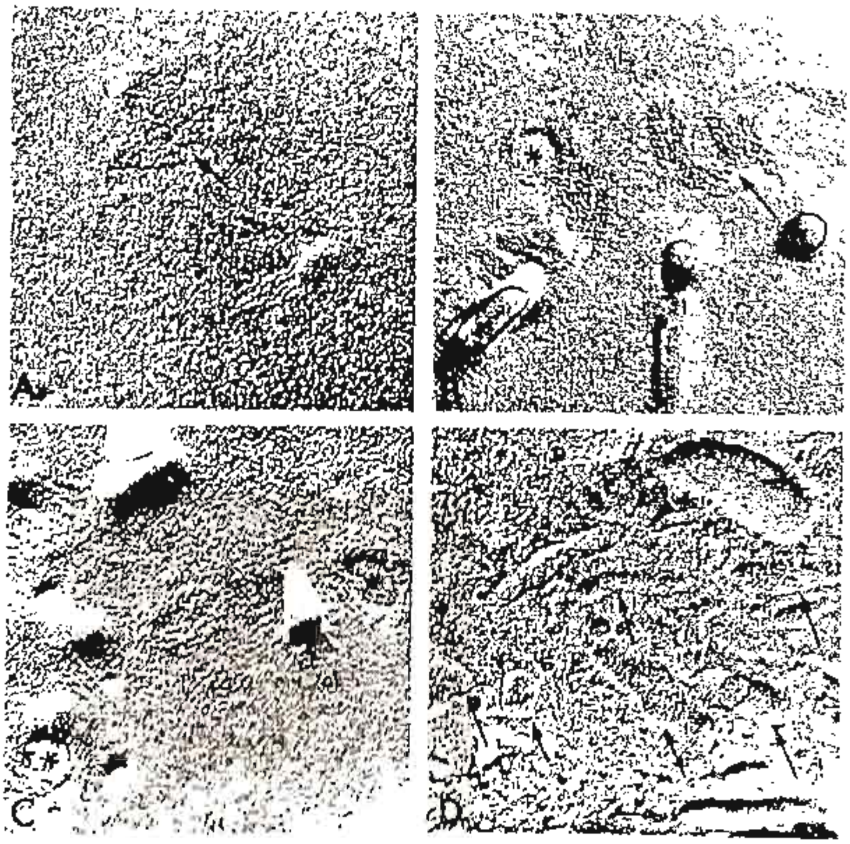


Fig. 38-14. Criofractura de células sensibles a la ADH (células granulares de vejiga de sapo). *A.* Fractura de la membrana luminal (fase P o protoplasmática) de una vejiga tratada con vasopresina que muestra un grupo de agregados de partículas intramembranosas. La flecha indica una asociación entre agregados adyacentes. (42.000×.) *B.* Membrana luminal de una vejiga tratada con vasopresina. El asterisco indica la depresión característica de la fusión de una vacuola tubular. La flecha muestra contactos entre agregados. (39.000×.) *C.* Membrana luminal de una vejiga estimulada con vasopresina durante tan solo 3 minutos. Ya hay fusión de vesículas (*asteriscos*). (39.000×.). *D.* Fractura de citoplasma que muestra vacuolas tubulares con agregados (*flechas*). (52.000×.) (Cortesía de J. B. Wade, en Ussing y col. (eds.): Water Transport across Epithelia, Alfred Benson Symposium 15, Copenhague, 1981.)

canales no funcionales en las células principales del tubo colector.

Las vesículas necesitan de la integridad del citoesqueleto formado por los microtúbulos. El drenaje del agua que penetra por la membrana luminal hacia los espacios intercelulares requiere, por su parte, microfilamentos con propiedades contráctiles. La actividad contráctil de estos elementos sería inducida por el complejo Ca^{2+}-calmodulina. El aumento del ion Ca^{2+} puede ser estimulado por acción de la ADH sobre los receptores V_1 que, por medio de la fosfolipasa C, genera IP_3 y liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático. El diacilglicerol (otro producto de la fosfolipasa C) frenaría, mediante la activación de una proteína-cinasa C, la activación de la adenilato-ciclasa y el mecanismo activador del pasaje de agua. Esta acción inhibitoria también es mediada por las prostaglandinas, cuya biosíntesis es activada por la propia ADH. Las prostaglandinas actúan sobre la adenilato-ciclasa a través de la proteína G inhibitoria (G_i). Los mecanismos de retroalimentación positiva y negativa del efecto de la ADH a nivel celular son complejos, como lo demuestra la acción inhibitoria del AMP cíclico intracelular sobre la propia síntesis de prostaglandinas.

Otros receptores de la membrana celular (α_2) inhiben la adenilato-ciclasa a través de la proteína G_i.

La aldosterona y los mineralocorticoides tienen una acción permisiva sobre el efecto renal de la ADH. En el animal suprarrenoprivo la acción de la ADH sobre la concentración urinaria disminuye notablemente. Mediante experimentos realizados en la vejiga del sapo se ha podido demostrar que la aldosterona tiene un efecto inhibidor sobre la fosfodiesterasa, enzima que destruye el AMP cíclico, y de este modo potencia el efecto de la ADH.

La endotelina tiene un efecto inhibitorio sobre el efecto de la ADH en la reabsorción de agua en el tubo colector y desempeña posiblemente un papel de regulador autocrino. No tiene acción, en cambio, sobre la permeabilidad a la urea. En situaciones de antidiuresis la endotelina aumenta significativamente en la médula renal. El ANP y el NO también inhiben la acción de la ADH en el tubo colector sobre la permeabilidad al agua y el transporte de sodio. El NO disminuye los niveles de AMP cíclico por medio de la activación de una proteína-cinasa G por el GMP cíclico.

La ADH aumenta el transporte de sodio en la vejiga de sapo, y en menor grado en el tubo colector, estimulando la apertura de canales de Na^+ preexistentes en la membrana apical.

CIRCULACION RENAL

La eficacia del riñón como órgano regulador del medio interno está basada, en gran parte, en la intensidad del riego sanguíneo que recibe, lo cual le permite mantener una elevada TFG. Como se ha mencionado, el flujo sanguíneo renal (FSR) puede ser medido mediante el C_{PAH} y el Ht, y representa un 20 a 25% del volumen minuto cardíaco. La mayor parte del FSR irriga la corteza renal (90%) y un 10% la médula renal, mientras que a la papila renal le corresponde tan sólo un 2-3%.

Los mecanismos de control del FSR son complejos y, a pesar de la enorme cantidad de datos acumulados en la literatura, no están completamente dilucidados. El FSR y la TFG se mantienen constantes ante variaciones de la presión arterial por un mecanismo de autorregulación intrínseco diferente de la autorregulación metabólica de otros órganos y tejidos. Mecanismos humorales intrarrenales dependientes de complejas interacciones entre el sistema renina-angiotensina, calicreína-cininas, prostaglandinas y otros factores como el ANP, el NO y las endotelinas, toman parte en la regulación y distribución del flujo sanguíneo medular (véanse figs. 38-15 y 38-22).

A ello se suma la acción de los nervios simpáticos, que son la vía eferente de reflejos originados en receptores car-

(2)

diopulmonares y otras áreas del sistema nervioso central, que actúan no solamente sobre los vasos renales sino también sobre los túbulos y la secreción de renina.

Métodos de medición del flujo sanguíneo renal. El FSR renal puede ser medido en forma global o regional mediante métodos invasivos y no invasivos. Se ha señalado la técnica del C_{PAH}, que permite conocer el flujo plasmático y el FSR mediante el Ht.

Los métodos no invasivos consisten en realizar mediciones utilizando gases inertes como el ^{133}Xe, emisor de radiación y que se inyecta en la arteria renal. Su desaparición es seguida por un detector de radiaciones colocado en la fosa renal, y de su curva de "lavado" puede deducirse el FSR. Esta medición no se complica con la recirculación del gas, ya que es eliminado por el pulmón. Recientemente se usó el ^{81}Rb, que es captado por el riñón y se desintegra rápidamente en ^{85}Kr, gas que se elimina en función del FSR.

Los métodos invasivos consisten en la colocación de medidores de flujo electromagnético en la arteria renal o de medidores de flujo ultrasónico. La circulación por diversas zonas del riñón (corteza o médula), o flujo sanguíneo regional, puede medirse inyectando microesferas radiactivas de un tamaño tal que permitan su detención en el riñón. Este método da cifras más bajas que las que se obtienen con indicadores difusibles en la zona cortical profunda y en la zona medular.

Los indicadores gaseosos marcados (^{85}Kr, ^{133}Xe), al ser inyectados en la arteria renal, son captados por el parénquima en razón de su liposolubilidad. De allí son "lavados" a una velocidad que depende del flujo sanguíneo regional. El estudio de los componentes de la curva de desaparición del marcador permite comprobar que la mayor parte de la radiactividad desaparece de la corteza renal en unos pocos segundos, mientras que una pequeña porción queda retenida en la médula renal durante un tiempo más largo. Pueden delimitarse así cuatro zonas: una zona cortical, que recibe del 80 al 90% del FSR; una zona medular externa, que recibe menos del 10%; una zona medular interna, de circulación muy lenta, que recibe un 2-3%, y una zona restante que corresponde a la circulación por la grasa perirrenal.

Hay, por lo tanto, una gran diferencia en la intensidad del flujo entre corteza y médula. Como se explicó, esta diferencia tiene gran importancia para conservar la osmolaridad del intersticio medular. Por otra parte, el flujo sanguíneo cortical está sometido a autorregulación, mientras que el medular es influido en mayor medida por las variaciones de la presión arterial.

Los métodos que usan trazadores difusibles tienen el inconveniente de estar sometidos a la influencia del intercambio de contracorriente. Este problema puede evitarse mediante el uso de elementos de la sangre como albúmina o glóbulos rojos marcados. La infusión de albúmina-^{125}I en la arteria renal por un breve período (30 segundos) da origen a su acumulación en la médula renal en forma proporcional al flujo sanguíneo. El método es cruento y es necesario sacrificar al animal para medir la acumulación de radiactividad en cortes de tejido medular. Por otra parte, durante el pasaje de la sangre por el glomérulo y por la rama descendente del asa de Henle se sustrae agua, lo cual concentra la albúmina y da valores superiores a los reales.

Un método desarrollado recientemente registra las variaciones del flujo sanguíneo medular mediante implantación de sondas que permiten medir el efecto Doppler de rayos láser y estudiar la acción de diversos agentes humorales.

Autorregulación. El riñón mantiene constante la TFG y el FSR frente a cambios de la presión arterial en un amplio rango entre 90 y 180 mm Hg aunque el órgano haya sido aislado y desnervado. En cambio, si se administra un relajante del músculo liso vascular como la papaverina, la autorregulación desaparece. En esta situación, al aumentar la presión arterial la TFG y el FSR también aumentan, y disminuyen cuando la presión arterial desciende. El hecho de que la autorregulación muestre cambios en un mismo sentido en la TFG y en el FSR hace suponer que los cambios de resistencia ante variaciones de la presión arterial están localizados en la arteriola aferente. Un cambio de resistencia en la arteriola eferente tendría efectos opuestos en la TFG y en el FSR.

La autorregulación es un fenómeno observable en otros territorios del organismo, pero a diferencia del riñón, que recibe abundante riego sanguíneo, esos cambios obedecen a necesidades metabólicas (autorregulación metabólica).

La importancia de la autorregulación en el riñón reside en el mantenimiento de una TFG dentro de límites estrechos. Un aumento excesivo de ésta ante variaciones de la presión aórtica produciría el escape a la orina de cantidades apreciables de ultrafiltrado al saturar la capacidad de reabsorción tubular. Su reducción, en cambio, afectaría la presión neta de filtración y llevaría a la anuria.

Los mecanismos por los cuales se producen los cambios de resistencia en la arteriola aferente frente a las variaciones de la presión aórtica no están totalmente aclarados. A diferencia de otros tejidos, la P_{O_2} y la P_{CO_2} no serían factores metabólicos capaces de modificar el flujo sanguíneo si se tiene en cuenta la gran irrigación del riñón. Según la *teoría miogénica*, la musculatura lisa de las arteriolas aferentes reaccionaría directamente ante la distensión de la pared. El bloqueo del sistema renina-angiotensina así como el de las prostaglandinas no afecta la autorregulación global del riñón en condiciones normales. Estos sistemas, junto al de las calicreínas y al simpático, tendrían influencia sobre la respuesta autorreguladora en diversas situaciones fisiológicas, como se detallará al describir el papel que les cabe en la regulación humoral de la circulación renal. El bloqueo del NO no tiene efecto sobre la autorregulación renal a niveles bajos de presión (110 mm Hg), pero sí a niveles altos (150 mm Hg). En estas circuntancias, el aumento de presión arterial produce una disminución del FSR y de la TFG. Esta disminución sería impedida por el NO en condiciones normales, lo cual evita una respuesta contráctil exagerada de la arteriola aferente.

Retroalimentación tubuloglomerular. Una de las posibilidades de autorregulación estaría dada por el aparato yuxtaglomerular. En un nefrón aislado, cuando se incrementa el flujo tubular en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, se produce una reducción de la TFG en ese nefrón, y cuando se lo disminuye, un aumento. Ante un aumento de la TFG como resultado de un ascenso de la presión aórtica, se incrementará el flujo de líquido hacia el nefrón distal, y este aumento (o el aumento concomitante del NaCl) es detectado por las células de la mácula densa, lo cual genera la contracción de la arteriola aferente y la disminución de la TFG. Este mecanismo se sumaría al balance glomerulotubular para evitar el escape de NaCl a las partes distales del nefrón.

Si cada nefrón regulara su TFG por la retroalimentación tubuloglomerular, la autorregulación global del riñón sería la suma de lo que sucede en sus unidades constitutivas, hipótesis que no está confirmada. Tampoco está definitivamente aclarado cuál es el cambio en la composición del fluido tubular que detecta la mácula densa y cuál es la señal que ésta envía a la arteriola aferente. Uno de los mecanismos que relaciona a las células tubulares distales con el músculo liso vascular podría ser el sistema renina-angiotensina. En ratones con deficiencia del receptor AT_{1A} de la angiotensina II, la retroalimentación tubuloglomerular está anulada. El bloqueo mediante antagonistas de este sistema produce una disminución de la regulación de la TFG del nefrón individual, aunque no la anula totalmente, lo cual indica que estarían involucrados otros factores como el NO, la adenosina o las prostaglandinas. El bloqueo del sistema del óxido nítrico, en cambio, aumenta la sensibilidad de la retroalimentación tubuloglomerular. Por tanto, la angiotensina II estimula y el NO inhibe la eficacia de la retroalimentación tubuloglomerular.

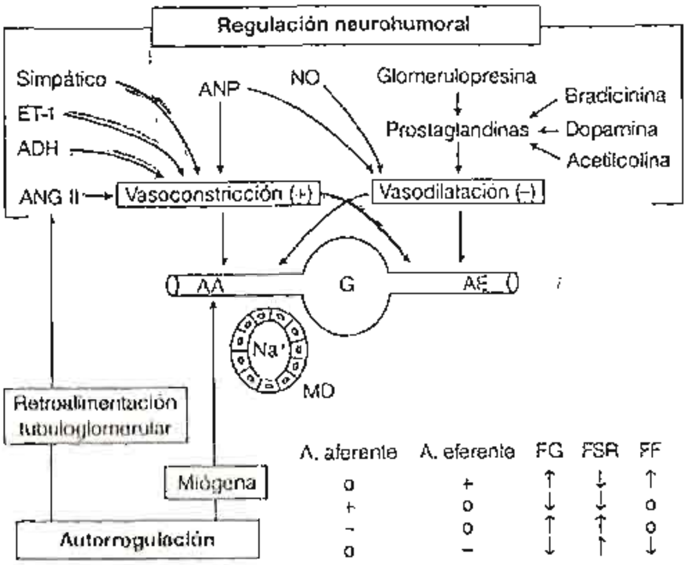
⑳ **Regulación humoral de la circulación renal.** ***Sistema renina-angiotensina.*** Este sistema tiene importancia en situaciones como la restricción de sodio, la disminución del flujo sanguíneo renal por lesiones de la arteria renal o la disminución del líquido extracelular. En estas circunstancias, la secreción de renina y la formación de angiotensina II aumentan, y al administrar un bloqueador de la angiotensina II, la TFG y el FSR caen. Este efecto es de importancia en la práctica médica, pues si se administran bloqueadores del sistema renina-angiotensina a pacientes con restricción del FSR puede provocarse una falla renal. Esto revela que en tales situaciones la angiotensina II ejerce efectos sobre la circulación renal. Hay evidencia experimental que demuestra que el sitio de acción de la angiotensina II es la arteriola eferente, mientras que su efecto sobre la arteriola aferente estaría disminuido por la acción vasodilatadora del NO, el cual ejercería una acción moduladora.

El hecho de que la angiotensina II actúe sobre la arteriola eferente puede modificar las fuerzas físicas peritubulares que influyen en la reabsorción en el túbulo contorneado proximal. Una contracción de la arteriola eferente produciría disminución de la presión hidrostática en los capilares peritubulares y aumento de la presión oncótica por mayor filtración glomerular, lo cual incrementaría la reabsorción tubular (fig. 38-7, *A*).

Por otra parte, al actuar la angiotensina II sobre la arteriola eferente de los glomérulos yuxtamedulares, la circulación medular puede disminuir, lo que entrañaría menor lavado de solutos y un efecto sobre el mecanismo de concentración de la orina y la natriuresis por presión que se explicará más adelante.

Prostaglandinas. El riñón es capaz de sintetizar prostaglandinas PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGD_2 y PGI_2 (prostaciclina) y TXA_2 (tromboxano A_2). Las prostaglandinas ejercen un efecto modulador de la acción vascular de los agentes hormonales y un efecto vasodilatador en circunstancias en que la circulación renal está comprometida (isquemia, estrés). En condiciones basales no tienen acción sobre la circulación renal. En el perro, la autorregulación no es afectada por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

La angiotensina II estimula la síntesis de prostaglandinas renales y éstas atenúan su efecto vasoconstrictor. El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas mediante agentes como la indometacina o drogas del tipo de la aspirina puede exponer la circulación renal a una excesiva acción de agentes vasoconstrictores. La isquemia resultante puede llevar a la necrosis de la papila.



A. aferente	A. eferente	FG	FSR	FF
o	+	↑	↓	↑
+	o	↓	↓	o
–	o	↑	↑	o
o	–	↓	↑	↓

Fig. 38-15. Esquema de los factores que regulan la circulación renal. *G* representa el glomérulo con su arteriola aferente (*AA*) y eferente (*AE*), y *MD* la mácula densa, que es sensible a la composición del líquido tubular. *ET-1*, endotelina *1*; *FG*, filtración glomerular; *FSR*, flujo sanguíneo renal; *FF*, fracción de filtración. El péptido natriurético auricular (*ANP*) aumenta la FG dilatando la AA y contrayendo la AE. La angiotensina II (*ANG II*) contrae la AE y aumenta la sensibilidad de la retroalimentación tubuloglomerular, mientras que el óxido nítrico (*NO*) la disminuye. La glomerulopresina aumenta la FG a través de prostaglandinas dilatando la AA. La bradicinina produce vasodilatación a través de las prostaglandinas y el NO. La contracción de la AA (+) disminuye la FG y el FSR sin modificar la FF (o). La contracción de la AE aumenta la FG y la FF y disminuye el FSR. La dilatación de la AA (–) aumenta la FG y el FSR sin modificar la FF, mientras que la dilatación de la AE (–) disminuye la FG y la FF y aumenta el FSR.

La acción vasodilatadora de la acetilcolina y de la dopamina es inhibida cuando se bloquea la síntesis de prostaglandinas. Esta acción muestra un efecto sinérgico con los vasodilatadores renales, incluida la bradicinina.

Las prostaglandinas intervienen en la secreción de renina. La PGE_2 estimula la síntesis y liberación de renina, mientras que la $PGF_{2\alpha}$ la inhibe. El efecto inhibidor de las dietas ricas en sodio sobre la renina es mediado por la estimulación de la enzima que convierte la PGE_2 en $PGF_{2\alpha}$ (9-cetorreductasa). Las prostaglandinas también pueden modificar la TFG por medio de un efecto sobre la contractilidad de las células mesangiales. El TXA_2 las contrae, mientras que la PGE_2 las relaja.

Al describir el mecanismo de acción de la ADH se mencionó la interacción entre esta hormona y las prostaglandinas en la reabsorción de agua.

Sistema calicreína-cininas renal. La calicreína renal es sintetizada por el riñón y tiene características bioquímicas diferentes de las plasmáticas. La mayor parte se encuentra en la corteza renal, mientras que su presencia es escasa en la médula y en la papila.

La función del sistema calicreína-cininas renal no está aún aclarada. La bradicinina infundida en la arteria renal provoca aumento del FSR y de la excreción de sodio, potasio y agua.

En las figuras 38-15 y 38-22 se muestran las relaciones entre este sistema y otros que intervienen en la regulación humoral de la circulación renal.

Sistema adrenérgico. Las arteriolas renales poseen receptores α y β para las catecolaminas; los primeros son los más numerosos. La noradrenalina liberada por los nervios simpáticos y la adrenalina liberada por la médula suprarrenal provocan vasoconstricción renal. En dosis bajas disminuyen el FSR, mientras que la TFG no es modificada, acción que puede explicarse por una mayor sensibilidad de la arteriola eferente.

El NO, que modula el efecto de la angiotensina II en la arteriola aferente, no tiene acción sobre la noradrenalina. En dosis mayores predomina la constricción de la arteriola aferente y la FG también disminuye.

El simpático ejerce también acción estimulante sobre la secreción de renina a través de receptores β_1 y sobre la reabsorción proximal de sodio a través de receptores α.

Existen en el riñón receptores postsinápticos para la dopamina y terminaciones nerviosas dopaminérgicas en los polos vasculares del glomérulo. Se han encontrado también receptores para dopamina en los túbulos corticales. Las dosis bajas de dopamina provocan vasodilatación, que puede ser bloqueada por antagonistas específicos de la dopamina. El aumento del C_{PAH} por acción de la dopamina puede ser bloqueado por la administración de indometacina, lo cual sugiere la participación de las prostaglandinas. Dosis elevadas de dopamina pueden provocar vasoconstricción inicial, la cual es bloqueada por antagonistas α-adrenérgicos.

Endotelinas. Constituyen una familia de péptidos formada por las endotelinas 1, 2 y 3, segregadas por el endotelio en respuesta a la distensión vascular. Actúan abriendo canales de Ca^{2+} en el músculo liso y provocando su contracción. La endotelina 1 (ET-1) es alrededor de 30 veces más potente que la angiotensina II y 50 veces más potente que la noradrenalina.

El riñón produce endotelinas, en especial en la médula renal, y se han identificado receptores para endotelinas en vasos renales, glomérulo, mesangio, tubo colector y células medulares intersticiales. La ET-1 contrae las arteriolas aferentes, eferentes y las células del mesangio, pero estos efectos se consiguen con dosis superiores a los niveles fisiológicos. La acción vasoconstrictora de las endotelinas tendría importancia en la insuficiencia renal posisquémica, en la nefropatía inducida por medios de contraste radiológico y en los efectos de la ciclosporina A (droga inmunosupresora) sobre la función renal.

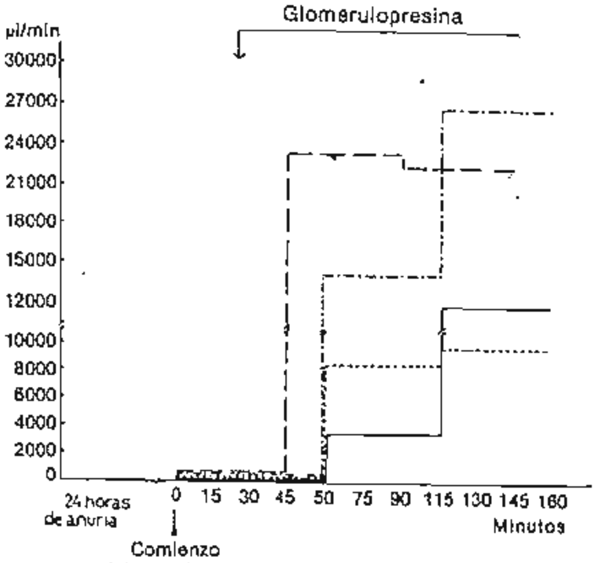


Fig. 38-16. Efecto de la glomerulopresina sobre la diuresis en el riñón anúrico de 24 horas de la rata. Cada línea representa un experimento. (De Fuenzalida, R. y col. Horm. Metab. Res. 12:212, 1988.)

Oxido nítrico. El óxido nítrico (NO) es el factor relajante derivado del endotelio que media los efectos vasodilatadores de algunas sustancias, como la acetilcolina. Si a un vaso se le destruye el endotelio, la acetilcolina, en lugar de provocar vasodilatación, causa vasoconstricción. El efecto vasodilatador se debe a que predomina la acción del NO liberado en el endotelio por la propia acetilcolina. Otras sustancias que también actúan por el mecanismo del NO son la bradicinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la sustancia P. Cuando se bloquea la formación de NO, aumenta la resistencia vascular renal y disminuye el FSR, mientras que la TFG es menos afectada. El NO ejercería una acción tónica vasodilatadora que contrarresta la acción vasoconstrictora de otras sustancias como la angiotensina II y las endotelinas. La acción vasodilatadora de la bradicinina y la acetilcolina es mediada en parte por las prostaglandinas y por el NO. Cuando se bloquean ambos sistemas, se anula totalmente la respuesta vasodilatadora a estas sustancias. El NO tiene una acción moduladora de la contractilidad de la arteriola aferente ante los aumentos de presión elevados (autorregulación) y de la acción vasoconstrictora de la angiotensina II, como se ha señalado. No modula, en cambio, la respuesta vasoconstrictora de la arteriola eferente. Antagoniza también el efecto contráctil de la angiotensina II sobre las células del mesangio.

Glomerulopresina. En 1969, Uranga denominó así a un factor humoral producido por el hígado que aumenta específicamente la TFG sin afectar la presión arterial sistémica. Los experimentos iniciales fueron realizados en sapos y luego en mamíferos (conejos y perros). Este factor humoral es un glucurónido de peso molecular inferior a 500 kDa cuya actividad biológica desaparece cuando es incubado con β-glucuronidasa. El efecto sobre la TFG se debe a una acción vasodilatadora sobre la arteriola aferente. La infusión de glomerulopresina en el riñón del perro aumenta la TFG, la depuración de PAH, el flujo urinario y la excreción de Na^+, Cl^-, K^+ y agua libre.

En ratas con anuria producida por pinzamiento de la aorta o hemorragia (anuria prerrenal), la glomerulopresina es capaz de restablecer la TFG y la diuresis aun después de 24 horas de anuria (fig. 38-16).

En el mismo tipo de anuria y transcurridas 2 horas, el manitol que se usa en terapéutica humana y experimental deja de ser eficaz. No hay otro agente capaz de restaurar la TFG en estas circunstancias, excepto el glucagón, que actúa a través de la producción de glomerulopresina. El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas con indometacina impide la acción de la glomerulopresina sobre el riñón anúrico. Este hecho y otros hacen pensar que la glomerulopresina mediaría su acción a través de las prostaglandinas (fig. 38-15).

Las alteraciones graves de la función hepática se acompañan a menudo de insuficiencia renal (síndrome hepatorrenal). Alvestrand y Bergstrom sostienen que la falta de secreción de un factor humoral como la glomerulopresina podría conducir al desarrollo de esta enfermedad al afectar la TFG. El aumento de la TFG que sigue a una ingestión de proteínas es mediado por el aumento de la secreción de glucagón, el cual estimula a su vez la liberación de glomerulopresina en el hígado.

Control nervioso de la circulación renal. El simpático inerva las arteriolas renales, sobre las que ejerce una acción vasoconstrictora a través de receptores α-adrenérgicos. En condiciones basales, el simpático no tiene acción tónica sobre la circulación renal, pero sí cuando se activa por circunstancias fisiológicas (posición erecta, ejercicio, emociones) o patológicas (hemorragia, dolor, shock, anestesia).

La respuesta simpática a nivel renal contribuye, como en el resto del organismo, a elevar la resistencia periférica y con ello la presión arterial. Además, la disminución del flujo sanguíneo en un órgano que recibe la quinta parte del volumen minuto circulatorio significa el desvío de un caudal importante a otros tejidos, como los músculos durante el ejercicio o para el mantenimiento de la volemia en la hemorragia. La disminución de la TFG y del FSR contribuyen también al aumento de la volemia por medio de la retención de agua y de sodio y el incremento del líquido extracelular.

La falta de inervación simpática, como sucede en un riñón trasplantado, no afecta mayormente su función, salvo en condiciones de restricción de Na^+, en las que disminuye su capacidad de adaptación.

La figura 38-15 presenta un esquema de los factores que regulan el flujo sanguíneo renal.

Consumo de oxígeno. El riñón es un órgano que presenta un elevado consumo de O_2 (cerca del 8% del consumo corporal total). A pesar de ello, la diferencia arteriovenosa de O_2 es baja (1 a 2 ml/100 ml de sangre) debido al elevado flujo sanguíneo (1.200 ml/min). Para estas cifras, el consumo de O_2 puede variar entre 12 y 24 ml/min.

La mayor parte del O_2 consumido por el riñón (80%) se emplea en la reabsorción de Na^+ en la corteza renal, y aproximadamente se transportan 30 mmol de Na^+ por mmol de O_2 consumido. La corteza consume 19 ml/100 g, mientras que la médula sólo consume 0,5 ml/100 g. El metabolismo de este tejido es fundamentalmente anaeróbico.

EXCRECION DE SODIO

10

En condiciones normales, el riñón es el principal órgano que regula la excreción de Na^+. Los sistemas de regulación determinan un ajustado balance entre la ingestión y la excreción, de tal manera que el contenido de Na^+ del cuerpo varía dentro de límites estrechos. Las pérdidas extrarrenales de Na^+ son reducidas, alrededor de 10 mmol por día en la piel, en ausencia de sudor.

La cantidad de Na^+ que se elimina con la orina diariamente depende de la cantidad ingerida y puede llegar desde menos de 100 mg a varios gramos. El aumento de la excreción de Na^+ se llama natriuresis y la disminución antinatriuresis.

El Na^+ excretado es la diferencia entre el Na^+ filtrado y el reabsorbido. La mayor parte de la cantidad filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal (66%), un 25% en el asa de Henle, un 5% en el túbulo distal y un 3% en el tubo colector. En condiciones normales, lo excretado es menos del 1% de lo filtrado.

Los mecanismos que se han descrito muestran dos tipos de regulación de la reabsorción de Na^+: uno proximal, que da cuenta del grueso de la reabsorción del Na^+ filtrado (balance glomerulotubular), y otro fino, que opera en el nefrón distal y está sujeto a regulación hormonal. Hay evidencias que permiten suponer que también existe un balance "tubulotubular" que atenúa la pérdida de sodio que puede originarse en el túbulo proximal mediante un aumento compensador de la reabsorción del ion en el nefrón distal. Un mecanismo de este tipo se mencionó en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

Los mecanismos que regulan la excreción de Na^+ son variados y suponen complejas interacciones físicas, hormonales y nerviosas con receptores de Na^+ y de volumen intrarrenales y extrarrenales que aseguran el control del soluto más abundante del líquido extracelular, el NaCl.

Factores físicos. Definiremos a los factores físicos como aquellos que modifican la excreción de sodio al actuar sobre las fuerzas de filtración o de reabsorción y que no son mediados por cambios en el transporte activo de sodio. Hemos señalado que la excreción de Na^+ es el resultado de la diferencia entre la filtración y la reabsorción, ya que no existe secreción. En realidad, a nivel del túbulo proximal, un factor que puede disminuir la reabsorción es el reflujo de NaCl a través de las uniones estrechas desde el espacio intercelular a la luz del túbulo (fig. 38-7). Este reflujo es un fenómeno físico pasivo y diferente, por lo tanto, de un mecanismo de secreción mediado por transporte activo. Los factores físicos actúan no sólo a nivel cortical, sino también a nivel medular, a través de la circulación en los vasos rectos y la reabsorción de sodio en el asa de Henle.

Natriuresis por presión. Selkurt demostró en 1951 que las variaciones de la presión media en la arteria renal de un riñón de perro perfundido *in situ* producían un cambio proporcional en la excreción de electrólitos y de agua. Como podía suponerse, por acción del mecanismo de autorregulación, la TFG y el FSR se mantuvieron estables frente a los cambios de presión. ¿Cómo puede explicarse el aumento de la excreción de Na^+ si la TFG permanece constante y si existe un balance glomerulotubular que ajusta la reabsorción proximal a los cambios del filtrado?

La respuesta a esta pregunta, referente a un mecanismo básico al cual se ha atribuido gran importancia en la regulación del líquido extracelular y la presión arterial, ha sido variada. Se ha supuesto que la autorregulación no sería tan eficaz en la circulación medular como en la cortical. El aumento de presión produciría un aumento del flujo medular con "lavado" de los solutos del intersticio y disminución de la reabsorción pasiva de sodio en la rama delgada del asa de Henle. Sin embargo, experiencias recientes en el riñón de perro muestran que la circulación medular es regulada, lo cual indica que estarían involucrados otros mecanismos, como el NO y variaciones de la presión medular intersticial. También es posible que el aumento de presión disminuya la secreción de renina y la acción de la angiotensina II sobre la reabsorción tubular de Na^+.

A pesar de todos los mecanismos que posee el riñón para prevenir la pérdida de NaCl ante cambios hemodinámicos (autorregulación de la TFG, balance glomerulotubular y balance tubulotubular), una fracción de NaCl, que varía con los cambios de la presión media en la arteria renal, escapa con la orina y produce la diuresis o natriuresis por presión.

Presión hidrostática intersticial. Al considerar los factores peritubulares en la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal y los mecanismos del balance glomerulotubular, se describió la influencia de la presión hidrostática intersticial en la reabsorción neta de Na^+ (fig. 38-7, *A* y *B*).

Durante el aumento del líquido extracelular consecutivo a la infusión de una solución salina (llamado "expansión salina"), se produce una disminución de la reabsorción proximal de NaCl y de H_2O. Cuando la expansión es moderada, la diuresis no varía, pues el asa de Henle y el túbulo contorneado distal compensan la disminución de la reabsorción proximal (balance tubulotubular). Si la expansión salina es muy grande, esta capacidad del segmento distal es sobrepasada y la diuresis aumenta.

Como se señaló anteriormente, en la expansión salina hay aumento del flujo sanguíneo renal total, con predominio en la circulación cortical profunda y medular, sin variaciones de la TFG global. Este hecho acarrea una disminución de la fracción de filtración en los nefrones yuxtamedulares. Como consecuencia se produce un aumento de la presión hidrostática intersticial al reducirse la presión oncótica de las proteínas en los capilares peritubulares (fig. 38-7, *B*) y una disminución de la reabsorción neta de Na^+.

También estaría involucrado en la expansión salina un aumento del flujo sanguíneo medular a través de los vasos rectos, con caída de la hiperosmolaridad intersticial y menor reabsorción pasiva de Na^+ en la rama ascendente delgada del asa de Henle. Este aumento sería mediado por el NO, ya que el bloqueo de su producción reduce la natriuresis de la expansión salina.

Un ejemplo opuesto es el que se observa ante una hemorragia, en la que hay disminución del FSR a consecuencia de la actividad simpática, pero la TFG cae proporcionalmente menos por contracción de la arteriola eferente. El resultado es un aumento de la fracción de filtración, mayor presión osmótica y menor presión hidrostática en los capilares peritubulares, lo cual facilita la reabsorción del líquido peritubular (fig. 38-7, *A*).

Factores humorales antinatriuréticos. *Aldosterona.* El animal suprarrenoprivo muere a consecuencia de la pérdida de NaCl y de agua con la orina, que lo lleva a la deshidratación. La aldosterona, principal hormona antinatriurética del organismo, actúa sobre la reabsorción de Na^+ principalmente en la parte final del túbulo contorneado distal y en la cortical del tubo colector, en una pequeña fracción del filtrado (2%). En ausencia de aldosterona esta fracción representaría una excreción diaria de casi 30 g de NaCl, cifra muy superior a la ingerida, mientras que su reabsorción, en concentraciones máximas de aldosterona, deja a la orina con unos pocos miligramos.

En el túbulo distal la aldosterona aumenta la secreción de K^+, como se verá al tratar la regulación de la excreción de este ion. La aldosterona también aumenta la secreción de H^+, pero en menor proporción, lo que produce una alcalosis moderada. El mecanismo de acción de la aldosterona ha sido estudiado en tejidos efectores de fácil manejo experimental, como la vejiga del sapo. En este preparado, como en el riñón de los mamíferos, el efecto de la aldosterona sobre el transporte de Na^+ no es inmediato, sino que aparece después de cierto tiempo (alrededor de 1 hora). Este retardo se debe a que su mecanismo de acción es mediado por la síntesis de una proteína. La hormona, por su liposolubilidad, atraviesa las membranas celulares y en los tejidos efectores se une a una proteína receptora en el citosol (4-S). El complejo resultante (5-S) atraviesa la membrana nuclear y se une a una proteína de los cromosomas para inducir la formación de un RNA mensajero. Este migra al citoplasma y en los polirribosomas genera la producción de una proteína (proteína inducida por la aldosterona [AIP]).

Aún no está aclarado el modo como actúa esta proteína. Se ha demostrado que la aldosterona aumenta la permeabilidad de la membrana luminal al Na^+ abriendo canales existentes o generando la producción de nuevos canales, que son bloqueados por la amilorida. Este aumento de la permeabilidad al Na^+ sería mediado por una "permeasa" sintetizada por la aldosterona. El Na^+ penetra en la célula pasivamente y estimula la bomba de Na^+-K^+ de la membrana basolateral. Otros mecanismos involucrarían una estimulación directa de la bomba de Na^+-K^+ o la producción de enzimas mitocondriales que aumentan la producción de ATP.

El hecho de que la aldosterona necesite por lo menos una hora para producir su efecto en el riñón significa que los cambios agudos en la excreción de sodio son mediados por otros mecanismos.

La exposición crónica a la aldosterona o a otros mineralocorticoides como la desoxicorticosterona (DOCA) ocasiona aumento de la reabsorción de sodio, pero después de 24 horas se produce una natriuresis que ha sido denominada "escape" a la acción de los mineralocorticoides. El balance de sodio en un comienzo es positivo (hay retención de sodio), pero luego se normaliza. Varios factores intervienen en el fenómeno del "escape". Uno de ellos es el aumento de la secreción de péptido natriurético auricular, el cual duplica sus niveles plasmáticos a las 24 horas de la administración del mineralocorticoide, coincidiendo con el escape renal. La administración de un antagonista de los receptores de los péptidos natriuréticos, el HS-141-1, impide el fenómeno del escape, pero al cabo de dos a tres días la excreción de sodio tiende a aumentar. Este aumento se debe a la acción de otros mecanismos. Uno de ellos es la natriuresis por presión: la retención de sodio que provocan los mineralocorticoides produce un aumento del líquido extracelular y de la presión arterial. Si se controla la presión de la arteria renal por un servomecanismo, el fenómeno del escape no se produce y la presión arterial en el animal aumenta considerablemente.

Angiotensina. La angiotensina II puede disminuir la excreción de Na^+ por medio de fenómenos vasculares —por su acción sobre la arteriola eferente del glomérulo— o por el aumento de la secreción de aldosterona. La contracción de la arteriola eferente aumenta la fracción de filtración y la reabsorción peritubular proximal se incrementa por elevación de la presión osmótica y descenso de la presión hidrostática capilar.

Una serie de datos experimentales hacen suponer que en concentraciones fisiológicas, y aun incapaces de producir efectos vasculares que modifiquen la TFG y el FSR, la angiotensina II estimula la reabsorción de Na^+ en el túbulo contorneado proximal y de agua en el nefrón distal por una acción directa. Esta acción tubular de la angiotensina II sobre la reabsorción de Na^+ ha sido motivo de controversias, en parte por la dificultad de eliminar las influencias hemodinámicas del péptido sobre la acción tubular. En epitelios de transporte aislados, como el riñón aislado o la piel del sapo, o en membranas epiteliales derivadas de cultivos de células tubulares renales de riñón de perro (MDCK), la angiotensina II estimula el transporte de Na^+.

La angiotensina II se liga a receptores en la membrana basolateral y luminal y aumenta la entrada de Na^+ en la célula proximal estimulando el intercambio con H^+. También aumenta el cotransporte de Na^+/HCO_3^- en la membrana basolateral.

En la figura 38-17 se muestra el efecto que tiene la infusión de dosis fisiológicas de angiotensina II en el ser humano (1 ng.min^{-1}.kg^{-1}), las cuales no modifican la presión arterial ni la TFG, pero son capaces de disminuir la excreción urinaria de sodio. Mediante técnicas de medición de la reabsorción proximal de sodio (depuración de litio) y el cálculo de la entrega fraccional de sodio al túbulo distal, se han obtenido pruebas de que este efecto antinatriurético se debe a una acción proximal, independiente de la secreción de aldosterona.

Recientemente se ha obtenido evidencia de que la angiotensina II podría, en estas condiciones de muy bajas concentraciones, que no afectan la TFG ni el FSR, modificar el flujo papilar y la reabsorción pasiva de Na^+ a nivel del asa de Henle. Asimismo, se ha demostrado en la rata que la angiotensina II estimula el intercambio Na^+/H^+ en el túbulo contorneado distal y el transporte de Na^+ sensible a la amilorida en la parte inicial del tubo colector.

La angiotensina II también aumenta la sensibilidad de la retroalimentación tubuloglomerular y favorece la conservación de sodio.

El sistema renina-angiotensina tiene una función intrarrenal de importancia en situaciones de restricción de Na^+ y de agua. Una buena parte de la renina es secretada hacia el espacio intersticial y escapa por la linfa renal. En el riñón se han encontrado los otros elementos del sistema, como el angiotensinógeno y la enzima de conversión, lo cual permitiría su generación en la intimidad de los espacios peritubulares.

En la restricción de Na^+ se libera renina en la arteriola aferente, la cual pasa en gran parte al intersticio donde genera angiotensina II. Puesto que los túbulos tienen un umbral más bajo que las arteriolas a la acción de la angiotensina II, se estimula el transporte tubular de Na^+ y es posible que se contraigan células perivasculares de los vasos rectos, que disminuyen el flujo papilar y aumentan la reabsorción de Na^+ a nivel del asa delgada ascendente de Henle. Si esta respuesta no corrige la alteración, la liberación de renina continúa y se alcanzan concentraciones de angiotensina II que provocan efectos vasculares, con reducción del FSR y la TFG, lo cual aumenta la retención de Na^+.

Contribuye a este mecanismo la contracción de las células del mesangio que disminuye la superficie filtrante. En situaciones de restricción de Na^+ más pronunciadas, la secreción de renina es más elevada y pasa a la circulación, donde genera angiotensina II, la cual estimula la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal y de ADH en la neurohipófisis. Sin embargo, los efectos de la aldosterona en la excreción de sodio serían menos importantes que las acciones intrarrenales de la angiotensina II. En condiciones fisiológicas, la aldosterona sería más eficaz para regular el balance de potasio que el de sodio.

Catecolaminas. Los túbulos proximales, a pesar de lo que se suponía, tienen inervación adrenérgica demostrada por microscopia electrónica y de inmunofluorescencia. La infusión de adrenalina y de noradrenalina en la arteria renal en concentraciones fisiológicas provoca retención de Na^+ en forma similar a la estimulación de los nervios simpáticos. Este efecto sería mediado por un receptor α-adrenérgico, ya que es bloqueado por un antagonista α, la fenoxibenzamina. Este efecto tubular de las catecolaminas, que provoca antinatriuresis, se suma a las acciones de la estimulación simpática sobre el riñón cuando éstas, por su mayor intensidad, provocan efectos sobre la circulación renal. Podría desencadenarse una secuencia de hechos similar a la explicada en la sección precedente para el sistema renina-angiotensina según la intensidad de la estimulación simpática, de tal manera que los efectos tubulares y vasculares actúan en forma sinérgica en la retención hidrosalina.

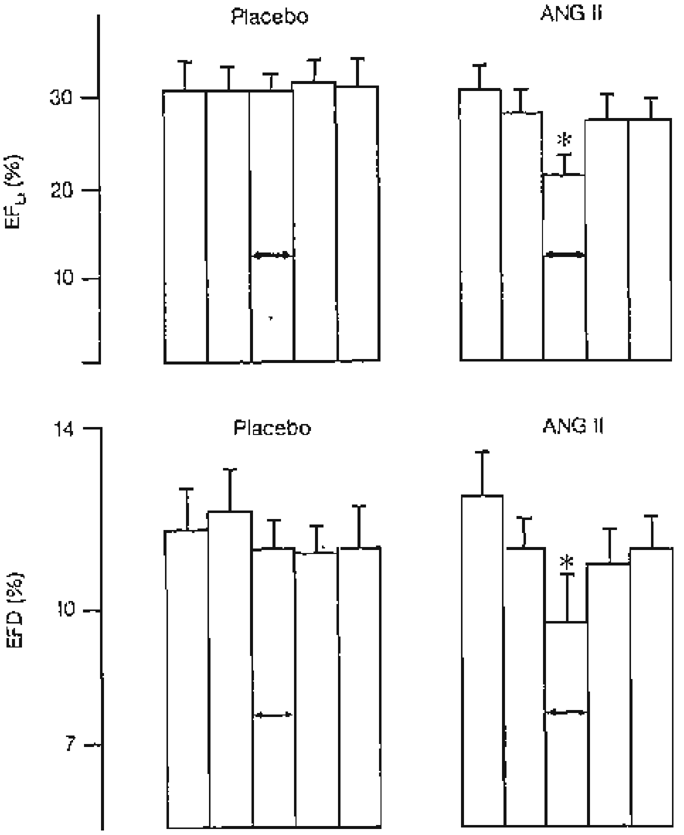


Fig. 38-17. Efecto de la infusión de angiotensina II en concentraciones fisiológicas sobre la excreción de sodio en el ser humano. En la parte superior se mide la excreción fraccional de litio (EF_{Li}), indicadora de la reabsorción en el túbulo proximal; la angiotensina II (*asterisco*) la disminuye, lo que denota un aumento de la reabsorción proximal. A la izquierda, controles durante la infusión de un placebo (glucosa). En la parte inferior se mide la entrega fraccional distal de sodio (*EFD*), que es disminuida por la angiotensina II, lo que denota aumento de la reabsorción proximal. El *asterisco* señala que la disminución es estadísticamente significativa ($p < 0,01$). (De Seidelin, H.; McMurray, J. J. y Struthers, A. D. Clinical Science 76:653, 1989.)

Factores humorales natriuréticos. ***Hormona natriurética.*** Mediante experimentos de circulación cruzada en perros se demostró que la expansión salina provoca una natriuresis independiente de los cambios en la TFG o en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este factor natriurético se halla presente también en el plasma de seres humanos en los cuales se ha expandido el líquido extracelular. Los extractos de plasma o de orina de estos sujetos provocan natriuresis en animales de ensayo como ratas e inhiben el transporte de la Na^+,K^+-ATPasa. La estructura química de este compuesto sería similar a la de los esteroides suprarrenales del tipo de los glucósidos cardíacos (ouabaína endógena). Se le ha atribuido un papel en la patogenia de ciertos tipos de hipertensión arterial por medio de su acción sobre la Na^+,K^+-ATPasa del músculo liso arteriolar y de cambios iónicos que modifican la contractilidad de la pared arterial por aumento del Ca^{2+} intracelular.

Péptido natriurético auricular. El péptido natriurético auricular (ANP) produce natriuresis y diuresis por medio de efectos vasculares y tubulares. Los efectos vasculares consisten en aumento de la TFG por un efecto constrictor sobre la arteriola eferente, el cual sería mediado por un autacoide, y por un efecto vasodilatador sobre la arteriola aferente. También contribuye a este aumento la relajación de las células del mesangio. Los efectos natriuréticos del ANP son abolidos si se reduce la presión de perfusión renal. Esto explicaría la respuesta amortiguada al ANP en la insuficiencia cardíaca o en la nefrosis. El ANP también aumenta el flujo sanguíneo medular, lo que contribuye al aumento de la diuresis por disminución de la hipertonicidad de la médula renal.

Los efectos tubulares son producidos por una inhibición de la reabsorción de sodio en el tubo colector medular. En el mismo segmento tubular el ANP inhibe asimismo los efectos de la ADH en la reabsorción de agua y de sodio. En el tubo contorneado proximal antagoniza el efecto de la angiotensina II sobre la reabsorción de sodio. Un efecto indirecto es mediado por la inhibición de la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal.

El ANP disminuye la respuesta de retroalimentación tubuloglomerular y contribuye así al escape de sodio.

Oxido nítrico. El bloqueo de la producción de óxido nítrico (NO) mediante análogos de la L-arginina, aminoácido que constituye el sustrato de la óxido nítrico-sintasa, administrados en concentraciones muy bajas, provoca retención de sodio y antidiuresis. Es decir que el NO ejerce una acción natriurética y diurética. En concentraciones mayores, los análogos de la L-arginina producen hipertensión al suprimir la acción tónica vasodilatadora del NO; a su vez, la hipertensión a través de la natriuresis por presión restablece el balance del sodio. Como se ha mencionado, el bloqueo del NO inhibe la respuesta natriurética provocada por la expansión salina. La administración de dietas ricas en sodio aumenta la concentración de óxido nítrico-sintasa en la médula renal, lo que sugiere que este sistema desempeña un papel en la adaptación crónica a la sobrecarga de sodio.

Es posible que el NO medie el incremento del flujo medular que se produce con el aumento de la presión arterial. La inhibición de la producción de NO desplaza la natriuresis por presión hacia valores mayores de presión arterial. Este desplazamiento es revertido por el bloqueo del sistema renina-angiotensina, lo que demuestra un equilibrio antagónico entre ambos sistemas. El NO, como se ha mencionado, antagoniza los efectos de la ADH sobre la reabsorción de agua y el transporte de sodio en el tubo colector.

Endotelinas. La endotelina, en dosis bajas, produce natriuresis y diuresis. Se ha demostrado que la endotelina inhibe la Na^+,K^+-ATPasa de las células del tubo colector medular a través de la PGE_2, acción que podría explicar su acción natriurética.

Adrenomedulina. La adrenomedulina es un péptido vasodilatador de 52 aminoácidos aislado del feocromocitoma humano que presenta homologías con el péptido α relacionado con el gen de la calcitonina. Las células musculares lisas de los vasos y las endoteliales sintetizan y secretan adrenomedulina. Su administración al animal experimental (rata, perro) aumenta el FSR y produce natriuresis y diuresis. El aumento del FSR es mediado en parte por el NO.

PGE_2. Esta prostaglandina ejerce una acción natriurética mediada por la liberación de calcio intracelular, el cual inhibe el canal de sodio amilorida-sensible de la membrana luminal del tubo colector, y a través de la inhibición directa de la Na^+,K^+-ATPasa.

Factor nervioso reflejo. En 1859, Claude Bernard observó por primera vez que la sección del nervio esplácnico mayor en el perro anestesiado provocaba aumento de la diuresis, mientras que la estimulación del cabo distal de este nervio provocaba el efecto opuesto.

El simpático tiene una acción antinatriurética y antidiurética mediada no sólo a través de su acción vasoconstrictora, sino también por efectos tubulares directos que se han conocido mejor en los últimos años.

El riñón tiene una abundante inervación simpática a nivel vascular cortical y medular (vasos rectos). La inervación de los túbulos ha sido demostrada por Barajas y colaboradores mediante métodos histoquímicos, ultraestructurales y autorradiográficos. El efecto simpático en condiciones basales no está aún claramente demostrado. Como se ha mencionado, un sujeto con un riñón desnervado, como sucede en el trasplante renal, puede mantener el equilibrio hidrosalino dentro de condiciones normales, aunque está afectada su capacidad de adaptación frente a la restricción de Na^+.

EXCRECION DE POTASIO

La excreción renal de K^+ es el principal mecanismo por el cual se regula el contenido corporal y la concentración extracelular de este ion, del cual depende una función vital de tanta importancia como la excitabilidad del tejido muscular y nervioso.

El K^+ es filtrado en el glomérulo y luego reabsorbido y secretado. De estos tres procesos, el mecanismo que regula las variaciones de la excreción de K^+ es la secreción que tiene lugar en el túbulo distal (porción final del túbulo contorneado distal y porción inicial del tubo colector). En condiciones normales, la cantidad de K^+ que se excreta es el 10 al 20% del filtrado, cifra que puede variar según la dieta. Si el aporte es excesivo, la cantidad de K^+ excretada puede superar a la filtrada (200%); si el aporte es reducido, la cantidad excretada se reduce sensiblemente (1%).

Reabsorción. En el túbulo proximal y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle se reabsorben el 60% y el 30% del K^+ filtrado, respectivamente. Estas cantidades no varían con los cambios del K^+ en la dieta, de manera que llega al túbulo distal un 10% del K^+ filtrado.

Si bien la reabsorción de K^+ en la parte inicial del túbulo proximal debe realizarse en contra de un gradiente eléctrico (interior del túbulo negativo), no se ha demostrado aún un mecanismo de transporte activo en este segmento. La reabsorción proximal se realizaría por vía paracelular a consecuencia del aumento de la concentración luminal de K^+ por la reabsorción de líquido, lo que origina un gradiente de concentración hacia el líquido peritubular que supera el efecto opuesto del gradiente eléctrico.

En la rama gruesa ascendente del asa de Henle la reabsorción de K^+ sería también, en parte, por vía paracelular. La concentración de K^+ en el líquido tubular se eleva por el pasaje de K^+ desde el interior de la célula por canales específicos, lo cual favorece un gradiente de concentración, y la reabsorción es facilitada por el gradiente eléctrico transepitelial (luz positiva).

En la parte terminal del tubo colector se han obtenido pruebas en los últimos años de que las llamadas células intercalares reabsorben K^+ por un proceso activo mediado por contratransporte con H^+ a través de una H^+,K^+-ATPasa situada en la membrana luminal, mecanismo que tendría importancia en las situaciones de depleción de K^+.

Secreción. El mecanismo de secreción de K^+ en el túbulo contorneado distal y porción inicial del tubo colector es un proceso pasivo favorecido por la alta concentración de K^+ intracelular debida a la actividad de la bomba de Na^+-

K^+, lo que crea un gradiente de difusión hacia el interior del túbulo. Esta difusión hacia la luz tubular es facilitada por canales de K^+ de mayor permeabilidad en la membrana luminal que en la basolateral y, en parte, por un cotransportador K^+/Cl^- que contribuye al pasaje de K^+ hacia la luz tubular.

Regulación de la excreción de K^+. *Aldosterona.* El aumento de la potasemia es un estímulo directo para el aumento de la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa y para la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. La aldosterona, a su vez, también aumenta la actividad de la bomba de Na^+-K^+ de la membrana basolateral en las células tubulares y esto eleva la concentración de K^+ intracelular. Así, el gradiente para la difusión de K^+ a la luz es mayor y se favorece la secreción. A ello se agrega un efecto adicional de la aldosterona al aumentar el número de los canales de K^+ en la membrana luminal.

Variaciones del flujo tubular y del Na^+. El efecto de la aldosterona depende en parte de cambios en la velocidad del flujo y la composición del líquido tubular. Si el flujo es rápido, el gradiente de K^+ entre la célula y la luz tubular se mantiene alto y esto favorece la secreción. Lo contrario ocurre con flujos lentos.

Los diuréticos que actúan en el asa de Henle (furosemida, ácido etacrínico) entregan al túbulo distal una mayor carga de Na^+, aumentan la reabsorción de Na^+ a ese nivel y provocan, por este mecanismo, una expoliación de K^+. En cambio, los diuréticos que inhiben la captación de Na^+ en la membrana luminal del túbulo distal (triamtereno, amilorida) reducen la secreción de K^+.

Variaciones del equilibrio ácido-base. La alcalosis metabólica favorece la secreción de K^+ a consecuencia del aumento del K^+ intracelular. Esto facilita la difusión de K^+ hacia la luz tubular.

La elevación de K^+ se debe a que las proteínas intracelulares, que son anfólitos, se vuelven más aniónicas cuando el pH aumenta y con ello se favorece la entrada de cationes difusibles como el K^+ hacia el interior de la célula para conservar la electroneutralidad.

Durante la alcalosis, el contratransporte H^+-K^+ en las células intercaladas del tubo colector está disminuido y con ello la reabsorción de K^+ en este segmento.

Durante la acidosis metabólica, la secreción de K^+ está disminuida por efectos opuestos.

PAPEL DEL RIÑON EN EL EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Mientras el pH del plasma varía entre 7,38 y 7,45, el pH de la orina puede ser de apenas 4,5 o llegar hasta 8. Estas variaciones muestran el poder compensador del riñón frente a las modificaciones del equilibrio ácido-base. La respiración regula la P_{CO_2} (y con ello la concentración de H_2CO_3 [véase cap. 34]). En cambio, el riñón se encarga de regular la concentración de HCO_3^- y de eliminar iones H^+ provenientes de ácidos fijos (no volátiles).

Con una dieta corriente, que incluye proteínas animales, el organismo produce en su actividad metabólica más ácidos que bases, aproximadamente 1 mEq/kg de peso corporal por día (unos 70 mEq/día de ácidos no volátiles). El metabolismo de los fosfolípidos origina ácido fosfórico, mientras que el de las sulfoproteínas, ácido sulfúrico. Estos ácidos son neutralizados por los amortiguadores del líquido extracelular, principalmente por el bicarbonato.

En la acidosis, el riñón es capaz de formar nuevo bicarbonato, el cual es incorporado a la sangre, y eliminar los H^+ en forma de sales de NH_4^+ y NaH_2PO_4 (fosfato diácido). En la alcalosis, disminuye la reabsorción del bicarbonato filtrado y la excreción de H^+.

Podemos distinguir dos mecanismos básicos: la reabsorción aparente de bicarbonato y la formación de nuevo bicarbonato. Estos dos procesos están acoplados a la secreción de iones hidrógeno. Por cada ion HCO_3^- que se reabsorbe, se secreta un H^+. El término "reabsorción aparente" indica que el bicarbonato no se reabsorbe como tal, debido a su baja permeabilidad en el tubo colector, sino por un proceso que se describe a continuación.

Reabsorción y formación de bicarbonato. En la figura 38-18 se esquematiza el manejo del H_2CO_3 en las células del túbulo proximal. La anhidrasa carbónica, presente en el citoplasma, acelera la reacción entre el CO_2 y el H_2O para formar H_2CO_3, el cual se disocia en HCO_3^- e H^+. El CO_2 utilizado en esta reacción puede provenir indistintamente de la luz tubular, del plasma o del metabolismo celular. El H^+ es secretado a la luz tubular por un mecanismo de contratransporte con el Na^+, como se describió previamente, y por bombas de H^+ dependientes de la ATPasa (H^+-ATPasa). En la luz tubular, el H^+ se combina con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3, el cual se disocia inmediatamente en CO_2 y H_2O gracias a que la anhidrasa carbónica también está presente en el ribete en cepillo de las células del túbulo proximal.

La molécula de CO_2 es muy difusible en la membrana luminal, no así la del HCO_3^-, y penetra en la célula e ingresa en el ciclo de formación de H_2CO_3.

Por cada H^+ secretado a la luz tubular queda un HCO_3^- que difunde en este caso al intersticio peritubular, pues la membrana basolateral, a diferencia de la luminal, es muy permeable al bicarbonato.

Este proceso se repite mientras haya HCO_3^- presente en el líquido tubular y se denomina "reabsorción aparente de bicarbonato". De esta manera se reabsorbe en el túbulo proximal el 70 a 85% del bicarbonato filtrado. En el resto del nefrón se reabsorbe un 10 a 20% en el asa de Henle, 3-5% en el túbulo distal y 1-2% en el tubo colector.

Excreción de H^+. Cuando cae la concentración de HCO_3^- en el líquido tubular, los H^+ secretados son aceptados por el amortiguador de fosfato monoácido (Na_2HPO_4) o se combinan con el NH_3 para formar NH_4^+. También en este proceso, por cada H^+ secretado queda un HCO_3^- libre que pasa al plasma, pero, a diferencia del mecanismo anterior, hay un aporte adicional de iones HCO_3^- al plasma, cuyos H^+ son excretados con los amortiguadores tubulares a la orina. A este proceso se lo conoce como "formación de nuevo bicarbonato".

Es necesario enfatizar que la recuperación de bases por el riñón es un fenómeno secundario a la secreción de H^+, y que el paso importante está dado por la catalización de la reacción formadora de H_2CO_3 por la anhidrasa carbónica y por la cantidad de amortiguador disponible en el túbulo. Ello se debe a que si el pH de la orina baja (esto es, si aumenta la concentración de H^+ en el túbulo), se alcanza el gradiente límite contra el cual pueden ser secretados los H^+. En los segmentos distales se alcanza la acidez máxima del líquido tubular, en el que la concentración de H^+ es casi 1.000 veces superior a su concentración plasmática (pH urinario 4,5).

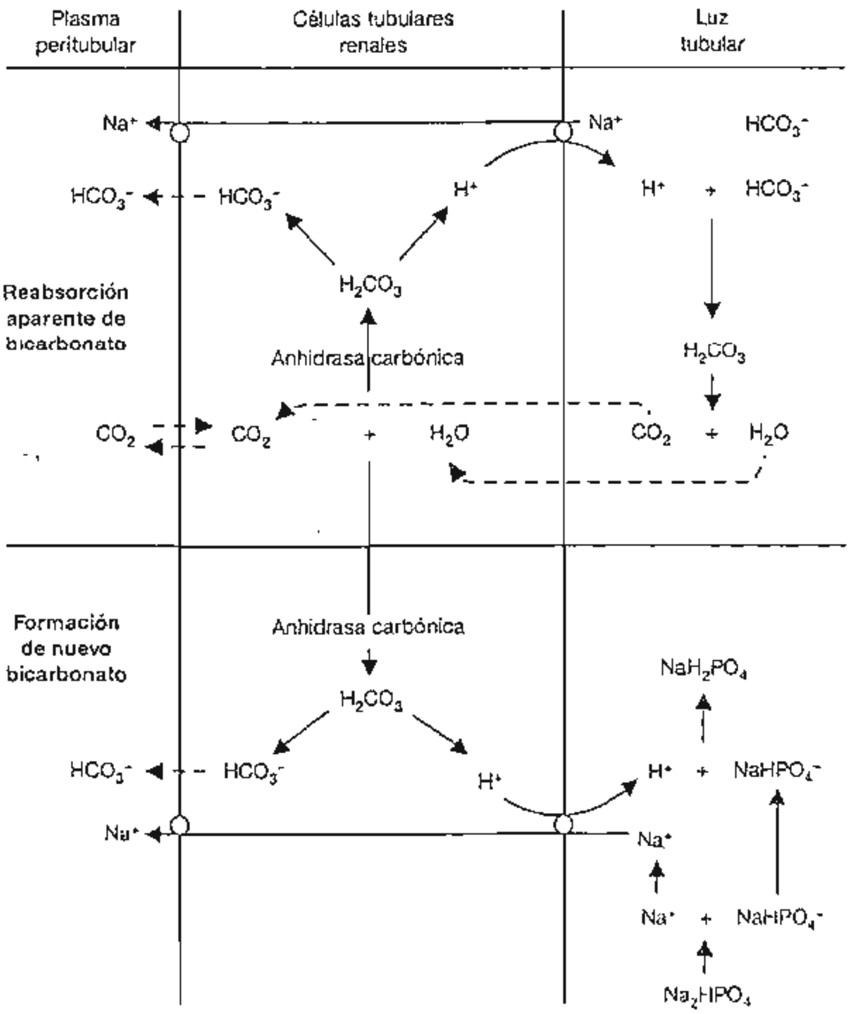

Plasma peritubular
Células tubulares renales
Luz tubular
Na⁺
Na⁺
HCO_3^-
HCO_3^-
HCO_3^-
H⁺
H⁺ + HCO_3^-
Reabsorción aparente de bicarbonato
H_2CO_3
Anhidrasa carbónica
H_2CO_3
CO_2
CO_2 + H_2O
CO_2 + H_2O
Formación de nuevo bicarbonato
Anhidrasa carbónica
NaH_2PO_4
H_2CO_3
HCO_3^-
HCO_3^-
H⁺
H⁺ + $NaHPO_4^-$
Na⁺
Na⁺
Na⁺ + $NaHPO_4^-$
Na_2HPO_4

Fig. 38-18. Esquema de la reabsorción aparente de bicarbonato y de la formación de nuevo bicarbonato en células del túbulo proximal. Las líneas llenas indican transporte activo; las líneas entrecortadas, transporte pasivo.

Secreción de amonio (NH_4^+). Como la mayor parte del fosfato filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, la cantidad de amortiguador fosfato (fosfato monoácido) que queda disponible es limitada. En cambio, existe un mecanismo renal propio, que interviene en la respuesta a la acidosis y en la excreción de H⁺, representado por la capacidad de formación y secreción de NH_4^+ en las células del túbulo proximal. Esto se logra por actividad de la glutaminasa renal, enzima que cataliza la transformación de glutamina en dos moléculas de HCO_3^- y dos de NH_4^+ (fig. 38-19). Las moléculas de HCO_3^- pasan a la sangre y generan "nuevo bicarbonato", mientras que el NH_4^+ (llevando un H⁺) es transferido a la orina por un transportador que lo intercambia con Na⁺, posiblemente el mismo que intercambia Na⁺/H⁺. Por otra parte, en el intersticio medular, por un mecanismo de contracorriente debido a la reabsorción de NH_4^+ en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, se concentra amoníaco (NH_3), que es liposoluble y difunde atravesando la membrana luminal para unirse en el líquido tubular a los H⁺ y formar NH_4^+. El ion amonio, en cambio, es muy poco difusible y queda retenido en la luz tubular por su baja permeabilidad (difusión no iónica). Este fenómeno ocurre en el tubo colector, donde un tipo de células (intercalares) secreta H⁺ a través de la membrana luminal hacia la luz tubular por bombas de H⁺ y de H⁺-K⁺ dependientes de la ATPasa. Como en el túbulo proximal, el H⁺ secretado proviene del H_2CO_3, y el HCO_3^- restante pasa al espacio peritubular y aumenta la reserva de bicarbonato.

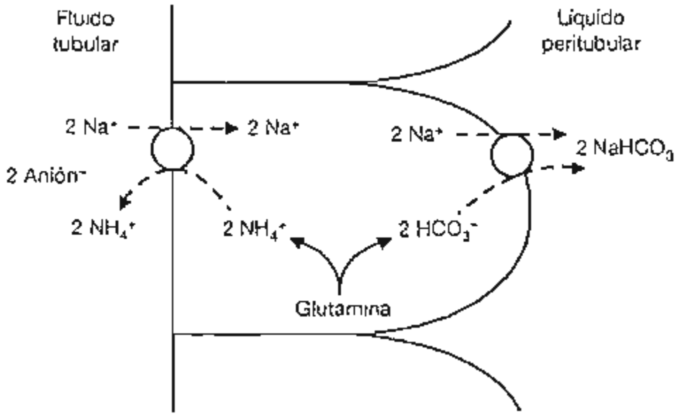

Fluido tubular
Líquido peritubular
2 Na⁺
2 Na⁺
2 Na⁺
2 $NaHCO_3$
2 Anión⁻
2 NH_4^+
2 NH_4^+
2 HCO_3^-
Glutamina

Fig. 38-19. Esquema de la secreción de iones amonio a partir de la glutamina. Se forman dos iones amonio que son secretados a la luz tubular y dos iones bicarbonato que se reabsorben hacia el líquido peritubular (formación de nuevo bicarbonato). Los iones amonio neutralizan radicales ácidos, especialmente cloruros.

De modo que se forma "nuevo bicarbonato" cada vez que se eliminan en la orina H⁺ con amortiguadores del líquido tubular (fosfato diácido o NH_4^+, este último secretado en su mayor parte por las células del túbulo proximal y en menor proporción por difusión no iónica del NH_3 en el tubo colector). Nótese que en la "reabsorción aparente de bicarbonato" el H⁺ secretado se une al HCO_3^- para formar H_2CO_3, el cual es reabsorbido en forma de CO_2 y H_2O por acción de la anhidrasa carbónica. El H⁺ secretado en este proceso no es excretado en la orina.

Variaciones en la excreción de ácidos y bases. El HCO_3^- presenta un balance glomerulotubular similar al del Na^+, pero por encima de una concentración plasmática de 26-28 mmol/l aparece en la orina.

Es interesante notar que el aumento de la P_{CO_2}, al acidificar el pH de la célula tubular renal (se forma más H_2CO_3), incrementa el gradiente de H^+ entre la célula y la luz tubular, lo cual favorece la secreción de H^+ y, eventualmente, la formación de nuevo bicarbonato.

Como se ha mencionado, los iones hidrógeno pueden ser secretados por contratransporte con el sodio en el túbulo proximal (y distal y colector), lo cual constituye el principal mecanismo dada su magnitud. También existen bombas luminales que lo secretan activamente o en contratransporte con el K^+ (estas últimas en las células intercalares del tubo colector): constituyen mecanismos de menor cuantía, pero que generan los niveles máximos de acidez en las porciones finales del nefrón.

Otros factores que intervienen en la secreción de H^+ son las variaciones de la potasemia (la hipopotasemia aumenta la secreción de H^+) y de los niveles de aldosterona, la cual estimula la bomba luminal de H^+ y la expansión del compartimiento del líquido extracelular que disminuye la reabsorción de HCO_3^-. Esta última se debería a modificaciones de la reabsorción de Na^+, la cual está acoplada, por contratransporte, con el H^+ en la membrana luminal y el mecanismo de reabsorción aparente de bicarbonato.

La mayor parte de los H^+ secretados por las células tubulares no generan "nuevo bicarbonato": son utilizados en la reabsorción aparente del HCO_3^- filtrado (unos 4.300 mmol/día): tan sólo unos 70 mmol/día son excretados en la orina, de los cuales un tercio representa la acidez titulable (H^+ eliminados como fosfato diácido) y los dos tercios restantes la excreción de NH_4^+. La excreción de iones amonio puede elevarse considerablemente en la acidosis, unas 10 veces, y la de fosfatos 7 veces. En la insuficiencia renal crónica este mecanismo está sensiblemente disminuido a raíz de la lesión de las células tubulares, lo que origina acidosis metabólica.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La función intrarrenal del sistema renina-angiotensina (SRA) ha sido mencionada al considerar la circulación renal y la excreción de Na^+. El descubrimiento en la década de 1960 por varios investigadores de la acción estimulante de la angiotensina II sobre la secreción de aldosterona permitió integrar un sistema denominado renina-angiotensina-aldosterona que entrañó un impacto en la medicina clínica.

La renina es una enzima proteolítica que ha sido identificada en las células epitelioides de la arteriola aferente del glomérulo. En menor proporción, se encuentra también en las células de la arteriola eferente. Al ser liberada actúa sobre una glicoproteína producida en el hígado y presente en el plasma o en el propio intersticio del riñón, el angiotensinógeno, del cual libera un decapéptido, la angiotensina I, cuya actividad biológica aún no es conocida (fig. 38-20).

La enzima de conversión (ECA), presente en gran cantidad en el pulmón, separa a la angiotensina II, octapéptido de gran actividad presora. Es interesante notar que la ECA, que genera un péptido vasoconstrictor, inactiva al mismo tiempo a otro vasodilatador (la bradicinina).

En algunos tejidos, como la suprarrenal, una aminopeptidasa (angiotensinasa A) origina un heptapéptido, la angiotensina III. Si la aminopeptidasa actúa sobre la angiotensina I origina un nonapéptido a partir del cual la ECA produce angiotensina III. Las angiotensinas son inactivadas por peptidasas presentes en el plasma (angiotensinasas).

Recientemente se ha demostrado que la angiotensina que carece del octavo aminoácido (fenilalanina) —angiotensina-(1-7)— es generada por la acción de endopeptidasas a partir de la angiotensina I y posee efectos opuestos a la angiotensina II: produce vasodilatación, diuresis y natriuresis y efectos antiproliferativos en el músculo liso vascular. Estos efectos serían en parte directos y en parte mediados por el NO y las prostaglandinas. La inhibición de la ECA aumenta los niveles en sangre circulante de angiotensina-(1-7) y disminuye los de angiotensina II.

La renina existe en forma inactiva (prorrenina), y su transformación en renina es favorecida por la calicreína renal (véase fig. 38-22).

Inhibidores del sistema renina-angiotensina. El SRA puede ser inhibido a diversos niveles mediante antagonistas que actúan desde la formación y liberación de renina hasta el bloqueo de la acción de la angiotensina en los tejidos.

Una forma muy simple de aumentar o disminuir el contenido de renina en el aparato yuxtaglomerular estriba en variar el contenido de NaCl en la dieta. Una dieta rica en NaCl disminuye los niveles renales y plasmáticos de renina.

La secreción de renina puede ser inhibida mediante bloqueadores β-adrenérgicos o agonistas α-adrenérgicos y por inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. La acción enzimática de la renina sobre el angiotensinógeno puede ser bloqueada mediante la pepstatina *in vivo* e *in vitro* en la rata. La conversión de angiotensina I en angiotensina II puede impedirse inhibiendo la ECA. La posibilidad de disponer de drogas con esta acción ha tenido gran repercusión en medicina clínica; originariamente fueron péptidos aislados del veneno de serpientes (SQ 20881 o teprótido) o sintetizados químicamente (SQ 14225 o captopril). Finalmente, la unión de la angiotensina II o la angiotensina III con el receptor puede bloquearse mediante antagonistas competitivos generados por el reemplazo del aminoácido en posición 8, fenilalanina, del cual depende la actividad biológica de la angiotensina II. Uno de los más difundidos ha sido la saralasina (Sar^1-Ala^8-angiotensina II).

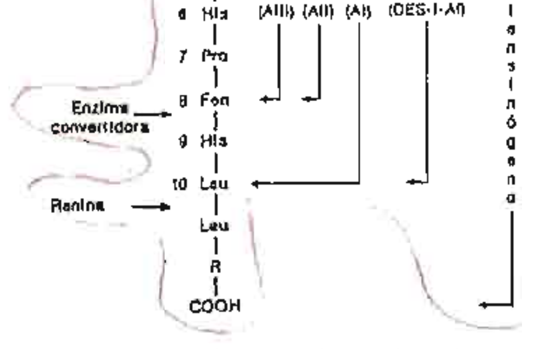


Fig. 38-20. Sistema renina-angiotensina.

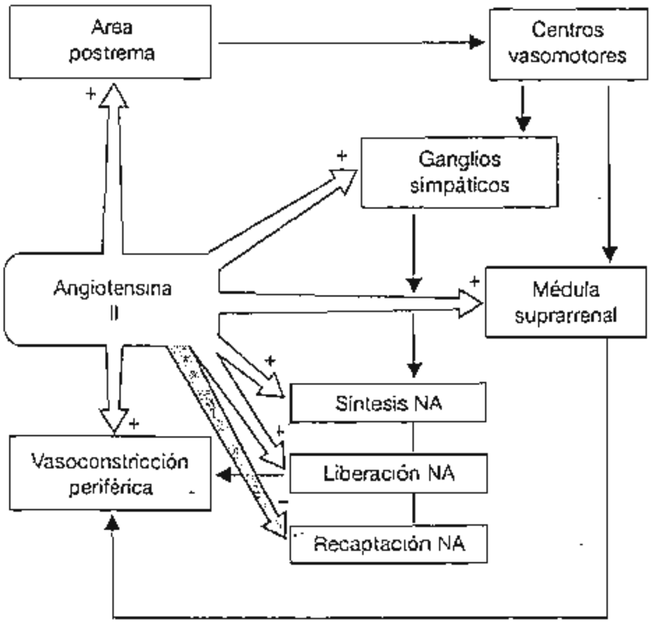


Fig. 38-21. Efectos centrales y periféricos de la angiotensina II en el sistema nervioso simpático. *NA*, noradrenalina. (De Zanchetti, A. y Bartorelli, C., en Genest, J.; Kow, E. y Kuchel, O.: Hypertension. McGraw-Hill, 1977.)

Recientemente se han desarrollado antagonistas no peptídicos de la angiotensina II que han permitido una clasificación de sus receptores en dos clases: AT_1 y AT_2. Los receptores AT_1 son bloqueados por el losartán; la angiotensina II es más potente que la III en estos receptores, los que tienen como segundo mensajero al IP_3; son los que están presentes en la mayor parte de los tejidos. Los receptores de tipo AT_2 son bloqueados por otros antagonistas no peptídicos como el PD 123177. La administración por vía oral de losartán provoca disminución de la hipertensión experimental en los animales y en el ser humano.

Efectos biológicos de la angiotensina. Se han descrito más de 60 efectos biológicos de la angiotensina II en diversos sistemas y tejidos. De la angiotensina I se conocen algunos pocos efectos, como la estimulación directa de la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal o el aumento de la permeabilidad al Na^+ y al H_2O en membranas de anfibios.

Los efectos de la angiotensina II tienden a elevar la presión arterial ya sea por su potente acción vasoconstrictora o por retención hidrosalina, la cual opera a nivel del ingreso de líquidos (acción sobre la sed y sobre el apetito de Na^+) o de la salida a nivel renal (acción antinatriurética y antidiurética). Esta última es mediada por acciones tubulares directas e indirectas y por efectos vasculares. La angiotensina II estimula además la absorción de líquido en el colon.

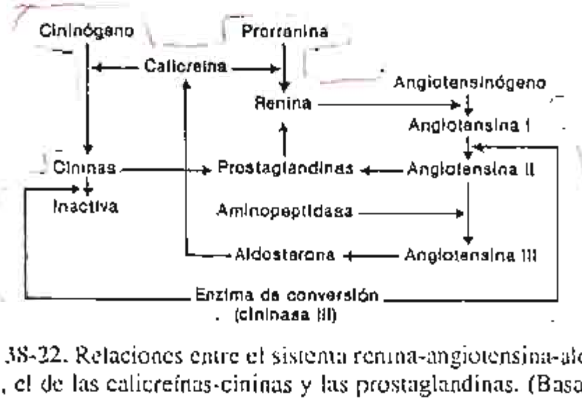


Fig. 38-22. Relaciones entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el de las calicreínas-cininas y las prostaglandinas. (Basada en un esquema de Valloton, M. B., en Meyer, Ph. (ed.): Physiologie Humaine, 2ª ed. Flammarion, Paris, 1982.)

La acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre la regulación de la presión arterial se pone de manifiesto en situaciones de depleción de Na^+ en el líquido extracelular. En estas circunstancias, la administración de un bloqueador del sistema, como el teprótido, provoca descenso de la presión arterial.

Los mecanismos por los cuales el SRA participa en la hipertensión arterial nefrógena no están aún aclarados, y en ellos intervienen otros factores como las prostaglandinas.

Los efectos de la angiotensina II sobre el sistema simpático son recíprocos y muy complejos. En la figura 38-21 se esquematizan estas relaciones: el simpático influye sobre la secreción de renina a través de receptores β y la angiotensina II tiene efectos estimulantes sobre el simpático a nivel central y periférico.

El desarrollo de animales transgénicos con sobreexpresión del SRA ha abierto nuevas perspectivas en el estudio de su papel en la hipertensión arterial. En ratas que poseen un transgén de renina de ratón (llamadas TgR(mREN2)27) se desarrolla una hipertensión fulminante. Curiosamente, estos animales presentan baja actividad de renina plasmática. También se ha logrado producir hipertensión en ratonas transgénicas con expresión de angiotensinógeno humano cruzadas con machos transgénicos con expresión de renina humana. Al producirse un embarazo se produce hipertensión al final de éste debido a la secreción de renina placentaria humana en la circulación, la cual desaparece después del parto.

Secreción de renina. La secreción de renina aumenta cuando hay caída de la presión arterial por diversos factores (pasaje del decúbito dorsal a la posición erecta, hemorragia, constricción de la arteria renal) o depleción de Na^+ con contracción del compartimiento del líquido extracelular (diarrea, vómitos, diuréticos). Varios mecanismos median esta respuesta: factores mecánicos, químicos, nerviosos y humorales.

El factor mecánico (caída de la presión en la arteria renal) actúa sobre un barorreceptor intrarrenal y produce liberación de renina. Es posible que el factor químico tenga como receptor a las células de la mácula densa, aunque no está definitivamente aclarado si la caída de la concentración de Na^+ en el fluido tubular es el estímulo que provoca el aumento de la secreción de renina. El factor nervioso simpático ya ha sido mencionado. Los factores humorales son la propia angiotensina II, cuya caída en el plasma estimula la secreción de renina (mecanismo de retroalimentación directo), y la ADH, que también produce este efecto. Finalmente, las prostaglandinas mediarían los efectos estimulantes de varios agentes sobre la secreción de renina. La prostaciclina (PGI_2) es una de las más potentes, y su sitio de producción preferente es el endotelio vascular. El NO inhibiría la secreción de renina por medio de un mecanismo mediado por la mácula densa.

Interrelación entre renina, calicreína y prostaglandinas. Se han mencionado ya varios puntos de contacto entre los sistemas: la calicreína favorece la transformación de prorrenina en renina y la ECA forma angiotensina e inactiva a la bradicinina. Por otra parte, la angiotensina II estimula la producción de prostaglandinas en la arteria renal y en el glomérulo y las prostaglandinas influyen sobre la liberación de renina. En la figura 38-22 puede apreciarse un esquema de estas interrelaciones.

MICCION

La orina producida continuamente por la actividad renal sale al exterior por un sistema canalicular de recolección que comienza en los cálices renales y termina en la uretra. En el trayecto se encuentra intercalado un reservorio, la vejiga, que permite su colección hasta el momento en que oportunamente se produzca su evacuación, programada en los animales y en el ser humano por reflejos condicionados, pero en este último también por las exigencias de su actividad social.

Consideraremos aspectos del funcionamiento de las vías urinarias superiores e inferiores cuya actividad básica comprende el transporte, el almacenamiento y la evacuación activa de la orina.

Vías urinarias superiores. Con esta denominación nos referiremos a los cálices renales, la pelvis renal y los uréteres. Su función es el transporte de la orina hacia la vejiga con un pequeño reservorio de acumulación transitoria, la pelvis renal. Esta función la cumplen mediante su estructura anatómica tubular formada por tres capas: mucosa, muscular y serosa. Es la capa de músculo liso la que, por su actividad peristáltica, impulsa la orina. Esta actividad no está coordinada como en el intestino por un tejido de conducción especializado, sino simplemente por un nexo de unión interdigitado de las células musculares lisas. Este nexo presenta zonas de menor resistencia por las cuales se transmiten los potenciales de acción. Estos potenciales se originan espontáneamente en un marcapaso que ha sido localizado en los cálices superiores (Hennebert y Wese), de donde se transmite a la pelvis renal y al uréter. Este marcapaso comanda, por su mayor frecuencia, la actividad peristáltica, pero su supresión no la anula, ya que es retomada por la zona siguiente de mayor actividad, a semejanza de lo que ocurre en otros sistemas del organismo dotados de marcapasos.

La pelvis renal es un pequeño reservorio en forma de embudo que inyecta un volumen de orina en el uréter, el cual en menos de 10 segundos lo hace llegar a la vejiga. Para que este tránsito se cumpla normalmente es necesario que al mismo tiempo se produzcan, en el uréter, una dilatación distal y una contracción proximal. Cuando esta sincronización falla (como en el megauréter), una porción de aquel volumen urinario puede refluir.

El uréter tiene un diámetro promedio de alrededor de 10 mm y presenta tres zonas de estrechamiento fisiológico donde su diámetro se reduce grandemente: la unión pieloureteral, la unión ureterovesical y el lugar de cruzamiento de los vasos ilíacos. Estas zonas tienen importancia en patología.

El músculo liso de las vías urinarias superiores tiene inervación simpática y parasimpática que modula la actividad espontánea, y es sensible a la acción de hormonas. Es interesante señalar que la progesterona inhibe la contractilidad ureteral, fenómeno que contribuye a la atonía que se observa en el embarazo.

La presión pélvica y ureteral de reposo (o diastólica) es de 5 a 15 cm H_2O. Normalmente se producen de 3 a 6 ondas ureterales por minuto y en la poliuria pueden aumentar a 10 o 12 por minuto. La velocidad de propagación de las ondas es de 3 a 6 cm/seg.

La presión sistólica se eleva hacia las porciones inferiores del uréter hasta alcanzar, en el sector ilíaco, un valor de 35 a 45 cm H_2O.

Unión ureterovesical. Este sector está anatómica y funcionalmente diseñado para impedir el reflujo de orina a las vías urinarias superiores, mecanismo que las protege de la infección bacteriana.

La entrada oblicua del uréter en la pared vesical, en la cual se interna siguiendo un trayecto de 1 cm debajo de la mucosa, forma una válvula anatómica que impide el reflujo al aumentar la presión vesical.

Vías urinarias inferiores. Comprenden la vejiga y la uretra. La capa media de la vejiga forma el músculo detrusor, provisto de fibras externas e internas longitudinales y medias circulares, imbricadas entre sí. A nivel de la base vesical la musculatura adopta una disposición circular y forma el esfínter interno en el origen de la uretra prostática. Debajo del *verumontanum* se encuentra el esfínter externo formado por músculo estriado. Esta estructura está inervada por el sistema nervioso central (control voluntario), mientras que el resto de la musculatura lisa vesical recibe fibras nerviosas autónomas (simpáticas y parasimpáticas) (fig. 38-23). La acción parasimpática tiende a evacuar la vejiga (contracción del detrusor y relajación del esfínter liso), mientras que el simpático tiene el efecto opuesto.

El reflejo de la micción. El estudio del reflejo de la micción puede realizarse mediante una prueba cistométrica que permite simular el juego de presiones que se desarrollan en la vejiga a medida que ésta se distiende (fig. 38-24).

Si se llena progresivamente la vejiga con volúmenes de 50 en 50 ml, se puede observar que la presión aumenta bruscamente y luego tiende a descender. Este fenómeno es característico de las vísceras huecas y se debe a una plasticidad que les permite relajarse ante el aumento de tensión. La primera sensación de deseo de orinar aparece a los 150-

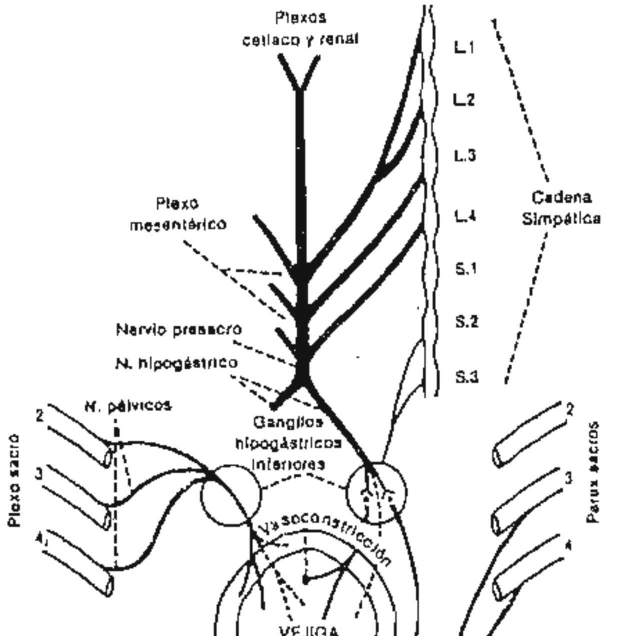


Fig. 38-23. Representación esquemática de la inervación aferente y eferente de la vejiga urinaria y de sus esfínteres. (Según McLellan, F. C.: The Neurogenic Bladder. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1937.)

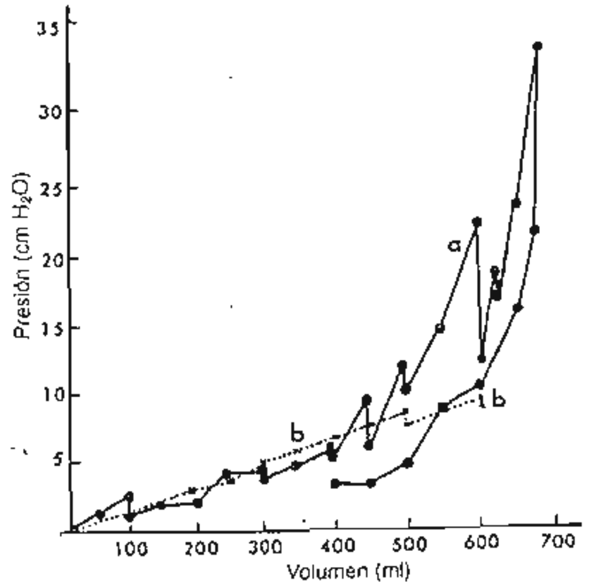


Fig. 38-24. Con *línea llena* se ilustra el registro de las variaciones de presión intravesical determinadas por inyecciones repetidas de 50 ml de líquido. Después de cada inyección, breve pausa; las caídas verticales de presión indican la adaptación postural durante esos intervalos. Con *línea punteada*, el mismo experimento después de haber sometido la vejiga a una distensión prolongada. (De Denny-Brown, D. y Robertson, E. G. Brain 56:149 y 397, 1933.)

200 ml; la presión aumenta pero luego desciende, aunque queda ligeramente elevada por sobre el nivel precedente. Al llegar a los 300 a 400 ml aparece un deseo imperioso de orinar. A los 600 a 800 ml las contracciones son violentas y dolorosas. Cuando la presión llega a los 100 cm H_2O, la resistencia del esfínter estriado es vencida. La presión basal de la vejiga es de 6 a 10 cm H_2O y durante la micción se eleva a unos 60 cm en el varón y a 20 en la mujer.

El fenómeno de plasticidad de la vejiga es facilitado por la acción de reflejos simpáticos que relajan el detrusor, mientras que a medida que la vejiga se llena aumenta el tono del esfínter estriado.

El mecanismo inicial de la micción no está definitivamente aclarado. El sujeto, ante el deseo de orinar, relaja su esfínter estriado y puede facilitar la primera emisión de orina aumentando la presión intraabdominal. Los estímulos aferentes de la pared vesical activan el parasimpático e inhiben el simpático. Cuando la orina pasa por la uretra desencadena una serie de reflejos que aumentan la estimulación parasimpática hasta que la vejiga se vacía por completo (mecanismo de retroalimentación positiva). En el varón, la evacuación completa de la uretra es facilitada por la contracción de los músculos bulbocavernosos, mientras que en la mujer la uretra se vacía espontáneamente por acción de la gravedad.

Centros corticales y subcorticales. La actividad coordinada de los mecanismos reflejos y voluntarios que se han descrito está bajo el control de un centro subcortical localizado en el ángulo pontocerebeloso. La lesión de este centro desacopla la relajación del esfínter estriado con la contracción del músculo detrusor. Los centros corticales motores y sensitivos estimulan o inhiben los centros medulares. Esta acción es compleja y explicaría, por ejemplo, el control de la micción durante el sueño. Su perturbación originaría la *enuresis* (incontinencia urinaria nocturna).

BIBLIOGRAFIA

Alvestrand, A. and Bergstrom, J.: Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone: deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. Lancet 1 (8370):195, 1984.

Aronson, P. S. and Giebisch, G.: Mechanisms of chloride transport in the proximal tubule. Am. J. Physiol. 273:F179, 1997.

Atlas, S. R. and Laragh J. H.: Atrial natriuretic peptide: a new factor in hormonal control of blood pressure and electrolyte homeostasis. Ann. Rev. Med. 37:397, 1986.

Barajas, L. and Powers, K.: The structure of the juxtaglomerular apparatus (JGA) and the control of renin secretion: an update. J. Hypertension 2 (suppl. 1):3, 1984.

Beck, F.; Dörge, A.; Rick, R. and Thurau, K.: Intra- and extracellular element concentrations of rat renal papilla in antidiuresis. Kidney Int. 25:397, 1984.

Beck, F.; Dörge, A. and Thurau, K.: Cellular osmoregulation in the renal papilla. Klin. Wochenschr. 66:843, 1988.

Berry, C. R. and Rector, F. C. Jr.: Active and pasive sodium transport in the proximal tubule. Mineral Electrolyte Metab. 4:149, 1980

Bichet, D. G.: Vasopressin receptors in health and disease. Kidney Int. 49:1706, 1996.

Bulger, R. E. and Dobyan, D. C.: Recent advances in renal morphology. Ann. Rev. Physiol. 44:147, 1982.

Bumpus, F. M.; Catt, J. K.; Chiu, A. T.; DeGasparo, M.; Goodfriend, Th.; Husain, A.; Peach, M. J.; Taylor, D. G. Jr. and Timmermans, B. M. W. M.: Nomenclature for angiotensin receptors. Hypertension 17:720, 1991.

Bumpus, F. M. and Khosla, M. C.: Angiotensin analogs as determinants of the physiologic role of angiotensin and its metabolites. In Genest, J.; Koiw, E. and Kuchel, O. (eds.): Hypertension. McGraw-Hill, New York, 1977.

Burg, M. B. and Orloff, J.: Perfusion of isolated renal tubules. In Orloff, J. and Berliner, R. M. (eds.): Handbook of Physiology: Renal Physiology. American Physiological Society, Washington, 1973.

Carmines, P. K.; Bell, P. D.; Roman, R. J.; Work, J. and Navar, L. G.: Prostaglandins in the sodium excretory response to altered renal arterial pressure in dogs. Am. J. Physiol. 248:F8, 1985.

Chevalier, J.; Bourget, J. and Hugon, J. S.: Membrane associated particles: distribution in frog urinary bladder epithelium at rest and after oxytocin treatment. Cell. Tissue Res. 152:129, 1974.

Coviello, A.: Adelantos en fisiología renal. En Coviello, A. y Ahumada, J. J. (eds.). CTM Servicios Bibliográficos, Buenos Aires, 1984.

Davidson, E. W. and Dunn, M. J.: Pathogenesis of the hepatorenal syndrome. Ann. Rev. Med. 38:361, 1987.

De Bold, A. J.; Borenstein, H. B.; Veress, A. T. and Sonnenberg, H.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci. 28:89, 1981.

Ferrario, C. M.; Chappell, M. C.; Tallant, E. A.; Brosnihan K. B. and Diz, D. I.: Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). Hypertension 30 (part 2):535, 1997.

Garcia, N. H.; Stoos, B. A.; Carretero, O. A and Garvin, J. L.: Mechanism of the nitric oxide-induced blockade of collecting duct water permeability. Hypertension 27 (part 2):679, 1996.

Guyton, A. C.; Coleman, T. G.; Cowley, A. W. Jr.; Manning, R. D. Jr. and Norman, R. A. Jr.: Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am. J. Med. 52:584, 1972.

Harris, P. J. and Navar, L. G.: Editorial review. Tubular transport responses to angiotensin. Am. J. Physiol. 248:F621, 1985.

Hall, J. E. and Brands, M. W.: Intrarenal and circulating angiotensin II and renal function. In Robertson, J. I. S. and Nicholls, M. G. (eds.): The Renin-Angiotensin System. Gower Medical Publishing, London-New York, 1993, p. 26.1.

Haynes, W. G.; Hand, M. F.; Dockrell, M. E. C.; Eadington, D. W.; Lee, M. R.; Hussein, Z.; Benjamin, N. and Webb, D. J.: Physiological role of nitric oxide in regulation of renal function in humans. Am. J. Physiol. 272:F364, 1997.

Ichikawa, I. and Harris, R. C.: Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. Kidney Int. 40:583, 1991.

39

Agua, electrólitos y equilibrio ácido-base

16

Norberto C. González, Oscar A. Gende y Horacio E. Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

COMPARTIMIENTOS ACUOSOS DEL ORGANISMO

Volúmenes de distribución. El volumen de los compartimientos líquidos se puede estimar determinando la distribución de sustancias indicadoras inyectadas en el organismo. Cuando una sustancia se introduce en un volumen determinado de líquido, la concentración que alcanza dicha sustancia una vez que se ha distribuido uniformemente en el líquido depende de la cantidad de sustancia inyectada y del volumen en el cual ésta se distribuye:

$$\text{Concentración} = \frac{\text{Cantidad inyectada}}{\text{Volumen de distribución}} \qquad (1)$$

El volumen de distribución entonces es:

$$\text{Volumen} = \frac{\text{Cantidad inyectada}}{\text{Concentración}} \qquad (2)$$

El volumen de distribución depende de las características de la sustancia inyectada. Las sustancias que atraviesan la pared capilar lentamente, por ejemplo, la albúmina o el azul de Evans (que se fija a las proteínas plasmáticas), se utilizan para determinar el volumen de plasma. Otros trazadores que atraviesan fácilmente la pared capilar, pero que no penetran en las células, son usados para medir el volumen del líquido extracelular. El volumen de distribución de iones de tamaño pequeño, como el SO_4^{2-}, Cl^-, Na^+, o de ciertos polisacáridos no metabolizables, tales como la inulina o la rafinosa, es utilizado para estimar el volumen del líquido extracelular. Sustancias como el agua deuterada (D_2O), el agua tritiada o la antipirina atraviesan fácilmente las membranas celulares y permiten medir el contenido total de agua del organismo. En muchos casos, los indicadores utilizados son radiactivos, lo que facilita su detección y cuantificación.

La figura 39-1 es una representación esquemática de la determinación simultánea del volumen de distribución de tres indicadores distintos en una persona de 70 kg de peso.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

EB	Exceso de bases
GAP	Grieta (brecha) aniónica plasmática
LEC	Líquido extracelular
pH	Logaritmo negativo de la concentración de H^+
pK	Logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido

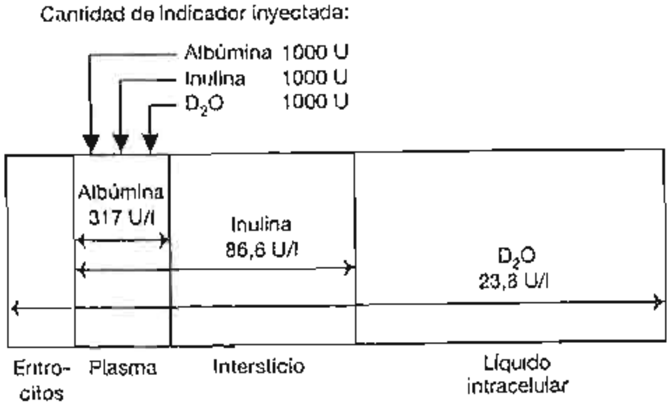
Mediante la ecuación (2) podemos calcular el volumen de plasma (volumen de distribución de albúmina), de líquido extracelular (volumen de distribución de inulina) y de agua total (volumen de distribución de D_2O). Con estos datos, y conociendo el hematócrito, podemos calcular además los siguientes volúmenes:

$$\begin{matrix}\text{Volumen de sangre} \\ \text{(volemia)}\end{matrix} = \frac{\text{Volumen de plasma}}{1 - \text{Ht}} \qquad (3)$$

donde Ht es el valor del hematócrito expresado como fracción volumétrica.

$$\begin{matrix}\text{Volumen} \\ \text{de líquido} \\ \text{intersticial}\end{matrix} = \begin{matrix}\text{Volumen} \\ \text{de líquido} \\ \text{extracelular}\end{matrix} - \begin{matrix}\text{Volumen} \\ \text{de} \\ \text{plasma}\end{matrix} \qquad (4)$$

$$\begin{matrix}\text{Volumen} \\ \text{de líquido} \\ \text{intracelular}\end{matrix} = \begin{matrix}\text{Volumen} \\ \text{de} \\ \text{agua total}\end{matrix} - \begin{matrix}\text{Volumen} \\ \text{de líquido} \\ \text{extracelular}\end{matrix} \qquad (5)$$



Volúmenes medidos

			Litros	% del peso
Plasma	1000/317	=	3,15	4,5
Líquido extracelular	1000/6,6	=	11,55	16,5
Agua total	1000/23,8	=	42	60

Volúmenes calculados

Sangre	3,15/0,55	=	5,72	8,2
Líquido intersticial	11,55 – 3,15	=	8,40	12
Líquido intracelular	42 – 11,55	=	30,45	43,5

Fig. 39-1. Volúmenes de distribución. Determinación de los volúmenes de distribución de albúmina, inulina y óxido de deuterio (D_2O) para estimar el volumen de plasma, de líquido extracelular y de agua corporal total, respectivamente. La cantidad de indicador se expresa en unidades arbitrarias (*U*).

①

Tabla 39-1. Distribución del agua en los compartimientos corporales

Compartimiento	*Volumen (litros)*	*% LEC*	*% Agua total*	*% Peso total (70 kg)*
Agua corporal total	42		100%	60%
Intracelular	28		66% (2/3)	40%
Extracelular	14	100%	33% (1/3)	20%
Intercambio lento*	2			3%
Intersticio	9	75% (3/4)		13%
Plasma	3	25% (1/4)		4%
Volemia = volumen de plasma / (1 – Ht)	5			7%

* Los compartimientos de intercambio lento incluyen el líquido transcelular, el agua del tejido conectivo y la del hueso.

Cuando un indicador es inyectado en el organismo por vía intravenosa, su concentración plasmática no permanece constante. Después de un período inicial en el cual el indicador se mezcla en el compartimiento, la concentración disminuye en forma continua debido a que el indicador desaparece del compartimiento. La velocidad de eliminación varía de acuerdo con el indicador considerado. La albúmina, por ejemplo, atraviesa la pared capilar lentamente. Los indicadores del líquido extracelular y del agua total son excretados rápidamente por el riñón. Para corregir este cambio de la concentración se obtienen tres o cuatro muestras de sangre separadas por intervalos de 15 a 20 minutos. Cuando el logaritmo de la concentración plasmática del indicador se representa gráficamente en función del tiempo transcurrido desde su inyección, se obtiene una línea recta que permite conocer, por extrapolación, la concentración del indicador a tiempo cero. Esta es la concentración que el indicador hubiera alcanzado si se hubiese distribuido a través del compartimiento de manera uniforme e instantánea en el momento en que fue inyectado.

Es importante reconocer que no existe un indicador ideal. Por ejemplo, los iones usados para medir el espacio extracelular atraviesan en mayor o menor medida las membranas celulares y tienden a sobredimensionar el volumen de líquido extracelular. La rapidez con que penetran en el tejido conectivo denso varía de un indicador a otro, pero ninguno de los indicadores extracelulares entra en el hueso. En virtud de tales limitaciones, estas determinaciones simplemente proveen una estimación del volumen de las dimensiones de un determinado compartimiento. La comparación de los resultados obtenidos con un indicador determinado, ya sea en varios pacientes o en distintos momentos de la evolución clínica de un mismo paciente, puede ser de utilidad médica.

Distribución del agua. El agua es el componente más abundante del organismo. Constituye aproximadamente el 60% del peso corporal. Debido a que el tejido adiposo contiene sólo 10% de agua y entre distintos individuos hay gran diferencia en la cantidad de tejido adiposo, la proporción del peso corporal representada por el agua puede variar desde el 75% en individuos muy delgados hasta el 45% en personas muy obesas. La distinta cantidad de tejido adiposo en los dos sexos hace que la proporción de agua sea mayor en varones que en mujeres.

La figura 39-2 muestra la variación en la cantidad de agua corporal total en función de la edad. El cambio que tiene lugar en el primer año de vida se debe a que, durante ese período, las células, que contienen aproximadamente 20% de materia sólida, crecen más rápidamente que el compartimiento extracelular, que contiene mucho menos materia sólida.

El agua del organismo se encuentra distribuida en dos compartimientos (tabla 39-1): uno contiene el líquido intracelular (dos tercios del agua corporal total) y el otro el líquido extracelular (LEC) (un tercio del agua corporal total). Este último compartimiento, a su vez, puede dividirse en varios subcompartimientos que contienen el plasma (una cuar-

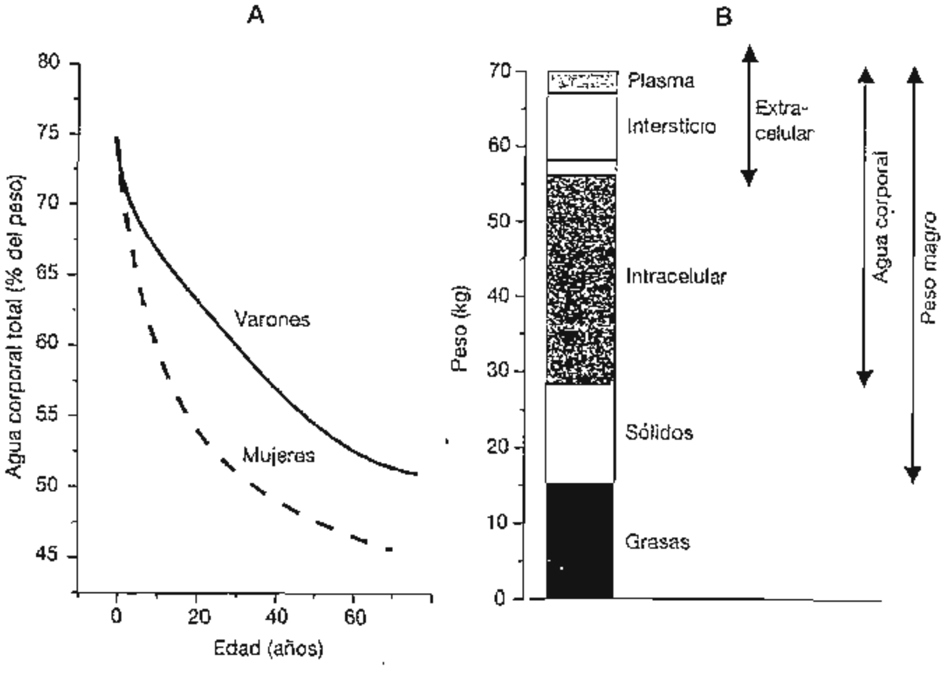


Fig. 39-2. *A.* Variación del agua corporal con la edad. El agua corporal total se ha representado como porcentaje del peso corporal a distintas edades en varones (*línea llena*) y en mujeres (*línea punteada*). *B.* Distribución del agua en los distintos compartimientos corporales. Se incluye el contenido de sólidos y grasas en un joven delgado. Hay gran variación individual en el contenido de grasas, pero la proporción de agua en el peso magro es bastante constante.

Tabla 39-2. Contenido de electrólitos de los líquidos orgánicos

	Plasma (mEq/l)	*Plasma (mEq/l H_2O)*	*Líquido intersticial (mEq/l H_2O)*	*Líquido intracelular (mEq/l H_2O)*
Na^+	142	153	145	10
K^+	4	4,3	4,1	159
Ca^{2+}	2,5	2,7	2,4	< 1
Mg^{2+}	1	1,1	1	40
Total	149,5	161,1	152,5	209
Cl^-	104	112	117	3
HCO_3^-	24	26	27	7
Proteínas	14	15	< 0,1	45
Otros	7,5	8,1	8,5	154
Total	149,5	161,1	152,5	209

ta parte del LEC) y el líquido intersticial (tres cuartas partes del LEC). Dentro del LEC también incluimos la linfa, el agua del cartílago y la de cristalización en el hueso. Además existe un compartimiento transcelular, separado del resto del LEC por una estructura de tejido epitelial. El compartimiento transcelular comprende los líquidos pleural y pericárdico, la bilis, el líquido del tracto gastrointestinal, el líquido cefalorraquídeo y el líquido sinovial. Aunque el volumen del compartimiento transcelular constituye menos del 2% del peso corporal en individuos sanos, este porcentaje puede aumentar en circunstancias patológicas, como en la ascitis (acumulación de líquido en la cavidad peritoneal), la pericarditis (acumulación de líquido en el pericardio), etcétera.

Composición del plasma y del líquido intersticial. La tabla 39-2 muestra la concentración plasmática de iones expresada por litro de plasma así como por litro de agua plasmática. Esta última forma permite comparar la composición del plasma con la de los líquidos intersticial e intracelular, como están representadas en la figura 39-3. El plasma contiene aproximadamente 7% de materia sólida y 93% de agua.

El catión principal del plasma es el Na^+, y en mucho menor concentración se hallan el K^+, el Ca^{2+} y el Mg^{2+}. Los aniones de mayor concentración son el Cl^- y el HCO_3^-. Tanto en el plasma como en los demás líquidos del organismo se cumple la ley de la electroneutralidad: la concentración total de aniones iguala a la de cationes.

El líquido intersticial tiene una composición muy similar a la del plasma; la mayor diferencia radica en que la concentración de proteínas del plasma es mucho mayor que la del líquido intersticial, ya que el endotelio capilar es muy poco permeable a ellas.

Por otra parte, aunque la pared capilar tiene una permeabilidad muy alta para los iones de menor peso molecular, y éstos difunden fácilmente entre el plasma y el intersticio, sus concentraciones plasmáticas no son exactamente iguales a las observadas en el líquido intersticial. Esto se debe a que la distribución de los iones difusibles es influida por la presencia, en un lado de la membrana, de una mayor concentración de iones no difusibles, las proteínas plasmáticas.

Si comparamos la figura 39-3 con las concentraciones de iones en el plasma y en el líquido intersticial representadas en la tabla 39-2, podemos observar que:

1. La concentración total de iones difusibles es diferente en los dos compartimientos. La concentración total de cationes difusibles es mayor en el plasma (161,1 mEq/l de agua) que en el líquido intersticial (152,5 mEq/l de agua). La concentración total de aniones difusibles, es decir, excluyendo las proteínas, es mayor en el intersticio (152,5 mEq/l) que en el plasma (161,1 – 15 = 146,1 mEq/l de agua).

2. La suma total de cargas eléctricas es mayor en el sitio que contiene el ion no difusible; la suma total de aniones más cationes en el plasma es de 322,2 mEq/l, mientras que en el intersticio es de 305 mEq/l.

3. A pesar de la diferencia en la concentración de iones individuales y en la carga total entre los dos compartimientos, la ley de la electroneutralidad se cumple, ya que la concentración de aniones iguala a la de cationes en cada uno de los compartimientos.

Composición del líquido intracelular. En la tabla 39-2 se presenta la composición iónica del líquido intracelular del músculo esquelético. Aunque hay cierta variación de un tejido a otro, existen algunas características comunes a la mayoría de los líquidos intracelulares: el catión que se encuentra en mayor abundancia es el K^+; los aniones predominantes son los fosfatos orgánicos y las proteínas. Las concentraciones de Na^+, Cl^- y HCO_3^- son mucho menores que las del líquido extracelular.

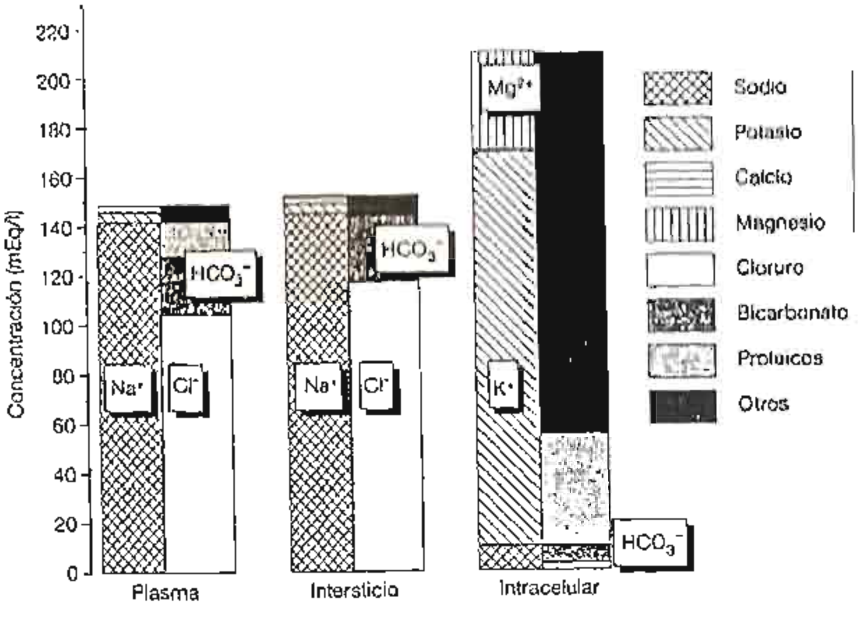


Fig. 39-3. Composición electrolítica de los líquidos del organismo. En este diagrama las barras apareadas representan la suma de las concentraciones de los cationes y los aniones en el plasma, el intersticio y el compartimiento intracelular. Se grafican las concentraciones en miliequivalentes para demostrar la electroneutralidad dentro de cada compartimiento.

Varios mecanismos dan lugar a la diferencia de composición entre el líquido intracelular y el extracelular. El factor más importante es la presencia de mecanismos de transporte en la membrana celular. Estos mecanismos transportan iones a través de las membranas celulares en contra de sus gradientes electroquímicos. El mejor ejemplo es la Na^+,K^+-ATPasa, que se encuentra en la gran mayoría de las membranas celulares y es la bomba que determina la salida de Na^+ de la célula y el transporte de K^+ en la dirección opuesta. La presencia de una mayor concentración de proteínas en el interior de la célula origina un efecto Gibbs-Donnan entre el líquido intracelular y el intersticio. Como consecuencia, la concentración total de los cationes difusibles es mayor en el líquido intracelular que en el extracelular.

Aunque el interior de la célula es eléctricamente negativo con respecto al exterior, esta diferencia de potencial es creada por diferencias de concentración entre aniones y cationes que son extremadamente pequeñas con respecto al número total presente en ambos compartimientos.

EQUILIBRIO OSMOTICO ENTRE COMPARTIMIENTOS

La concentración de partículas en un líquido determina su osmolaridad. Los principales osmolitos extracelulares son el Na^+ y los aniones que lo acompañan: Cl^- y HCO_3^-. Los osmolitos intracelulares son el K^+ y los ésteres orgánicos de fosfato (ATP, fosfolípidos y fosfato de creatina).

La osmolaridad efectiva (o tonicidad) en un compartimiento depende de los osmolitos restringidos a ese compartimiento: las sustancias que atraviesan las membranas celulares, como la urea, son osmolitos inefectivos y no contribuyen a la redistribución de agua en el organismo. Algunas células pueden sintetizar, tomar o expulsar osmolitos orgánicos (inositol, betaína o glutamina) para adaptarse a cambios de osmolaridad y preservar su volumen. Este mecanismo es importante en el cerebro.

La osmolaridad del plasma puede estimarse como el doble de los mmol/l de sodio, suponiendo que este catión está acompañado por un número igual de aniones monovalentes, y sumando 10 mOsm/l por la contribución de sustancias osmóticamente activas no iónicas (urea, glucosa, etc.):

$$\text{Osmolaridad plasmática} \cong 2 \times [Na^+]_p + 10 = \\ = 2\ \text{mOsm/mmol} \times 145\ \text{mmol/l} + 10\ \text{mOsm/l} = 300\ \text{mOsm/l} \tag{6}$$

Esta correlación entre osmolaridad y concentración plasmática de sodio puede alterarse por el aumento de la glucemia, como ocurre en la diabetes.

Como el balance de agua y de sodio son regulados independientemente, los cambios de $[Na^+]_p$ reflejan cambios en la homeostasis del agua, mientras que los cambios en el contenido total de sodio representan contracciones o expansiones del volumen extracelular e implican un balance anormal de sodio. Es importante distinguir las alteraciones en la osmorregulación de los trastornos en el control del volumen extracelular (estados edematosos o hipovolémicos).

Como el agua atraviesa fácilmente las membranas que limitan los diferentes compartimientos líquidos, un cambio en la osmolaridad de uno de ellos produce una rápida redistribución de agua de un compartimiento a otro. Esto permite la equilibración de la osmolaridad de los líquidos contenidos en todos los compartimientos. Los cambios de la osmolaridad y del volumen de los líquidos del organismo pueden deberse a modificaciones en la ingestión de agua y/o de sales, infusión de soluciones, pérdida de líquidos por sudor o diuresis excesiva, diarrea o vómitos. La dirección y la magnitud de las alteraciones del volumen y de la osmolaridad dependen del mecanismo de producción.

Alteraciones del volumen y de la osmolaridad

Vamos a hacer algunos cálculos numéricos que, aun cuando representan una sobresimplificación de la situación clínica real, dan idea de la dirección y magnitud de los cambios de osmolaridad y de volumen extracelular que ocurren en ciertas situaciones patológicas.

Deshidratación. En un individuo de 70 kg, el 60% de su peso está constituido por agua (42 litros). Las dos terceras partes de este volumen (28 litros) son intracelulares y el tercio restante (14 litros) es extracelular. Inicialmente los dos compartimientos tienen la misma osmolaridad, supongamos 300 mOsm/l. La cantidad de soluto osmóticamente activo será (fig. 39-4, *A*):

Soluto intracelular = 28 l × 300 mOsm/l = 8.400 mOsm
Soluto extracelular = 14 l × 300 mOsm/l = 4.200 mOsm
Soluto total = 12.600 mOsm

Si la persona sufre una deshidratación severa y pierde 3 litros de agua sin electrólitos por los pulmones y la piel, el volumen extracelular se reducirá a 11 litros. En este hipotético estado la osmolaridad extracelular será (fig. 39-4, *B*):

$$\text{Osmolaridad extracelular} = 4.200\ \text{mOsm}/11\ \text{l} = 382\ \text{mOsm/l}$$

La diferencia osmótica hará que el agua fluya del compartimiento intracelular al extracelular, lo que determinará que ambos compartimientos se contraigan (fig. 39-4, *C*). La hipernatremia extracelular es una indicación de la depleción acuosa. Como el agua está distribuida en una relación 2:1 (un tercio extracelular, dos tercios intracelular), la pérdida de agua libre de solutos genera una reducción del volumen intracelular doble que la del extracelular.

Sobrecarga de agua. Una situación inversa se observa cuando se ingiere un exceso de agua pura: la osmolaridad total bajará y el exceso de agua se repartirá en los compartimientos intracelular y extracelular en forma proporcional al volumen inicial de cada uno de ellos (fig. 39-4, *D*).

Supongamos ahora que la situación inicial se modifica por el agregado de 3 l de agua pura. Esta podría ser la condición creada por la ingestión excesiva de líquido. El exceso de agua absorbida disminuye la osmolaridad del líquido extracelular, lo cual origina un flujo osmótico de agua hacia el interior de la célula. En estas circunstancias el nuevo volumen de agua total es:

$$\text{Volumen total de agua} = 42\ \text{l} + 3\ \text{l} = 45\ \text{l}$$

Como se ha agregado solamente agua, la misma cantidad total de soluto está contenida en un volumen mayor de agua, de manera que la osmolaridad ha disminuido. La nueva osmolaridad final será:

$$\text{Osmolaridad final} = \frac{12.600\ \text{mOsm}}{45\ \text{l}} = 280\ \text{mOsm/l}$$

Asimismo, los nuevos volúmenes de líquido extracelular e intracelular se pueden calcular así:

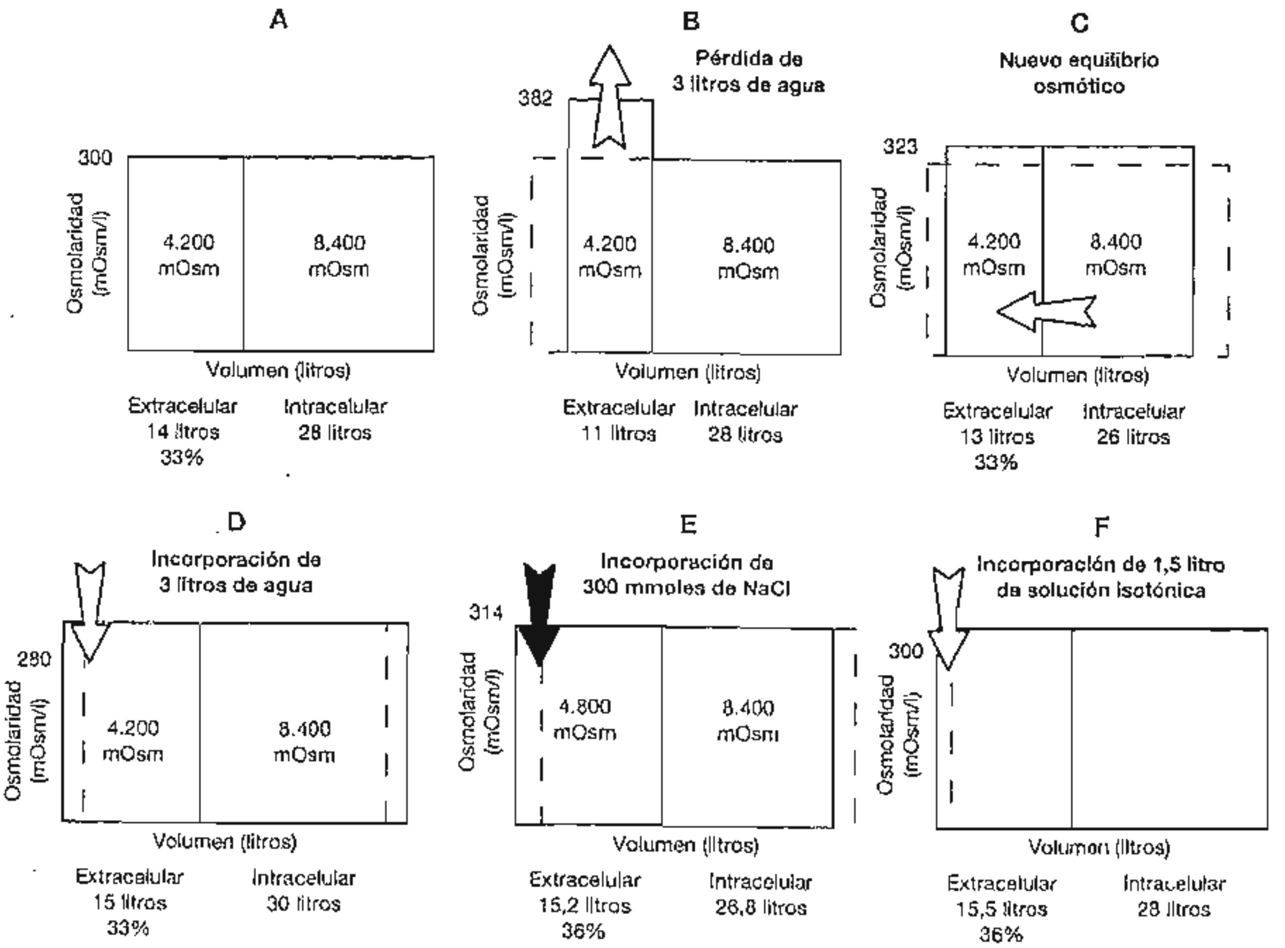

A
300
Osmolaridad (mOsm/l)
4.200 mOsm
8.400 mOsm
Volumen (litros)
Extracelular 14 litros 33%
Intracelular 28 litros
B
Pérdida de 3 litros de agua
382
Osmolaridad (mOsm/l)
4.200 mOsm
8.400 mOsm
Volumen (litros)
Extracelular 11 litros
Intracelular 28 litros
C
Nuevo equilibrio osmótico
323
Osmolaridad (mOsm/l)
4.200 mOsm
8.400 mOsm
Volumen (litros)
Extracelular 13 litros 33%
Intracelular 26 litros
D
Incorporación de 3 litros de agua
280
Osmolaridad (mOsm/l)
4.200 mOsm
8.400 mOsm
Volumen (litros)
Extracelular 15 litros 33%
Intracelular 30 litros
E
Incorporación de 300 mmoles de NaCl
314
Osmolaridad (mOsm/l)
4.800 mOsm
8.400 mOsm
Volumen (litros)
Extracelular 15,2 litros 36%
Intracelular 26,8 litros
F
Incorporación de 1,5 litro de solución isotónica
300
Osmolaridad (mOsm/l)
Volumen (litros)
Extracelular 15,5 litros 36%
Intracelular 28 litros

Fig. 39-4. Equilibrio osmótico entre el compartimiento intracelular y el extracelular. Cada compartimiento se representa como un rectángulo cuya base es el volumen y la altura la concentración osmótica. El área encerrada es el producto de estos dos factores, es decir, el número de osmoles. La situación inicial normal (*A*) se reproduce en línea punteada en los demás paneles. *B*. En un primer momento, la deshidratación contrae el compartimiento extracelular. *C*. Al alcanzar el equilibrio osmótico, el compartimiento intracelular también se ha contraído. Nuevamente el extracelular contiene un tercio del agua total. *D*. La incorporación de agua diluye proporcionalmente ambos compartimientos. *E*. Una carga salina expande el compartimiento extracelular a expensas del intracelular. *F*. La infusión de soluciones isotónicas expande el compartimiento extracelular exclusivamente.

$$\text{Volumen intracelular} = \frac{8.400 \text{ mOsm}}{280 \text{ mOsm/l}} = 30 \text{ l}$$

$$\text{Volumen extracelular} = \frac{4.200 \text{ mOsm}}{280 \text{ mOsm/l}} = 15 \text{ l}$$

Debe notarse que el 33% del agua total se mantiene en el compartimiento extracelular, y que el volumen intracelular continúa siendo el 66% del agua total. Es decir, el exceso de agua se ha distribuido entre ambos compartimientos en forma proporcional al volumen inicial de cada uno de ellos.

Sobrecarga salina. Supongamos que el individuo incorpora 300 mmoles de NaCl sin agua. Como las membranas celulares poseen mecanismos de transporte activo de Na^+ que las hacen virtualmente impermeables al NaCl, prácticamente todo el NaCl agregado permanece en el líquido extracelular. Por ende, la concentración extracelular de NaCl aumenta y la osmolaridad se eleva y, como consecuencia, se produce un flujo osmótico de agua desde el compartimiento intracelular hacia el extracelular. Esta salida de agua continúa hasta que la osmolaridad sea igual en ambos compartimientos. El compartimiento extracelular aumentará su osmolaridad y tomará agua del compartimiento intracelular hasta que se equilibren las osmolaridades en ambos. En el estado de equilibrio la situación será:

Soluto total = 12.600 mOsm + 600 mOsm = 13.200 mOsm
Osmolaridad final = 13.200 mOsm/42 l = 314 mOsm/l

Como el sodio permanece en el compartimiento extracelular:

Soluto extracelular = 4.200 mOsm + 600 mOsm = 4.800 mOsm
Volumen extracelular = 4.800 mOsm/314 mOsm/l = 15,2 l
Volumen intracelular = 42 l – 15,2 l = 26,8 l

Vemos que la sobrecarga salina ha expandido el compartimiento extracelular a expensas del intracelular (fig. 39-4, *E*). En la hipernatremia crónica, las células nerviosas sintetizan o captan osmolitos orgánicos para preservar su volumen y disminuir los síntomas neurológicos.

Expansión isotónica. La inyección endovenosa de solución salina fisiológica (150 mmol/l de NaCl) produce expansión del compartimiento extracelular. Si suponemos que se incorpora 1,5 l, el extracelular contendrá 15,5 l de agua sin que se modifique el volumen intracelular (fig. 39-4, *F*). El líquido extracelular representará 36% (en lugar del 33% inicial) del agua corporal total. La infusión de una solución isotónica de NaCl tiene poco valor como expansor del volumen plasmático, ya que la dilución de las proteínas plasmáticas disminuye su presión coloidosmótica y el agua escapa del plasma al intersticio celular.

Los ejemplos anteriores describen los cambios de la osmolaridad y del volumen líquido que ocurrirían en ausencia de mecanismos compensatorios. Cuando se producen intervenciones como las descritas, el organismo pone en juego una serie de mecanismos homeostáticos que incluyen, entre otros, cambios en la excreción renal de agua y sales y modificaciones en la ingestión de líquidos, que impiden que las variaciones de osmolaridad y de volumen sean muy extremas. Sin embargo, tanto los mecanismos de producción como la dirección en que se producen los cambios ilustrados en los ejemplos son representativos de las alteraciones que ocurrirían cuando las mismas intervenciones son provocadas en un ser humano.

Regulación del volumen y de la osmolaridad

En individuos sanos, tanto el volumen como la osmolaridad de los diferentes compartimientos líquidos se mantienen prácticamente constantes a pesar de que puedan producirse cambios apreciables en la ingestión y/o eliminación de agua y sales. La constancia de la osmolaridad y del volumen líquido se debe a que tanto la ingestión como la excreción de agua y sales son controladas en forma muy estricta por una serie de mecanismos homeostáticos.

La cantidad de agua perdida diariamente por un adulto sano es de aproximadamente 2,5 l. De éstos, 1,4 l es eliminado con la orina, 0,2 l con las heces y el resto con el sudor y por la evaporación de agua, ya sea a nivel de la piel (perspiración insensible) o del aparato respiratorio. El volumen de agua perdido es equilibrado por el ingreso de un volumen igual de agua proveniente de diversas fuentes. De éstas, la más importante es la ingestión diaria de aproximadamente 1,5 l de agua. Fuentes adicionales incluyen el agua contenida en los alimentos sólidos (0,75 l/día) y el agua producida como resultado de la oxidación de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas (0,25 l/día). En condiciones normales, el volumen total de agua ingerido y producido iguala al volumen excretado por día y, por consiguiente, el balance neto es cero.

De todos los mecanismos mencionados, los que están sujetos al control más estricto son la cantidad de agua bebida diariamente y la excreción de agua en la orina. La cantidad de agua bebida es controlada por la sensación subjetiva de sed, mientras que la excreción renal de agua es controlada por los cambios en el nivel plasmático de hormona antidiurética (ADH). Esta es producida por el hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis, de donde es segregada de acuerdo con las condiciones del medio interno. Un aumento de la concentración plasmática de ADH provoca aumento de la reabsorción renal de agua y, por consiguiente, disminución de la excreción de agua en la orina (véase cap. 38).

Tanto la sensación de sed como la secreción de ADH por la neurohipófisis son controladas por dos clases de receptores: aquellos sensibles a los cambios de osmolaridad (osmorreceptores) y aquellos sensibles a los cambios del volumen plasmático. Los osmorreceptores están ubicados en el hipotálamo; un incremento de la osmolaridad del líquido extracelular aumenta la descarga de estos receptores, la cual, a su vez, origina un aumento de la sensación de sed y de la secreción de ADH por la neurohipófisis. Estos receptores son extremadamente sensibles; en tal sentido, se han detectado cambios de la secreción de hormona antidiurética en respuesta a modificaciones de menos del 1% en la osmolaridad del plasma.

Los receptores de volumen se localizan principalmente en la aurícula derecha, aunque también se hallan en la aurícula izquierda, en el circuito pulmonar y en las arterias sistémicas. Estos receptores probablemente sean estimulados por el estiramiento o por la compresión de las estructuras que los contienen ante los cambios del volumen plasmático. Por ejemplo, una disminución del volumen de plasma origina una disminución de la descarga de los receptores de volumen y genera, por vía refleja, un aumento de la sensación de sed y de la secreción de ADH.

Como los osmorreceptores son muy sensibles, la regulación del balance de agua en circunstancias normales está a cargo de ellos. Los receptores de volumen intervendrían ante modificaciones del balance de agua que determinan cambios del volumen plasmático superiores al 10%.

Además de la osmolaridad, otros factores pueden estimular la sed y la secreción de ADH; éstos incluyen a la angiotensina II, los agentes colinérgicos, los agentes β-adrenérgicos, la nicotina, los barbituratos y la morfina. Estímulos dolorosos también pueden aumentar la secreción de ADH y la sensación de sed. En cambio, el alcohol y los agentes α-adrenérgicos inhiben la sed y la secreción de ADH.

Un aumento excesivo de la pérdida de agua (sudoración, diarrea), una disminución de la ingestión de agua o la combinación de ambos factores pueden llevar a la deshidratación. Esta condición se caracteriza por una disminución del contenido total de agua que acarrea aumento de la osmolaridad y disminución del volumen plasmático. Tales cambios son detectados por los receptores de volumen y por los osmorreceptores, y producen un aumento de la secreción de ADH así como de la sensación de sed. El resultado es una disminución de la excreción urinaria de agua, la cual, sumada al aumento de la ingestión de agua, tiende a corregir la deshidratación. La sobrehidratación, caracterizada por aumento del contenido total de agua, disminución de la osmolaridad y aumento del volumen de plasma, tiene el efecto opuesto en los osmorreceptores y los receptores de volumen, y causa una disminución de la ingestión de agua y un aumento de la excreción de agua en la orina.

La aldosterona, al regular la cantidad de sodio corporal, interviene en el control del volumen extracelular. Su secreción es regulada por el sistema renina-angiotensina, la ACTH y el balance de sodio y potasio (véase cap. 38).

La ADH provoca la reabsorción de agua libre de compromiso osmótico y, por lo tanto, es capaz de reducir la osmolaridad. La aldosterona provoca la reabsorción de sodio, que secundariamente arrastra cierta cantidad de agua (que llamaremos agua con compromiso osmótico) hasta que el LEC se hace isosmótico con el plasma normal. Por lo tanto, no modifica la osmolaridad, pero aumenta el volumen de líquido extracelular.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE

pH extracelular

El pH extracelular ejerce una profunda influencia en las funciones celulares. Prácticamente todas las reacciones enzimáticas que tienen lugar en la célula son afectadas por el pH. Por consiguiente, anormalidades en la regulación del equilibrio ácido-base extracelular pueden producir trastornos en funciones aparentemente tan disímiles como la contractilidad de los músculos cardíaco y esquelético, el metabolismo intermedio y la conducción del impulso nervioso.

La concentración de iones H^+ en los líquidos orgánicos extracelulares ($[H^+]_e$) no sólo es extraordinariamente baja, sino que también se mantiene dentro de límites muy estrechos. Por ejemplo, la concentración de H^+ del plasma arterial es de 40×10^{-9} mol/l (40 nmol/l), es decir, casi cuatro millones de veces más baja que la concentración plasmática de Na^+. Por otra parte, la $[H^+]_e$ se mantiene normalmente entre 35 y 45 nmol/l.

Este control estricto de la concentración de H^+ se debe a la acción combinada de dos mecanismos. En primer lugar, la excreción de iones H^+ se ajusta en forma muy precisa a la producción de H^+. Los principales órganos excretores son el pulmón, que excreta H^+ en forma indirecta a través de la eliminación de CO_2, y el riñón, que excreta los iones H^+ derivados de los ácidos no volátiles.

El segundo mecanismo de regulación es el resultado de la presencia, en la sangre y demás líquidos orgánicos, de sustancias amortiguadoras. Estas contribuyen a regular la concentración de H^+ en los líquidos corporales porque "atrapan" iones H^+ cuando la concentración de H^+ del medio tiende a aumentar, y "liberan" iones H^+ cuando la concentración de H^+ del medio tiende a disminuir. Las sustancias amortiguadoras son importantes para impedir cambios abruptos en la concentración de H^+ cuando la producción o excreción de H^+ se altera súbitamente.

Los iones H^+ son producidos continuamente en el organismo por tres mecanismos. El primero es la oxidación de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, que tiene como producto final la generación de CO_2 y H_2O. La hidratación del CO_2 origina la formación de ácido carbónico (H_2CO_3), el cual, a su vez, se disocia en iones H^+ y HCO_3^-. La segunda fuente de H^+ está constituida por ácidos inorgánicos, como el ácido sulfúrico, producido por la oxidación de la cisteína y la metionina, y el ácido fosfórico, resultado de la oxidación de compuestos fosforilados. La tercera fuente de iones H^+ está constituida por los ácidos orgánicos como el acetoacético, el β-hidroxibutírico y otros que son producto del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono y las grasas. Una persona sana, en reposo, produce aproximadamente 150 moles de H^+ por día, la mayor parte derivados del CO_2. Esta cantidad puede aumentar considerablemente en condiciones como el ejercicio violento, la hipoxia o la isquemia de los tejidos y las enfermedades metabólicas.

Sistemas amortiguadores del organismo

Tanto el líquido intracelular como el extracelular contienen una concentración apreciable de sustancias amortiguadoras. Los grupos disociados de las proteínas que tienen valores de pK cercanos a 7 y los fosfatos son los principales amortiguadores intracelulares. En el líquido extracelular se encuentran las proteínas plasmáticas y una pequeña cantidad de fosfatos. La hemoglobina, aunque ubicada en los glóbulos rojos, es considerada una sustancia amortiguadora del líquido extracelular ya que es utilizada por el organismo para amortiguar cambios del pH extracelular. El sistema HCO_3^-/CO_2 se encuentra en ambos compartimientos, aunque la concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular es aproximadamente el doble que en la célula. Los dos sistemas amortiguadores que más se han estudiado son la hemoglobina y el sistema HCO_3^-/CO_2.

La hemoglobina como sustancia amortiguadora. Aunque la función más evidente de la hemoglobina es el transporte de O_2, esta sustancia también desempeña un papel fundamental en el equilibrio ácido-base. La globina contiene aminoácidos que poseen grupos ionizables que se pueden comportar como ácidos o bases débiles. Estos incluyen grupos amino, carboxilo, guanidino e imidazol. Este último es el más importante, ya que su pK es de aproximadamente 7, es decir, cercano al pH de los líquidos orgánicos. La histidina contiene un anillo imidazólico, y como existen nueve unidades de histidina en cada monómero de hemoglobina, son los grupos imidazólicos de la histidina los que contribuyen en mayor proporción al valor amortiguador de la hemoglobina. Si se construye una curva de titulación de la hemoglobina, la capacidad amortiguadora es prácticamente constante entre pH 7 y 8. Esto se debe a que los diferentes grupos ionizables tienen valores de pK que se superponen el uno al otro. A medida que la capacidad amortiguadora de un grupo disminuye, la del otro aumenta.

Una característica importante es que el estado de disociación de los grupos imidazólicos de la histidina es influido por el estado de oxigenación de la hemoglobina. Cuando la hemoglobina cede el O_2, parte del H^+ libre en la solución es atrapado por los grupos Hb^- disponibles, que tienen mayor afinidad al estar la Hb reducida, y el pH de la solución aumenta. Este fenómeno, conocido como efecto Haldane, reviste un significado funcional importante en el transporte de CO_2 por la sangre (véase cap. 34).

Diagramas basados en el sistema CO_2/HCO_3^-. Como puede verse más detalladamente en el apéndice, la ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema CO_2/HCO_3^- puede ser escrita de la siguiente forma:

$$\text{pH} = 6{,}1 + \log\left(\frac{[HCO_3^-]}{0{,}03\ P_{CO_2}}\right) \tag{7}$$

Cuando a dos de las tres variables (pH, P_{CO_2} y HCO_3^-) se les asigna un valor, la tercera queda automáticamente determinada. Si en una representación gráfica ubicamos dos de las variables en los ejes, sobre el cuadrante podemos determinar líneas en las cuales la tercera variable toma un valor constante. Comenzaremos analizando el diagrama propuesto por Davenport (fig. 39-5) que representa el pH en abscisas y la $[HCO_3^-]$ en ordenadas, incluyendo dentro del cuadrante las líneas de P_{CO_2} constante (isobaras).

En el centro del diagrama ubicamos el punto correspondiente a los valores normales en sangre arterial: pH = 7,4, $[HCO_3^-]$ = 24 mmol/l, que será cortado por la isobara de 40 mm Hg.

Titulación de soluciones amortiguadoras con CO_2. Tomemos inicialmente una solución que sólo contenga electrólitos fuertes y 24 mmol/l de bicarbonato. Si elevamos la P_{CO_2} de 40 a 80 mm Hg, nos desplazaremos de una isobara a otra y el pH cambiará de 7,4 (40 nmol/l) a 7,1 (80 nmol/l), según la reacción:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

Dado que por cada H^+ que se forma aparece un nuevo ion HCO_3^-, la $[HCO_3^-]$ variará de 24.000.000 a 24.000.040 nmol/l. Podremos despreciar esta pequeñísima variación y establecer que el punto se ha desplazado horizontalmente por la línea de isobicarbonato 24 ($[HCO_3^-]$ = 24 mmol/l).

Si en lugar de una solución con iones inorgánicos solamente tenemos el plasma separado, un cambio similar de P_{CO_2} producirá dos reacciones sucesivas:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

$$P^- + H^+ \rightarrow PH$$

donde P⁻ es la base y PH el ácido conjugado de los proteinatos plasmáticos. En suma:

$$CO_2 + H_2O + P^- \rightarrow HCO_3^- + PH$$

Es decir que se ha formado una cantidad de bicarbonato equivalente a la de bases (en este caso, proteinatos plasmáticos) titulados por el CO_2.

$$-\Delta base = \Delta[HCO_3^-] \qquad (8)$$

$$\frac{-\Delta base}{\Delta pH} = \frac{\Delta[HCO_3^-]}{\Delta pH} = -\beta i \qquad (9)$$

En el diagrama de Davenport, la pendiente de la línea que une los puntos inicial y final es la capacidad amortiguadora intrínseca de la proteína plasmática, βi (fig. 39-5).

Como las proteínas tienen muchos grupos ionizables, la βi es constante dentro del rango fisiológico. Su valor es de 0,1 $mmol.g^{-1}.pH^{-1}$, y dado que el plasma contiene 70 g/l de proteínas, la βi del plasma será de 7 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$. Como el plasma ocupa el 55% (1 − Ht) de la sangre, las proteínas plasmáticas contribuyen con unos 4 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$ a la βi de la sangre.

Si elevamos la P_{CO_2} en sangre entera separada del organismo, ocurrirá un fenómeno similar al que describimos antes, pero como la Hb de los eritrocitos contiene numerosos grupos imidazólicos, la capacidad amortiguadora será mayor. La βi de la Hb es 0,18 $mmol.g^{-1}.pH^{-1}$, y para una concentración sanguínea de 15 g/100 ml la contribución de los eritrocitos a la βi será de 27 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$. De esta forma, la βi de la sangre entera será de unos 31 (27+4) $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$.

Como la βi es mayor en el eritrocito que en el plasma, un aumento dado de la P_{CO_2} produce un cambio de $[HCO_3^-]$ mayor dentro del eritrocito que fuera de él. Para equilibrar esta diferencia, el eritrocito dispone del intercambiador aniónico AE1 (véase cap. 2).

Si en lugar de la sangre separada consideramos que un organismo entero cambia la P_{CO_2} arterial, veremos que una hora después de elevar la P_{CO_2} los cambios de pH y $[HCO_3^-]$ corresponden a una βi de 10 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$, debido a la redistribución del bicarbonato en el intersticio extracelular, que por su bajo contenido proteico tiene una βi reducida.

Se llama *curva de amortiguación normal* a la línea que vincula los cambios de bicarbonato plasmático y el pH arterial que se observan titulando el organismo entero con CO_2.

La βi intracelular es de unos 25 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$. Por lo tanto, el aumento de CO_2 provocará un aumento de $[HCO_3^-]$ mayor dentro del citoplasma que en el líquido extracelular. Cuando esta diferencia se equilibra, el aporte de HCO_3^- aumenta la βi extracelular. Luego de dos horas de exposición al CO_2, la βi aumentará a unos 20 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$ por la contribución celular al amortiguamiento del pH, atribuida principalmente al músculo esquelético. Posteriormente el bicarbonato plasmático sigue aumentando por mecanismos compensadores renales.

Titulación con H^+ a P_{CO_2} fija. Tomemos inicialmente un litro de una solución que sólo contenga electrólitos fuertes y 24 mmol/l de bicarbonato. Si agregamos un ácido que aporte 12 mmoles de H^+ y mantenemos la P_{CO_2} en 40 mm Hg, nos desplazaremos sobre la misma isobara y el pH cambiará de 7,4 (40 nmol/l) a 7,1 (80 nmol/l), según la reacción:

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Dado que por cada H^+ que se agrega desaparece un ion HCO_3^-, la $[HCO_3^-]$ variará de 24 a 12 mmol/l. Podremos inferir que ha habido una reducción de las bases (en este caso, el bicarbonato) de 12 mmol/l, con un ΔpH de 0,3 unidad; por lo tanto, la capacidad amortiguadora (que llamaremos β_{CO_2}) será:

$$\beta_{CO_2} = \frac{\Delta base}{\Delta pH} = \frac{-12 \text{ mmol/l}}{-0{,}3 \text{ unidad pH}} = 40 \text{ mmol.l}^{-1}.\text{pH}^{-1}$$

Se puede demostrar que $\beta_{CO_2} = [HCO_3^-] \times 2{,}303$ tomando un valor promedio en el intervalo examinado ($\beta_{CO_2} = (24+12)/2 \times 2{,}203 = 40$ $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$).

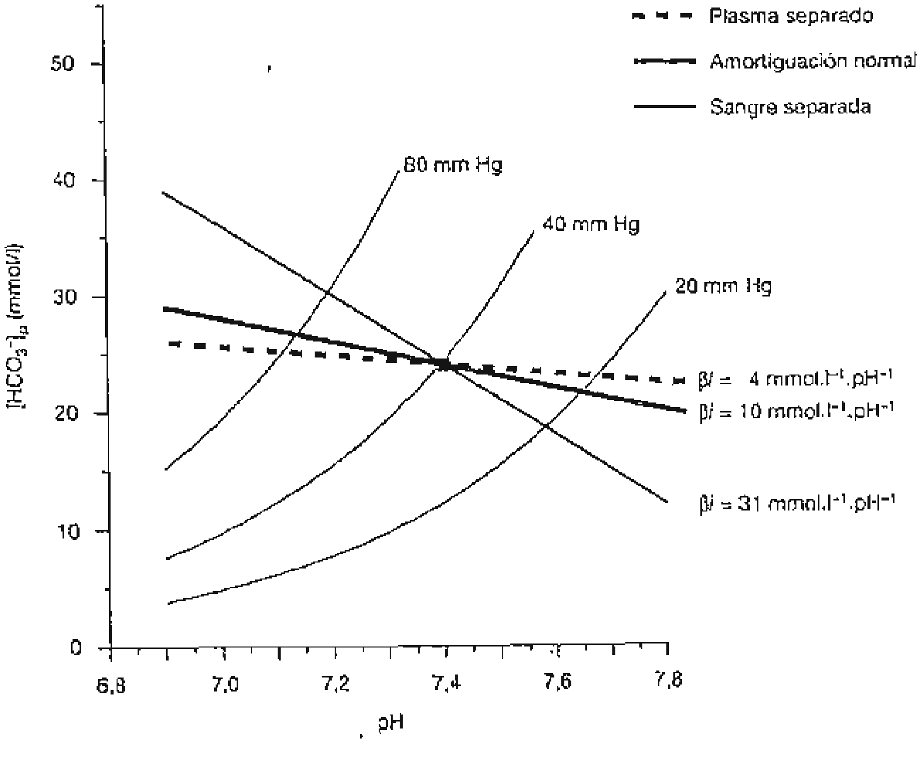


Fig. 39-5. Titulación de soluciones amortiguadoras con CO_2. El aumento de la P_{CO_2} forma H_2CO_3, que es titulado por las bases intrínsecas que forman HCO_3^-. El cociente $\Delta[HCO_3^-]/\Delta pH = -\Delta base/\Delta pH = -\beta i$ indica la capacidad amortiguadora intrínseca. Se comparan la βi de una solución de bicarbonato (≅ 0), del plasma separado (4 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$), de la sangre separada (31 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$) y del líquido extracelular *in vivo* (curva de amortiguación normal, βi ≅ 10 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$)

El punto se ha desplazado por la isobara de 40 mm Hg porque estamos trabajando en un sistema amortiguador abierto (véase fig. 39-18).

Si en lugar de una solución con iones inorgánicos solamente tenemos plasma separado, un cambio similar de H^+ producirá dos reacciones simultáneas:

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$$

$$P^- + H^+ \rightarrow PH$$

En suma:

$$P^- + HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O + PH$$

Es decir que los H^+ han sido tomados por el bicarbonato, pero la reducción es menor que en el caso anterior porque parte del H^+ ha sido tomado por las bases intrínsecas (en este caso, proteinatos plasmáticos).

Si agregamos H^+ a sangre entera separada ocurrirá un fenómeno similar al que describimos recién, pero como la Hb de los eritrocitos contiene numerosos grupos imidazólicos, la capacidad amortiguadora será mayor. Si en lugar de sangre separada consideramos que es un organismo entero el que recibe una carga metabólica de ácidos, veremos cambios de pH que corresponden a una βi de 10 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$ y una β_{CO_2} = 40 $mmol.l^{-1}.pH^{-1}$.

El pH de la sangre varía con el agregado de 12 mmol de H^+ por litro; en este caso la variación es menor que en la solución que únicamente contiene bicarbonato. Una parte del H^+ es atrapada por el HCO_3^- y otra por las bases intrínsecas, pero ¿en qué proporción interviene cada uno? La solución matemática exacta es compleja, y por ello para resolver este problema se recurre al cálculo gráfico o con nomogramas. En la práctica el problema es el inverso: necesitamos saber qué cantidad de H^+ fue el que provocó un cambio en el pH que medimos.

Usaremos el diagrama de Davenport para ver la contribución relativa del bicarbonato y las bases fijas a la amortiguación de las cargas ácidas (fig. 39-6). Supongamos que una carga ácida llevó el pH a 7,22 con una P_{CO_2} de 40 mm Hg. El bicarbonato en ese punto puede ser calculado reordenando la ecuación (7):

$$[HCO_3^-] = 0{,}03 \times P_{CO_2} \times 10^{(pH - 6{,}1)} = 15{,}8 \text{ mol/l}$$

Siguiendo desde este punto una paralela a la curva amortiguadora normal (ya que la titulación no cambia la βi, que es constante en el rango estudiado) podemos llegar a pH 7,4 (como si tituláramos reduciendo la P_{CO_2} para recuperar proteinatos). En este punto hemos recuperado las bases intrínsecas, ya que la disociación de los proteinatos y de la Hb sólo depende del pH. Pero las hemos recuperado a expensas del bicarbonato, que ha descendido. En nuestro caso $[HCO_3^-]$ = 14 mmol/l. La distancia vertical ($\Delta[HCO_3^-]$) entre el valor normal en sangre arterial ($[HCO_3^-]$ = 24 mmol/l) y el valor en el punto alcanzado es la cantidad de ácido agregado. Esta distancia es la cantidad en que se han reducido las bases amortiguadoras, es decir, el "exceso de bases" (en este caso, negativo) que existe en la sangre, como consecuencia de la carga ácida. En nuestro ejemplo $\Delta[HCO_3^-]$ = 10 mmol/l. El exceso de bases (−10) corresponde a una reducción de 8 mmol/l en la $[HCO_3^-]$ y de 2 mmol/l en la concentración de bases intrínsecas. Para corregir esta anormalidad el riñón debe generar 10 mmol/l de bicarbonato o se debe infundir una cantidad igual de bases por vía endovenosa.

El exceso de bases puede definirse como la diferencia entre las existentes y las bases en el estado normal. El valor normal de bases amortiguadoras en sangre es de 48 mmol/l.

Caracterización de los desequilibrios ácido-base

Para caracterizar el desequilibrio ácido-base que presenta un paciente es necesario medir el pH y la P_{CO_2} en una muestra de sangre arterial con electrodos adecuados. El bicarbonato y el exceso de bases se pueden calcular teniendo estos datos. El grado de oxigenación de la sangre puede influir, porque la Hb reducida tiene mayor afinidad por el H^+ que la oxigenada. La reducción de la Hb agrega 0,6 mmol de aniones (bases)/mol Hb reducida.

Si la P_{CO_2} del paciente es distinta de 40 mm Hg, diremos que su desequilibrio ácido-base tiene un *componente respiratorio*. Si el exceso de bases es distinto de cero, tendrá un *componente metabólico*. La primera denominación es generalmente acertada porque la P_{CO_2} es determinada por la ventilación alveolar. Pero los cambios en el exceso de bases pueden debese a alteraciones del metabolismo (como en la

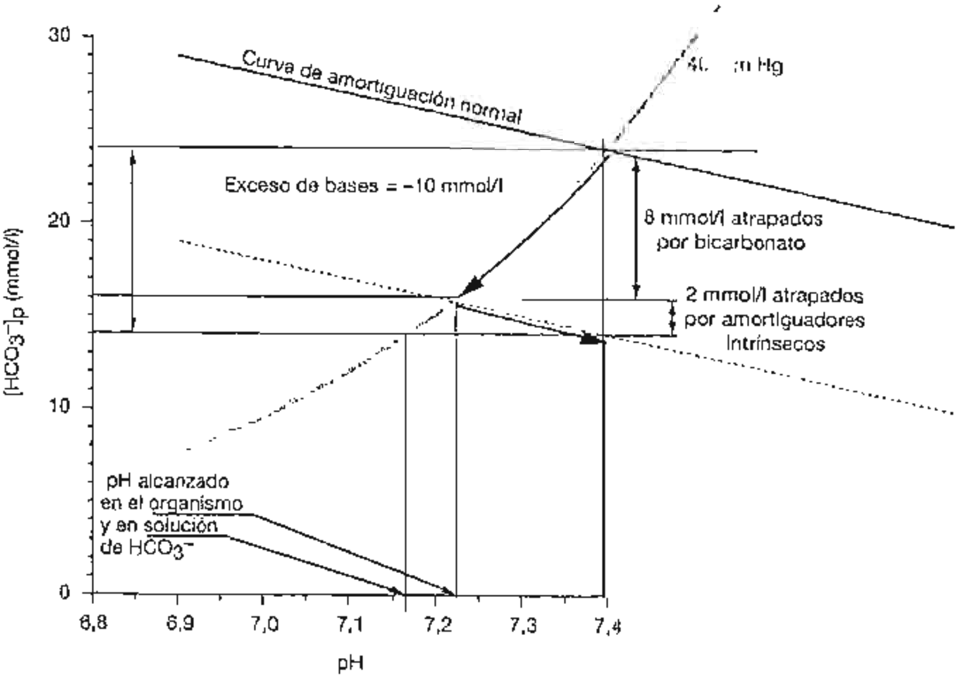


Fig. 39-6. Titulación de soluciones amortiguadoras con H^+ a P_{CO_2} fija. El agregado de una carga ácida al organismo produce un cambio menor que si se agregara a una solución de bicarbonato. En el ejemplo, la $[HCO_3^-]_p$ se ha reducido en 8 mmol/l, que se han convertido en CO_2 y H_2O. Siguiendo la paralela a la curva de amortiguación normal, vemos que a pH 7,4 corresponde una $\Delta[HCO_3^-]_p$ de 10 mmol/l . Este es el total de H^+ agregado (−EB). Las bases amortiguadoras intrínsecas atraparon 2 mmol/l del ácido agregado.

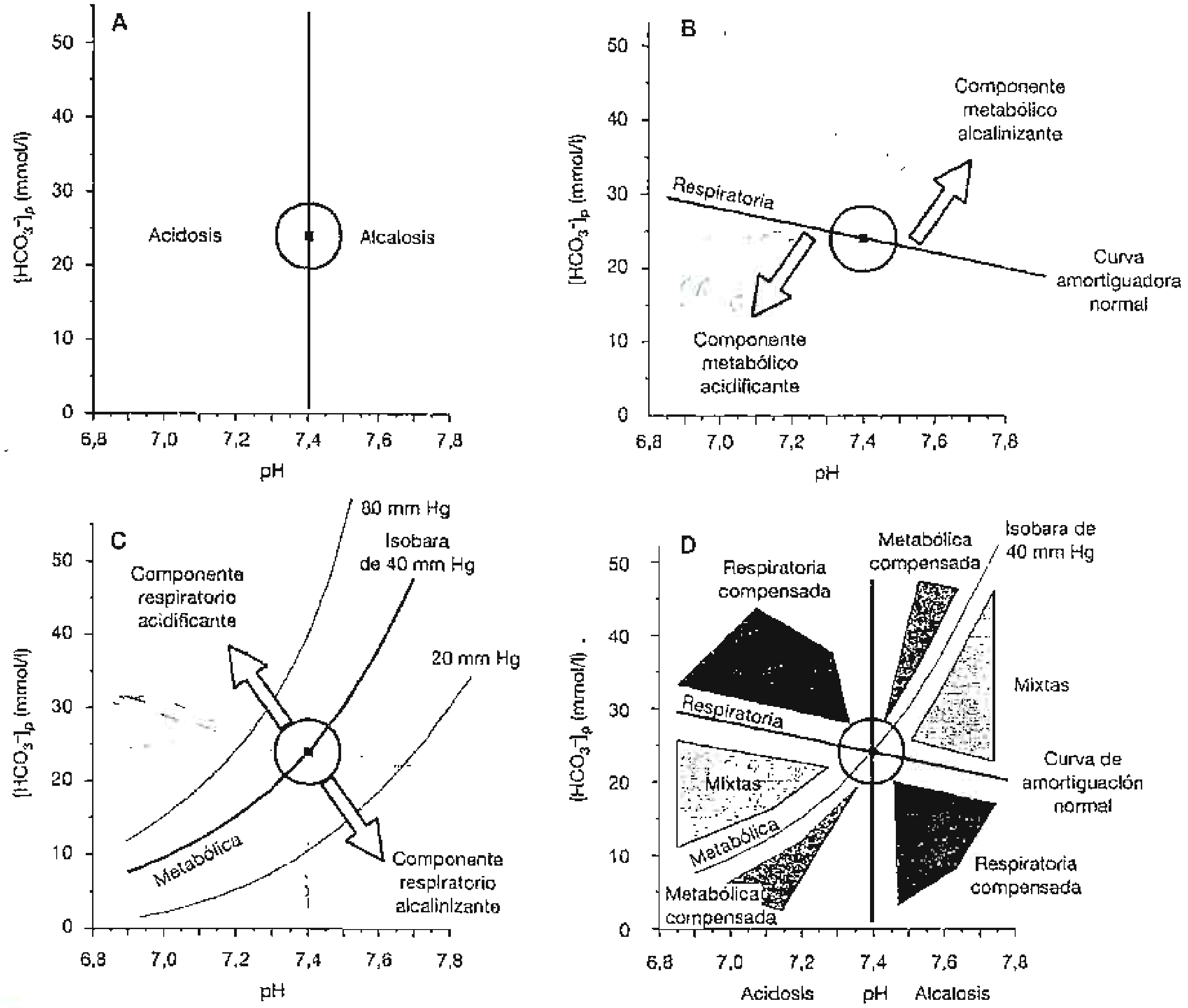


Fig. 39-7. Caracterización de los desequilibrios ácido-base en el diagrama de Davenport. Este diagrama es un sistema de ejes con pH en abscisas y $[HCO_3^-]$ en ordenadas. *A.* La línea que corresponde al pH 7,4 separa la acidemia de la alcalemia. A menos que estén completamente compensadas, las acidosis se encuentran a la izquierda de la línea y las alcalosis a la derecha. *B.* Sobre la curva de amortiguación normal (EB $\cong 0$), el componente respiratorio es el único capaz de alterar el pH. Esta curva divide el cuadrante en dos semiplanos: en el inferior, el componente metabólico es acidificante (EB negativo); en el superior (EB positivo), alcalinizante. *C.* Sobre la isobara de P_{CO_2} normal ($\cong$ 40 mm Hg), el componente metabólico es el único capaz de alterar el pH. Esta curva divide el cuadrante en dos semiplanos: en el superior izquierdo, el componente respiratorio es acidificante ($P_{CO_2} > 40$ mm Hg); en el inferior derecho ($P_{CO_2} < 40$ mm Hg), alcalinizante. *D.* Distintas zonas del diagrama representan el estado normal (*círculo central*); las alteraciones del equilibrio ácido-base que afectan a uno solo de los componentes (puras o primarias), que se ubican sobre las líneas que ya hemos descrito; los dos componentes actuando en el mismo sentido (alteraciones mixtas), o los dos componentes actuando en sentidos opuestos (desequilibrios compensados).

acidosis diabética), pero también a trastornos del aparato digestivo, del funcionamiento renal, etcétera.

Llamaremos desequilibrios *puros* a aquellos en que sólo uno de estos dos componentes está alterado; *mixtos* a aquellos en que ambos componentes tienden a alterar el pH en el mismo sentido, y *compensados* cuando un componente tiende a acidificar y el otro a alcalinizar al plasma.

En el diagrama de Davenport (fig. 39-7), todos los puntos que caen sobre la curva de amortiguación normal corresponden a alteraciones respiratorias puras, como hemos visto en la titulación con CO_2 del organismo entero. La insuficiencia de la ventilación para eliminar el CO_2 producido conduce a una acidosis respiratoria; el aumento excesivo de la ventilación alveolar, a la alcalosis respiratoria. En el mismo diagrama, todos los puntos que caen sobre la isobara de 40 mm Hg corresponden a alteraciones metabólicas puras, como hemos visto en la titulación con H^+ del organismo entero. La insuficiente eliminación de ácidos o el exceso de producción lleva a una acidosis metabólica; el aumento excesivo de bases, a la alcalosis metabólica. La alteración pura del componente metabólico no se observa en la práctica médica porque los quimiorreceptores centrales y periféricos detectan rápidamente el cambio de $[H^+]$ y ajustan el componente respiratorio para obtener una compensación. La acidosis estimula la ventilación y agrega un componente respiratorio alcalinizante que compensa parcialmente el cambio de pH. Dado que la P_{CO_2} desciende y esto afecta en forma opuesta a los quimiorreceptores, la compensación queda a medio camino. La compensación esperada lleva la P_{CO_2} a un valor que puede ser estimado por medio de la relación empírica:

$$Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] \times 1,5 + 8$$

Así, un paciente en acidosis metabólica con 12 mmol/l de bicarbonato plasmático lleva la Pa_{CO_2} a 26 mm Hg. Como el exceso de bases no cambia, el paciente evoluciona siguiendo una línea paralela a la curva amortiguadora normal (fig. 39-7).

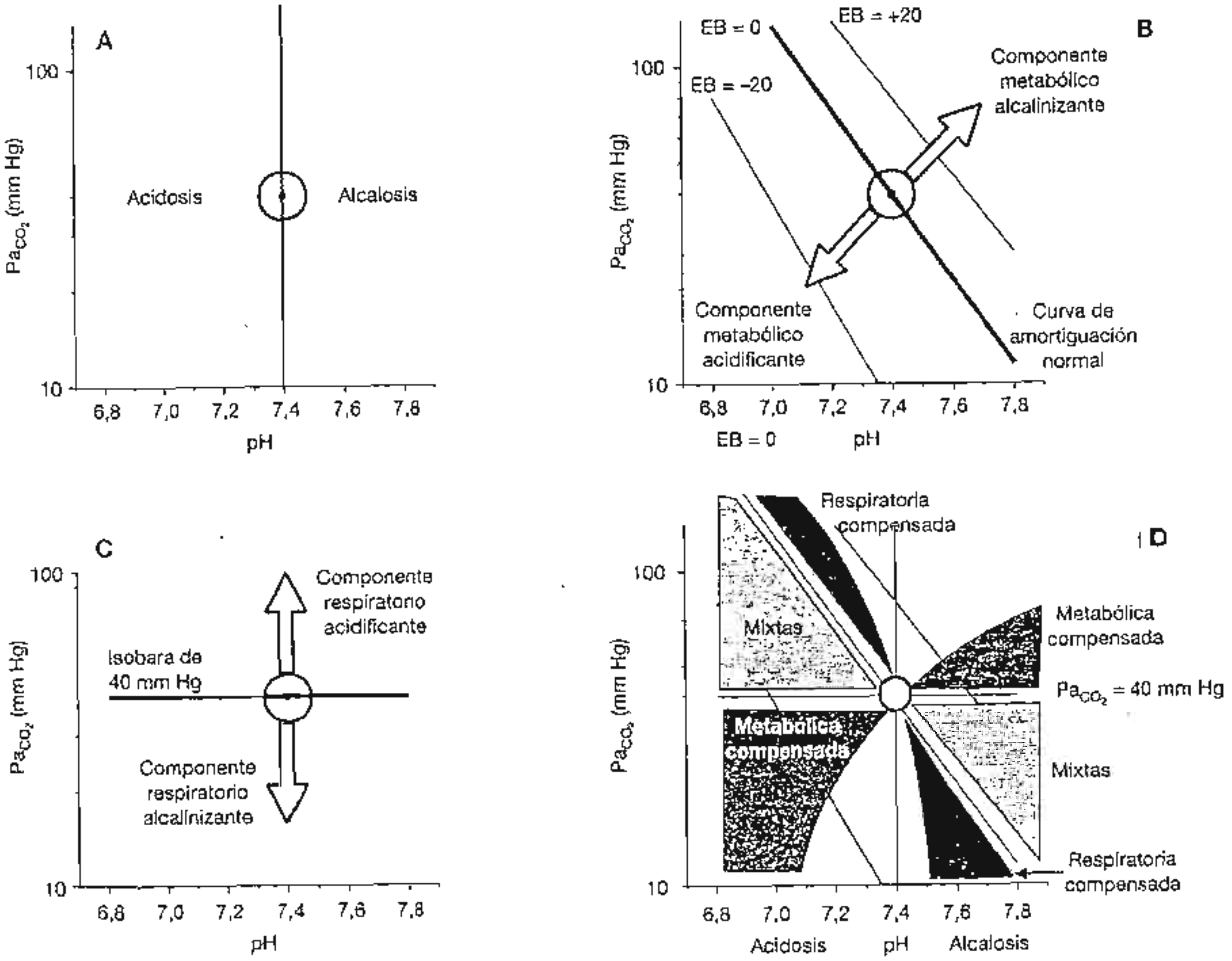


Fig. 39-8. Caracterización de los desequilibrios ácido-base en el diagrama de Siggaard-Andersen. Este diagrama es un sistema de ejes con pH en abscisas y log Pa_{CO_2} en ordenadas. *A.* La línea que corresponde al pH 7,4 separa la acidemia de la alcalemia. A menos que estén completamente compensadas, las acidosis se encuentran a la izquierda de la línea y las alcalosis a la derecha. *B.* Sobre la curva de amortiguación normal (EB ≡ 0), el componente respiratorio es el único capaz de alterar el pH. Esta curva divide el cuadrante en dos semiplanos: en el izquierdo, el componente metabólico es acidificante (EB negativo); en el derecho (EB positivo), alcalinizante. *C.* Sobre la isobara de Pa_{CO_2} normal (≅ 40 mm Hg), el componente metabólico es el único capaz de alterar el pH. Esta curva divide el cuadrante en dos semiplanos: en el superior, el componente respiratorio es acidificante ($Pa_{CO_2} > 40$ mm Hg); en el inferior ($Pa_{CO_2} < 40$ mm Hg), alcalinizante. *D.* Distintas zonas del diagrama representan el estado normal (*círculo central*); las alteraciones del equilibrio ácido-base que afectan a uno solo de los componentes (puras o primarias), que se ubican sobre las líneas que ya hemos descrito; los dos componentes actuando en el mismo sentido (alteraciones mixtas), o los dos componentes actuando en sentidos opuestos (desequilibrios compensados).

En trastornos crónicos de la ventilación, el riñón altera la concentración de bicarbonato plasmático. La compensación renal eleva en unos 4 mmol/l la $[HCO_3^-]$ plasmática por cada aumento de la P_{CO_2} de 10 mm Hg. Como la alteración respiratoria no puede corregirse, la $[HCO_3^-]$ sube siguiendo la isobara de P_{CO_2} del paciente (fig. 39-7).

La grieta (o brecha) aniónica plasmática (GAP)

Cuando se realizan mediciones de rutina de electrólitos se informa la concentración de Na^+, Cl^- y HCO_3^-. La suma de los aniones es normalmente 10 a 12 mmol/l menor que la concentración de Na^+. El principio de electroneutralidad establece que deben existir otros aniones para cubrir esta diferencia, que llamaremos brecha o grieta aniónica plasmática (del inglés *anion gap*). Las cargas negativas de la albúmina justifican la mitad de la GAP; el resto son aniones derivados del metabolismo: fosfato, sulfato, lactato y cetoácidos. El aumento de la GAP indica que el riñón es insuficiente para eliminar aniones inorgánicos como fosfato o sulfato, o que las alteraciones metabólicas producen acumulación de ácidos orgánicos.

La pérdida de $NaHCO_3$ por el aparato gastrointestinal altera el equilibrio ácido-base, pero la GAP se mantiene dentro de límites normales porque se pierden conjuntamente aniones y cationes.

Diagrama de Siggaard-Andersen

El diagrama propuesto por Siggaard-Andersen (fig. 39-8) representa en abscisas el pH arterial y en ordenadas el logaritmo de la Pa_{CO_2}, incluyendo dentro del cuadrante las líneas de $[HCO_3^-]$ constante como rectas de pendiente −1. La recta de amortiguación normal tendrá una mayor pendiente (−1,17 log Pa_{CO_2}/pH) debido a la contribución de la β intrínseca.

Alteraciones puras del equilibrio ácido-base. Sobre la curva de amortiguación normal, encontraremos las alteraciones del equilibrio ácido-base debidas a modificaciones del componente respiratorio solamente. Por encima de la isobara de 40 mm Hg, este componente es acidificante y por debajo es alcalinizante (fig. 39-8, *B* y *C*).

Sobre la isobara de 40 mm Hg no hay alteración del componente respiratorio, y todo cambio del pH será debido a alteraciones no respiratorias, que se acostumbra a designar con el nombre genérico de "metabólicas".

El grado de desviación del componente metabólico puede ser medido por el exceso de bases (EB). El EB positivo indica que el componente metabólico es alcalinizante, y el EB negativo, que el componente metabólico es acidificante.

Alteraciones mixtas. La zona que está por encima de la isobara de 40 mm Hg tendrá un componente respiratorio acidificante (P_{CO_2} elevada); la que está a la izquierda de la curva amortiguadora normal (EB negativo) tendrá un componente metabólico que también es acidificante. El espacio común a ambas zonas corresponderá, pues, a una alteración mixta, en este caso, la acidosis mixta. Similar razonamiento lleva a delimitar la zona de alcalosis mixta (fig. 39-8, *C*).

Alteraciones compensadas. La zona del diagrama en que un componente tiende a producir una alteración en un sentido (por ejemplo, acidificante) y el otro componente en sentido contrario (por ejemplo, alcalinizante) corresponderá a alteraciones compensadas del equilibrio ácido-base.

Compensación de las alteraciones metabólicas. Ante un proceso que lleva en forma primaria a la acidosis, la elevada concentración de hidrogeniones determina un aumento de la actividad de los quimiorreceptores. Se produce así una hiperventilación que tiende a disminuir la P_{CO_2} y lleva el pH hacia el valor normal. Si la alteración primaria se debe a un déficit de bases, esta hiperventilación causa una disminución de la P_{CO_2} por debajo de los valores normales (compensación respiratoria). La caída de la P_{CO_2} reduce la estimulación del centro respiratorio y origina un cambio antagónico al anterior, de modo que la compensación nunca es completa, es decir, el pH no llega a 7,4 sino que queda "a mitad de camino". La respuesta respiratoria es rápida y culmina en pocas horas, de modo que el punto que representa el estado ácido-base en un determinado momento se mueve desde el correspondiente a la alteración pura siguiendo una línea paralela a la curva amortiguadora normal (la correspondiente a su EB) hasta alcanzar una línea que corresponde a la situación crónica.

Similares consideraciones permiten delimitar una zona de compensación respiratoria de la alcalosis metabólica (fig. 39-8, *D*).

Compensación de las alteraciones respiratorias. Tras una disminución sostenida de la ventilación alveolar, la P_{CO_2} aumenta hasta alcanzar un valor estacionario en pocas horas. Durante los días siguientes, varios procesos activos aumentan la concentración de HCO_3^- plasmático. El mejor conocido de ellos es la reabsorción renal de bicarbonato, que está limitada por la velocidad de secreción de hidrogeniones por los túbulos contorneados, la cual a su vez varía con la P_{CO_2}. De esta manera, la compensación metabólica de las acidosis respiratoria crónica tiende a aumentar el EB hasta el valor máximo de 15 mmol/l (fig. 39-8).

La hipocapnia crónica es poco frecuente; la compensación renal es generalmente completa.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE CELULAR

Los mecanismos analizados permiten proporcionarle al medio que baña la célula, el líquido extracelular, un pH extracelular (pH_e) de aproximadamente 7,4 ± 0,02 (40 nmol de H^+ por litro). Para representar un estado ácido-base normal, este pH_e, además de permanecer dentro de esos límites estrechos, deberá tener los dos componentes (numerador y denominador) de la ecuación de Henderson-Hasselbalch dentro de valores normales. En otras palabras, no sólo el pH_e deberá ser normal, sino también la P_{CO_2} y por ende la concentración extracelular de bicarbonato ($[HCO_3^-]_e$).

Cuando esto no es posible, a pesar de los mecanismos que se analizaron previamente, el líquido extracelular puede presentar un pH_e fuera de límites normales, o un pH_e normal pero con valores anormales de P_{CO_2} y/o HCO_3^-. En este caso, la célula tratará, mediante mecanismos que examinaremos más adelante, de preservar su pH intracelular (pH_i) dentro de límites estrechos aun cuando exista esa alteración extracelular. Estos constituyen los mecanismos celulares que tenderán a mantener el equilibrio ácido-base intracelular luego de que los mecanismos que los preceden hayan resultado insuficientes.

En condiciones ácido-base normales, cuando el pH_e es de 7,4 y este valor resulta de una P_{CO_2} de 40 mm Hg y una $[HCO_3^-]_e$ de 24 mmol/l, el pH_i será de aproximadamente 7,1, como se esquematiza en la figura 39-9. Dado que la P_{CO_2} se equilibra rápidamente a ambos lados de la membrana celular, se considera que la CO_2 intracelular es la misma que la del espacio extracelular. Por lo tanto, si la P_{CO_2} es normal e igual a la extracelular y el pH_i es 0,3 unidad menor que el pH_e, la $[HCO_3^-]_i$ deberá ser menor. Si la calculamos, veremos que es de aproximadamente 12 mmol/l.

¿A qué se debe que esta $[HCO_3^-]_i$ sea menor? Las posibilidades a analizar son varias.

Si consideramos que las células poseen un potencial negativo en su interior respecto al exterior, debemos pensar que los iones H^+ deben de ser atraídos a su interior. Si cal-

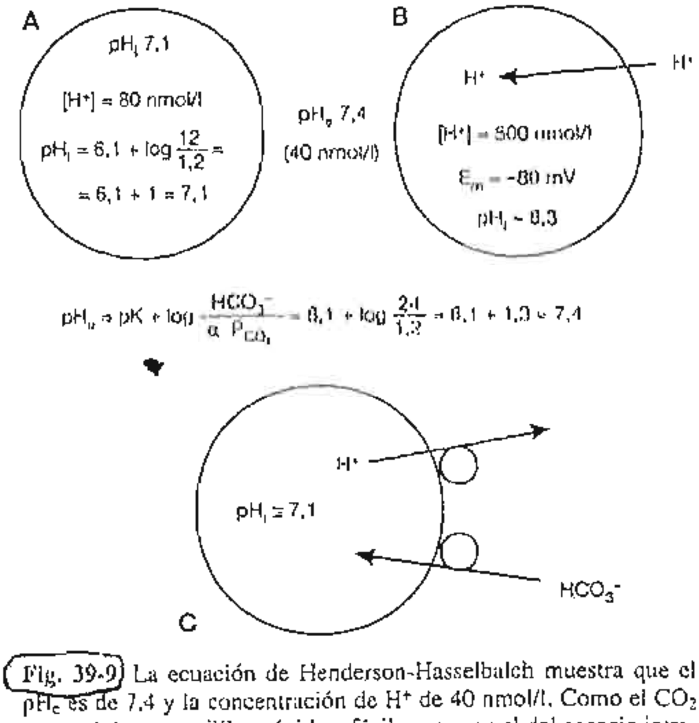


Fig. 39-9. La ecuación de Henderson-Hasselbalch muestra que el pH_e es de 7,4 y la concentración de H^+ de 40 nmol/l. Como el CO_2 extracelular se equilibra rápida y fácilmente con el del espacio intracelular, la P_{CO_2} intracelular será la misma que en el espacio extracelular (≅ 40 mm Hg). *A.* Como el pH_i es de ≅ 7,1 y el denominador de la ecuación es el mismo que en el espacio extracelular, el numerador deberá ser menor. La contracción de bicarbonato intracelular es de aproximadamente 12 mmol/l (en el espacio extracelular es de 24 mmol/l). Esto da un pH_i de 7,1. *B.* Debido al potencial negativo intracelular, el pH_i debería ser menor aún (≈ 6,3). *C.* Para explicar por qué es superior a este valor de equilibrio, hay que inferir que un mecanismo elimina iones H^+ del interior celular o incorpora iones HCO_3^- desde el espacio extracelular.

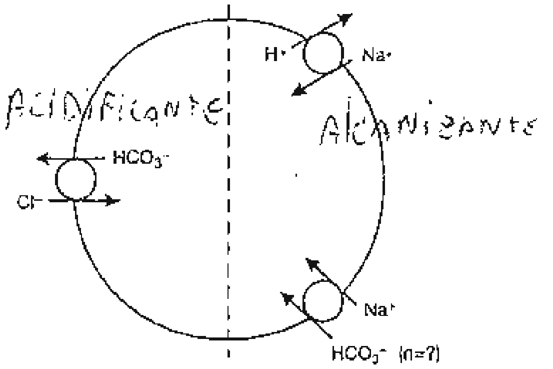


Fig. 39-10. A la derecha se esquematizan los dos mecanismos alcalinizantes, el intercambiador Na^+/H^+ y el cotransporte Na^+-HCO_3^-. A la izquierda, el mecanismo acidificante, el intercambiador Cl^-/HCO_3^- independiente del Na^+. Este último elimina iones HCO_3^- del interior de la célula intercambiándolos por iones Cl^- extracelulares.

culamos, para un potencial de membrana de –80mV, cuál es el pH_i al que el ion H^+ alcanza el equilibrio electroquímico, vemos que es de aproximadamente 6,3. No nos debe sorprender que el pH_i sea bajo, sino, por el contrario, que tenga valores más altos que los que debería alcanzar. El pH_i es aproximadamente una unidad de pH más alto que el esperado suponiendo que el H^+ está en equilibrio electroquímico, es decir, la $[H^+]_i$ es cerca de diez veces menor que la esperada. Por tanto, como se esquematiza en la figura 39-9, C, es necesario aceptar que uno o varios mecanismos alcalinizan la célula, ya sea eliminando iones H^+ de su interior o introduciendo iones HCO_3^- desde el exterior.

Existen dos mecanismos celulares alcalinizantes y uno acidificante. El más conocido y estudiado de los mecanismos alcalinizantes es el intercambiador Na^+/H^+; el otro es el cotransporte Na^+-HCO_3^-. El primero intercambia iones H^+ intracelulares por iones Na^+ extracelulares; el segundo, el cotransporte, introduce iones Na^+ y HCO_3^- extracelulares al interior de la célula. Los dos, por lo tanto, alcalinizan el interior celular, y ambos dependen del gradiente de Na^+ para realizar su trabajo (fig. 39-10).

La figura 39-11 esquematiza el intercambiador Na^+/H^+. La energía para este proceso, como ya mencionamos, deriva del gradiente de Na^+ que existe entre los espacios extracelular e intracelular; por lo tanto, el intercambiador realiza un transporte activo secundario debido a que el gradiente de Na^+ lo determina la Na^+,K^+-ATPasa (véase cap. 2). En condiciones normales, este mecanismo funciona muy lentamente y sólo lo suficiente para eliminar los H^+ producidos por la célula y los H^+ que pudiesen entrar por la permeabilidad de la membrana celular a este ion. Si bien la permeabilidad de la membrana celular al H^+ es alta, las bajas concentraciones de este ion determinan que por esta vía la célula sólo se acidifique aproximadamente 0,01 unidad de pH por hora. Sin embargo, la actividad del intercambiador Na^+/H^+ aumenta enormemente al incrementarse la $[H^+]_i$. El intercambiador posee un sitio intracelular que sensa la concentración de H^+ y eleva su actividad por encima de la basal cuando el pH_i disminuye. El aumento de la actividad tiende a corregir el pH_i y lleva además a un ascenso de la $[Na^+]_i$. La Na^+,K^+-ATPasa sería la encargada de restablecer los niveles normales de $[Na^+]_i$, aumentada por la hiperactividad del intercambiador Na^+/H^+. Dado que el intercambio de cargas es neutro, la activación del intercambiador no induce cambios de potencial, pero el incremento de la $[Na^+]_i$ lleva a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+} (véase cap. 2).

Las señales extracelulares pueden activar el intercambiador a través de: 1) una proteína regulatoria que al fosforilarse incrementa la sensibilidad del sitio alostérico intracelular al H^+; 2) el complejo Ca^{2+}-calmodulina, que al fijarse al sitio A dejará de inhibirlo, y 3) fosforilación de sitios específicos del intercambiador (fig. 39-11).

La figura 39-12 muestra que el aumento de la P_{CO_2} del 5 al 12% desciende el pH_i a aproximadamente 6,8 en sólo 1 o 2 minutos (el CO_2 atraviesa rápidamente la membrana celular), pero luego se recupera por la actividad del intercambiador Na^+/H^+.

El intercambiador ha sido clonado en 1989. Es una proteína con un peso molecular de 90,704 kDa. Drogas derivadas de la amilorida lo bloquean. Existen varias isoformas; la más estudiada es la NHE1.

Por supuesto, el intercambiador Na^+/H^+ no funciona ante la ausencia de Na^+, y es por esto que la ausencia de Na^+ produce acidosis intracelular.

Así como aumenta su actividad con la acidosis intracelular, disminuye frente a la acidosis extracelular. En condicio-

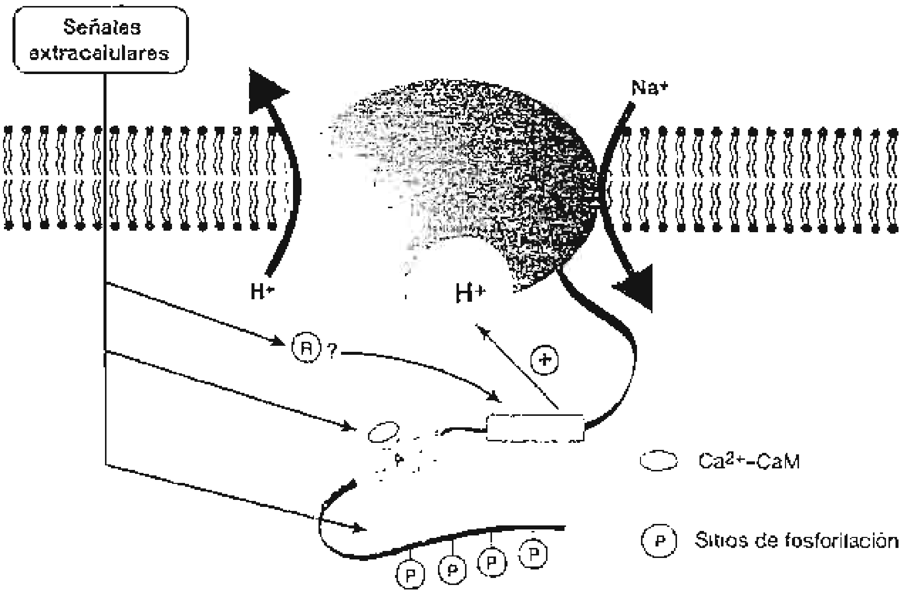


Fig. 39-11. Se esquematizan el intercambiador Na^+/H^+ y las vías de activación. El intercambiador posee un sitio intracelular que sensa la $[H^+]_i$ y lo activa ante el aumento de este ion. Se muestran los sitios de fosforilación que pueden activarlo (*P*). También puede ser activado por el complejo Ca^{2+}-calmodulina (*Ca^{2+}-CaM*) y por la acción de una proteína regulatoria (*R*).

nes especiales, puede "darse vuelta" e introducir H^+_e y sacar Na^+_i. El estímulo α_1, la angiotensina II, la endotelina y ciertos factores de crecimiento lo estimulan y hacen que cambie el pH_i al cual comienza a activarse (punto de ajuste) (véase cap. 2).

Este no es el único mecanismo alcalinizante que posee la célula, pero sí el más estudiado y conocido. Es el único mecanismo alcalinizante en ausencia de bicarbonato en el medio extracelular. Pero si existe bicarbonato en el medio y se bloquea completamente el intercambiador Na^+/H^+ (mediante bloqueadores específicos), aun así se produce recuperación del pH_i tras la acidosis.

Esto demuestra que existen otros mecanismos alcalinizantes dependientes del bicarbonato; ya hemos mencionado el cotransporte Na^+-HCO_3^- (fig. 39-10). Como para el intercambio Na^+/H^+, la energía para el transporte proviene del gradiente de Na^+. El cotransportador Na^+-HCO_3^- introduce por cada ion Na^+ varios iones HCO_3^-.

Se discute si por cada ion Na^+ entran en la célula uno o más iones HCO_3^-. De entrar más de uno, el mecanismo sería electrogénico. Según el tejido, se ha comprobado que cada ion Na^+ puede acompañarse de dos o tres iones bicarbonato. En el miocardio, en cambio, se discute la posibilidad de que un ion Na^+ esté acoplado a un solo ion HCO_3^-. Existen drogas (derivados disulfónicos) que bloquean este intercambiador.

En algunos tejidos y en algunas especies existe un intercambiador Cl^-/HCO_3^- dependiente del Na^+. Este mecanismo intercambia Cl^-_i e H^+_i por Na^+_e y $HCO_3^-{}_e$ (no ha sido esquematizado en la figura 39-11).

Hasta aquí vimos que la célula posee dos mecanismos capaces de luchar contra la acidosis intracelular (tres si consideramos al intercambio Cl^-/HCO_3^- dependiente de sodio). En aquellos casos en los cuales el pH_i se eleva por encima de ciertos límites, existe también un mecanismo acidificante que tenderá a disminuir el pH_i intercambiando iones HCO_3^- del interior celular por iones Cl^- extracelulares (fig. 39-11).

Este mecanismo, el Cl^-/HCO_3^- independiente del sodio, dispondrá de una fuerza impulsora para expulsar bicarbonato siempre que:

$$\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} > \frac{[HCO_3^-]_e}{[HCO_3^-]_i}$$

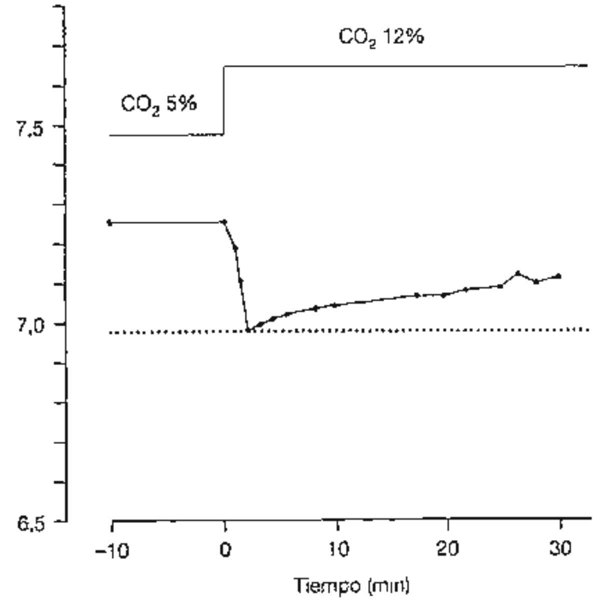


Fig. 39-12. Se ilustra la caída del pH_i en el miocardio luego de aumentar la P_{CO_2} y su recuperación por activación del intercambiador Na^+/H^+.

Si consideramos que en condiciones normales $[Cl^-]_e$ es de 130 mmol/l y $[Cl^-]_i$ es de 20 mmol/l, $[HCO_3^-]_e$ es de 24 mmol/l y $[HCO_3^-]_i$ de 12 mmol/l, podría acidificar la célula (ya que 6,5 > 2) hasta que $[HCO_3^-]_i$ fuera de aproximadamente 3,7 mmol/l (pH_i = 6,6). Sin embargo, su funcionamiento es más limitado: se activa si el pH_i supera valores de 7,3-7,4 y se desactiva al llegar $[HCO_3^-]_i$ a valores normales.

Si uno invierte el gradiente de Cl^- (llevándolo a 0 en el exterior), el intercambiador se revierte y entran iones $HCO_3^-{}_e$ en la célula en intercambio por Cl^-_i.

En conclusión, las células poseen mecanismos que les permiten mantener su pH_i dentro de ciertos límites estrechos. Frente a una carga ácida, son dos los que actúan: el intercambiador Na^+/H^+ y el cotransporte Na^+-HCO_3^-. Ambos dependen de la energía que les brinda el gradiente de Na^+, que es mantenido por la Na^+,K^+-ATPasa. Frente a una carga alcalina, el intercambiador Cl^-/HCO_3^- independiente de Na^+ intercambiará iones HCO_3^- intracelulares por iones Cl^- extracelulares.

APENDICE

Concentración de una solución. La masa de moléculas, átomos o iones que contiene el mismo número ($6{,}023 \times 10^{23}$) de entes elementales que el número de átomos contenidos en 12 g de carbono es un mol.

En el caso de los iones, a veces es conveniente conocer la masa que contiene un mol de cargas iónicas, que llamamos "masa equivalente" o "equivalente gramo" (Eq). La masa equivalente se puede calcular conociendo el número de cargas (v) que soporta el ion. De allí que:

$$\text{Peso Eq} = \frac{PM}{v}$$

donde PM es la masa o peso molecular. Así, el número de equivalentes en una masa determinada será:

$$\text{Número de Eq} = \text{Número de moles} \times v$$

Un mol de Ca^{2+} tiene una masa de 40 g; cada equivalente tendrá una masa de 20 g; por lo tanto, una solución que contenga 40 g de Ca^{2+}/l tendrá una concentración de 2 Eq/l o 1 mol/l. La primera terminología es desaconsejada, por lo que expresaremos las concentraciones en mol/l a menos que los iones tengan valencias distintas de la unidad.

El símbolo de un ion entre corchetes indica la concentración en mol/l; en el caso anterior: $[Ca^{2+}]$ = 1 mol/l.

Disociación de electrólitos. Los solutos pueden dividirse en dos grandes categorías: electrólitos y no electrólitos. Los electrólitos son sustancias que, al ser disueltas, forman partículas compuestas por átomos o grupos de átomos capaces de transportar carga eléctrica. Este proceso se denomina disociación, y las partículas formadas son llamadas iones. Los iones están cargados eléctricamente; los que tienen carga positiva se denominan cationes y los de carga negativa aniones. Estos nombres derivan del hecho de que, cuando se pasa una corriente eléctrica a través de una solución de un electrólito, los iones positivos son atraídos por el cátodo y los negativos por el ánodo.

La proporción de moléculas de un electrólito que se disocian es una característica particular del electrólito, y es influida por el solvente, la temperatura y la presencia y concentración de otros electrólitos. La disociación de un electrólito AC en aniones A^- y cationes C^+ puede representarse:

$$AC \rightleftharpoons A^- + C^+ \qquad (10)$$

Las flechas indican que la reacción es reversible, de manera que en un momento dado existe siempre una porción de moléculas que se disocian en iones junto a iones que se vuelven a unir para formar moléculas.

La velocidad (v_1) de la reacción en la dirección $AC \rightarrow A^- + C^+$ es:

$$v_1 = k_1 [AC] \qquad (11)$$

donde k_1 es una constante de velocidad.

La velocidad (v_2) de la reacción $A^- + C^+ \rightarrow AC$ es:

$$v_2 = k_2 [A^-] \times [C+] \qquad (12)$$

La ecuación anterior sería termodinámicamente correcta si en vez de la concentración utilizáramos la actividad iónica. Para los propósitos de este capítulo, daremos por sentado que la concentración y la actividad de un electrólito son iguales.

En condiciones de equilibrio, $v_1 = v_2$, de manera que:

$$k_1 [AC] = k_2 [A^-] \times [C^+] \qquad (13)$$

y también:

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[A^-] [C^+]}{[AC]} \qquad (14)$$

Como el cociente de dos constantes es otra constante, $k_1/k_2 = K_d$, y:

$$K_d = \frac{[A^-] [C^+]}{[AC]} \qquad (15)$$

K_d es la constante de disociación del electrólito AC. El valor de K_d refleja la proporción de moléculas que se disocian con respecto a aquellas que permanecen no disociadas cuando el electrólito es disuelto. Los electrólitos que tienen un valor de K_d alto, es decir, aquellos cuyas moléculas están en su mayoría disociadas, son llamados electrólitos fuertes. Los electrólitos débiles, por el contrario, son los que se disocian menos y por consiguiente tienen un valor bajo de K_d.

Equilibrio Gibbs-Donnan. El efecto causado por la presencia de electrólitos no difusibles en la distribución de electrólitos difusibles fue descrito por primera vez por Gibbs y Donnan (véase cap. 1). Supongamos que dos compartimientos que contienen 1 litro de agua cada uno están separados por una membrana permeable al Na^+ y al Cl^-, pero no a las proteínas (fig. 39-13). Si agregamos 10 mmol de NaCl a uno de los compartimientos, y suponiendo que el soluto se distribuye en forma instantánea en ese compartimiento, el NaCl está completamente disociado, y el agregado de soluto no cambia el volumen de la solución; la concentración inicial en ese compartimiento será: Na^+ = 10 mmol/l; Cl^- = 10 mmol/l (fig. 39-13, *1*). Como la membrana es permeable a ambos iones, tanto el Cl^- como el Na^+ difundirán a favor de sus respectivos gradientes de concentración desde el compartimiento A al B. Finalmente, la concentración de Na^+ y Cl^- será la misma en ambos compartimientos. Como el soluto ahora está distribuido en un volumen que es el doble del inicial, la concentración en ambos compartimientos será: Na^+ = 5 mmol/l, Cl^- = 5 mmol/l (fig. 39-13, *2*).

Supongamos ahora que agregamos proteínas en una cantidad equivalente a 5 mmol de carga negativa (P^-) junto con 5 mmol de Na^+, y que el agregado de soluto no cambia el volumen total de la solución (fig. 39-13, *3*). Como la membrana es impermeable a las proteínas, la concentración de P^- será de 5 mmol/l en A y 0 mmol/l en B, y esta distribución se mantendrá indefinidamente. El agregado de Na^+ en A, por otra parte, crea un nuevo gradiente de concentración para este ion, el cual provocará la difusión de Na^+ del lado A al lado B. Sin embargo, la difusión de Na^+ de A a B crea un exceso de cargas negativas en A y un exceso de cargas positivas en B. Esta redistribución de cargas origina un gradiente eléctrico que atrae iones Cl^- de A a B y resiste la difusión de iones Na^+ en el mismo sentido. El movimiento de Cl^- siguiendo su gradiente eléctrico aumenta la concentración de Cl^- en B por encima de la de A, lo cual, a su vez, limita la difusión de Cl^- de A a B. La interacción de los gradientes de concentración y los gradientes eléctricos determina, eventualmente, un estado de equilibrio en el cual la concentración de los iones difusibles es diferente a ambos lados de la membrana (fig. 39-13, *4*). La condición de equilibrio puede expresarse mediante la siguiente ecuación:

$$[Na^+]_A\,[Cl^-]_A = [Na^+]_B\,[Cl^-]_B \qquad (16)$$

o también:

$$\frac{[Na^+]_A}{[Na^+]_B} = \frac{[Cl^-]_B}{[Cl^-]_A} = r \qquad (17)$$

donde r es el llamado cociente de Gibbs-Donnan.

Las ecuaciones (16) y (17) describen la condición representada en la figura 39-13.

Presión osmótica. La presión osmótica es una de las propiedades coligativas de las soluciones. Estas propiedades (presión osmótica, descenso del punto de congelación, aumento del punto de ebullición y disminución de la presión de

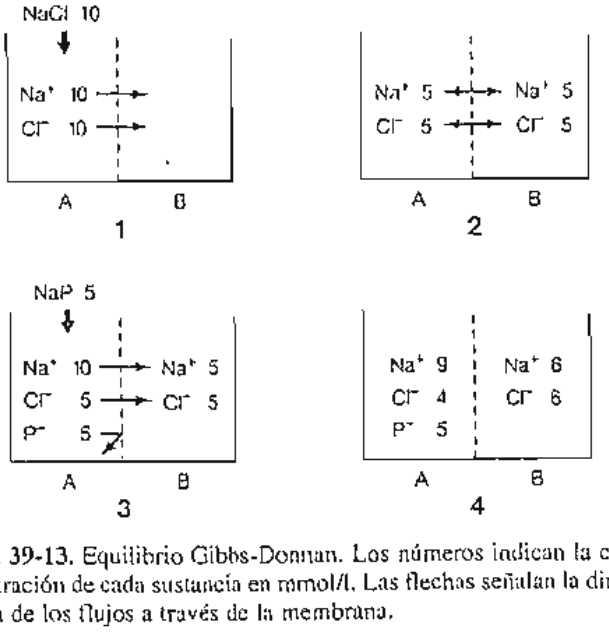


Fig. 39-13. Equilibrio Gibbs-Donnan. Los números indican la concentración de cada sustancia en mmol/l. Las flechas señalan la dirección de los flujos a través de la membrana.

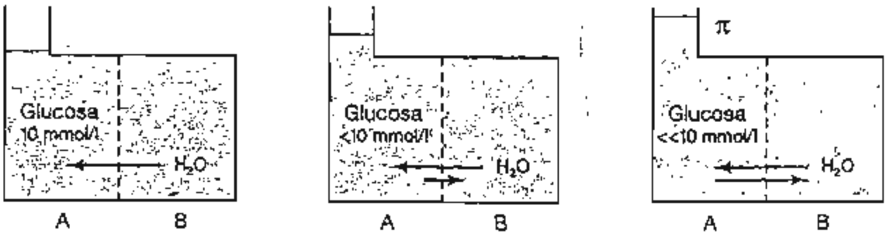


Fig. 39-14. Efecto osmótico de una solución de 10 mmol/l de glucosa cuando es separada de un volumen de agua destilada por una membrana impermeable a la glucosa. La altura de la columna líquida π representa la presión osmótica de la solución en el compartimiento A.

vapor) dependen únicamente de la concentración de partículas de soluto en la solución y no son influidas por el tamaño o la valencia de las partículas o por las características químicas del soluto.

La figura 39-14 representa dos volúmenes de líquido separados por una membrana. El compartimiento A contiene una solución de glucosa de 10 mmol/l; el compartimiento B contiene solamente agua. La membrana que separa a los compartimientos es impermeable a la glucosa, pero permeable al agua. Esta situación provoca un movimiento neto de agua del compartimiento B al A. El movimiento de agua en respuesta a diferencias de concentración entre dos soluciones se denomina ósmosis, y es análogo a la difusión de solutos a lo largo de un gradiente de concentración; en este caso, las moléculas de agua se mueven a lo largo de un gradiente de "concentración" de agua. Expresado de otra manera, el agua se mueve desde el sitio donde existe el mayor número de moléculas de agua por unidad de volumen (compartimiento B) al sitio donde existe el menor número de moléculas de agua por unidad de volumen (compartimiento A, en el cual parte del volumen de la solución está ocupado por moléculas de glucosa). En teoría, si el compartimiento A fuera infinitamente distensible, el flujo osmótico continuaría en forma indefinida porque, mientras existan moléculas de glucosa únicamente en un lado de la membrana, la "concentración" de moléculas de agua será menor en ese compartimiento que en aquel en que no existe glucosa. Si el compartimiento tiene una distensibilidad finita, el flujo osmótico originará un aumento de presión hidrostática en el compartimiento A, el cual tenderá a oponerse al movimiento de agua de B a A. El aumento de presión hidrostática está representado en la figura 39-14 por la columna de líquido situada encima del compartimiento A. Con el tiempo, la presión hidrostática alcanza un nivel tal que impide totalmente el flujo neto de agua. La presión osmótica de la solución contenida en el compartimiento A es definida como la presión hidrostática que se debe aplicar a ese compartimiento para impedir el flujo neto de agua de B a A. Es evidente que cuanto mayor sea la concentración original de soluto, mayor será el flujo osmótico a través de la membrana, y por consiguiente mayor la presión hidrostática que se deberá ejercer para impedir este movimiento.

La presión osmótica de una solución se puede calcular por medio de la ecuación de van't Hoff:

$$\text{Presión osmótica} = \pi = RT\,nC \qquad (18)$$

donde C es la concentración del soluto en moles por litro, R es la constante general de los gases y T es la temperatura absoluta. El factor "n" es el número de partículas disociables por molécula de soluto, y su valor varía de acuerdo con la sustancia considerada: para sustancias no disociables, n = 1, mientras que para sustancias que se disocian, n es mayor de acuerdo con el grado de disociación y el número de partículas formadas. Una aproximación que se usa frecuentemente es la de suponer que en soluciones diluidas los electrólitos están completamente disociados. De esta forma, n para el NaCl sería 2, para el $CaCl_2$ sería 3, etcétera.

Osmolaridad de las soluciones. Un osmol es definido como la cantidad de sustancia que al disolverse ejerce la misma presión osmótica que un mol de una sustancia no disociable (por ejemplo, glucosa). Un osmol, por lo tanto, contiene $6{,}023 \times 10^{23}$ partículas. Una solución de glucosa con una concentración de 1 mmol/l tiene una osmolaridad de 1 mOsm/l. En el caso de sustancias disociables, cada osmol es igual a n × mol, donde n es el número de partículas por molécula que ha sido mencionado en la ecuación (18). Por ejemplo, una solución de NaCl de 1 mmol/l tiene una osmolaridad de 2 mOsm/l; una solución de $CaCl_2$ de la misma concentración tiene una osmolaridad de 3 mOsm/l, etcétera.

Osmolaridad es un término utilizado para referirse a la concentración de partículas de soluto de una solución. Como la osmolaridad de una solución es determinada únicamente por la concentración de partículas de soluto, soluciones de diferente composición química pueden tener la misma osmolaridad, pero distinta concentración equivalente. Este es el caso de los líquidos intersticial e intracelular, que tienen la misma osmolaridad, pero la suma de los mmol/l de sus componentes es diferente. Esta última es mayor en el líquido intracelular, ya que las células poseen una mayor concentración de proteínas que contienen varias cargas eléctricas por partícula de soluto.

La unidad de osmolaridad es el osmol por litro (Osm/l). Para los líquidos del organismo se usa el submúltiplo miliosmol por litro (mOsm/l = 10^{-3} Osm/l).

Los términos *osmolaridad* y *osmolalidad* tienen diferente significado. La osmolaridad de una solución expresa la cantidad de osmoles (o miliosmoles) por litro de solución. En cambio, la osmolalidad se refiere a la cantidad de osmoles (o miliosmoles) por kilogramo de agua. En el primer caso, el volumen de referencia incluye tanto el solvente como el soluto, mientras que en el segundo el volumen se refiere exclusivamente al solvente. Como los líquidos del organismo son relativamente diluidos, esta distinción no tiene gran importancia práctica.

Los líquidos intersticial e intracelular tienen una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm/l. La osmolaridad del plasma es 1-2 mOsm/l mayor, dado que este compartimiento tiene mayor concentración de proteínas que el intersticio. Los mecanismos utilizados por el organismo para equilibrar el efecto osmótico de las proteínas plasmáticas, así como el de las proteínas celulares, serán descritos más adelante.

Soluciones isosmóticas y soluciones isotónicas. La presión osmótica de una solución determinada depende únicamente de su osmolaridad. Sin embargo, el flujo osmótico que se produce cuando esa solución es separada de otra por una membrana depende de dos factores principales: la diferencia

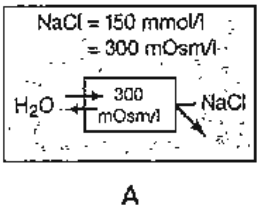


Fig. 39-15. Flujo osmótico de agua que se establece cuando un glóbulo rojo es sumergido en una solución de 150 mmol/l de NaCl (*A*) o en una solución de 300 mmol/l de urea (*B*). Ambas soluciones tienen la misma osmolaridad. El volumen de las soluciones es infinitamente grande con respecto al del glóbulo rojo, de manera que el flujo de agua o de solutos a través de la membrana no cambia la composición de la solución. Las flechas indican la magnitud de los flujos unidireccionales a través de la membrana.

de osmolaridad entre las dos soluciones y las características de la membrana.

Una solución de una osmolaridad determinada ejerce su mayor efecto osmótico cuando está separada de un volumen de solvente puro por una membrana impermeable a los solutos presentes. Si la solución está separada de otra de diferente osmolaridad, el flujo neto de agua dependerá de la diferencia de osmolaridad entre las dos soluciones. Mediante el ejemplo de la figura 39-14, el flujo neto de agua de B a A sería mucho menor si el compartimiento B contuviera, en vez de agua, una solución de glucosa de 5 mmol/l. Si las dos soluciones tuvieran la misma osmolaridad, el flujo osmótico sería cero. El flujo osmótico que se establece cuando dos soluciones están separadas por una membrana impermeable al soluto es proporcional a la diferencia de presión osmótica entre las dos soluciones. Esta última se puede expresar de la siguiente manera:

$$\Delta\pi = RT\,\Delta nC \qquad (19)$$

donde $\Delta\pi$ es la diferencia de presión osmótica, y ΔnC, la diferencia de osmolaridad entre las dos soluciones. Cuando dos soluciones tienen la misma osmolaridad, se dice que son isosmóticas. Si dos soluciones isosmóticas son separadas por una membrana que es impermeable al soluto, no se produce intercambio neto de agua entre ellas. Por ejemplo, si un glóbulo rojo se suspende en una solución de volumen infinito que contiene 150 mmol de NaCl/l (fig. 39-15), el flujo osmótico entre la solución y el glóbulo rojo será igual a cero. Esto se debe a dos causas principales: primero, la solución y el líquido intracelular del glóbulo rojo son isosmóticos (ambos tienen una osmolaridad de 300 mOsm/l); segundo, los mecanismos de transporte iónico que existen en la membrana celular la hacen virtualmente impermeable al NaCl. Considerada con respecto al líquido intracelular, la solución no sólo es isosmótica, sino que también es isotónica. Se dice que dos soluciones son isotónicas cuando no existe flujo osmótico neto de agua a través de la membrana que las separa. La distinción entre los términos isosmótico e isotónico es importante, ya que dos soluciones isosmóticas no son necesariamente isotónicas. Si un glóbulo rojo fuera suspendido en una solución isosmótica de urea (300 mmol/l), el resultado será un movimiento neto de agua de la solución al interior del glóbulo rojo. Como la membrana del glóbulo rojo es permeable a la urea y la concentración de urea en la solución es muy alta, las moléculas de urea difunden hacia el interior de la célula. La difusión de urea aumenta la osmolaridad del líquido intracelular (es decir, disminuye la concentración intracelular de agua), hecho que, a su vez, ocasiona un movimiento neto de agua hacia el interior del glóbulo rojo. En este caso, decimos que la solución es isosmótica e hipotónica. A pesar de que la osmolaridad de la solución y del líquido intracelular son iguales, la solución se comporta como si tuviera una osmolaridad menor de la que realmente posee.

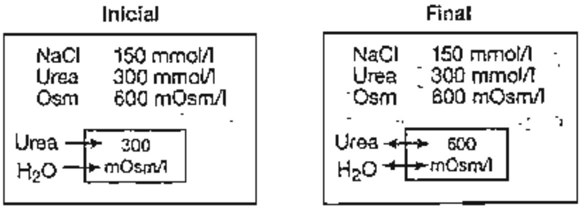


Fig. 39-16. Efecto osmótico de sumergir a un glóbulo rojo en una solución de volumen infinito que contiene 150 mmol/l de NaCl + 300 mmol/l de urea.

Si el glóbulo rojo se suspende en una solución de 300 mmol de urea/l más 150 mmol de NaCl/l (fig. 39-16), no habrá intercambio neto de agua entre la solución y el glóbulo rojo, a pesar de que la solución es hiperosmótica (600 mOsm/l) con respecto al glóbulo rojo. El efecto de la hiperosmolaridad de la solución, que tiende a producir la salida de agua del glóbulo rojo, es equilibrado exactamente por la difusión de urea al interior del glóbulo rojo. La solución es hiperosmótica pero isotónica, ya que no ha ocasionado un flujo neto de agua.

Cuando la membrana permite el pasaje de soluto, se modifica la ecuación (19) para tener en cuenta este factor:

$$\Delta\pi = RT\,\sigma\,\Delta nC \qquad (20)$$

donde σ es el coeficiente de reflexión del soluto en la membrana. El valor de σ puede variar de cero a la unidad. Un coeficiente de reflexión de 1 indica que la membrana es totalmente impermeable al soluto. El extremo opuesto es el coeficiente de reflexión cero, el cual indica que el soluto atraviesa fácilmente la membrana y alcanza igual concentración en ambos compartimientos. Cuanto mayor sea el valor de σ, mayor será el flujo neto de agua que se producirá cuando una solución de una osmolaridad determinada es puesta en contacto con un volumen de soluto puro.

Los líquidos del organismo pueden considerarse soluciones mixtas de varios solutos separados por membranas altamente permeables al agua, pero con diferentes coeficientes de reflexión para diferentes solutos. El efecto osmótico de una solución con estas características puede describirse cuantitativamente mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta\pi = RT\,(\sigma_1\,\Delta nC_1 + \sigma_2\,\Delta nC_2\,[\ldots]) \qquad (21)$$

donde σ_1 y σ_2 son los coeficientes de reflexión de los solutos 1 y 2, y ΔC_1 y ΔC_2 son las diferencias de concentración de los solutos 1 y 2 a través de la membrana.

Acidos y bases. La definición de ácidos y bases que se usa corrientemente es la formulada por Bronsted, quien definió a los ácidos como sustancias que proveen iones H^+ y a las bases como sustancias que aceptan iones H^+ de la solución. De acuerdo con esta definición, la sustancia HA es un ácido porque en solución:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^- \qquad (22)$$

A^- se denomina base conjugada, ya que puede aceptar iones H^+ de acuerdo con la concentración de éstos en el medio.

Las leyes de la disociación descritas al principio de este apéndice también se aplican a los ácidos y las bases. La mayoría de las moléculas de un ácido fuerte están disociadas, mientras que las moléculas de un ácido débil están disociadas en forma incompleta. Por consiguiente, la concentración de iones H^+ de una solución que contiene 1 mmol/l de un ácido débil será mucho menor que la concentración de H^+ de una solución que contiene 1 mmol/l de un ácido fuerte. La cantidad de átomos de hidrógeno por unidad de volumen es la misma en las dos soluciones; en la primera, sin embargo, una gran proporción de los átomos de hidrógeno está combinada con un anión, formando parte de moléculas no disociadas, mientras que en la segunda una mayor cantidad está libre en la solución como iones H^+.

pH y concentración de H^+. La concentración de H^+ del plasma y otros líquidos corporales se expresa habitualmente por medio de una notación especial, el pH, que es definido como:

$$pH = -\log [H^+] \tag{23}$$

donde $[H^+]$ es la concentración de iones H^+ en mol/l.

Una solución que tiene una concentración de H^+ de 1 mmol/l presenta un pH igual a 3, ya que:

$$1 \text{ mmol/l} = 0{,}001 \text{ mol/l} = 10^{-3} \text{ mol/l}$$

$$\log 10^{-3} = -3$$

y por consiguiente:

$$pH = -\log 10^{-3} = 3$$

Se debe notar que pH y $[H^+]$ están relacionados en forma inversa: cuando la $[H^+]$ aumenta, el pH disminuye, y viceversa.

El pH del agua a 22°C es de 7,0. Las soluciones de pH 7,0 son llamadas neutras; cuando el pH es mayor de 7,0 la solución es alcalina, y cuando es menor de 7,0, ácida.

Soluciones amortiguadoras. En el organismo existe una serie de ácidos débiles que, al pH existente en la mayoría de los líquidos orgánicos, están compuestos por cantidades aproximadamente iguales de moléculas disociadas y no disociadas. Si a una solución que contiene cantidades apreciables de A^- y de HA se le agrega un ácido fuerte, el H^+ proveniente de la disociación del ácido fuerte desplaza hacia la izquierda el equilibrio de la reacción:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

El exceso de H^+ se combinará con la base libre A^- para formar HA. Como consecuencia, $[A^-]$ disminuye, $[HA]$ aumenta y el cociente $[A^-]/[HA]$ se reduce. Aunque la concentración de átomos de hidrógeno en la solución ha aumentado, sólo una pequeña fracción de éstos permanece ionizada, ya que la mayor parte se ha combinado con A^- para formar más moléculas no disociadas de HA. Es decir, el exceso de H^+ agregado ha sido "atrapado" por los A^-.

El agregado de base a una solución que contiene cantidades apreciables de HA y A^- produce un resultado opuesto al obtenido por el agregado de ácido. En este caso, el exceso de base agregada se combina con el H^+ libre, lo que origina un desplazamiento hacia la derecha del equilibrio de la reacción:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

con aumento de la disociación de HA. Parte del H^+ liberado como consecuencia del incremento de la disociación de HA se combina con el exceso de A^-. En definitiva, $[A^-]$ disminuye y el cociente $[A^-]/[HA]$ aumenta. En este caso, el agregado de base ha sido compensado por la "liberación" de H^+ por el ácido débil.

En resumen, los cambios de $[H^+]$ de la solución han sido amortiguados porque la sustancia reguladora ha atrapado iones H^+ cuando éstos fueron agregados a la solución y ha liberado H^+ cuando se adicionó base a (o se sustrajeron H^+ de) la solución.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch. Esta ecuación describe los factores que regulan el pH de ácidos o bases débiles. Un ácido débil, HA, se disocia en H^+ y su base conjugada A^- de acuerdo con su constante de disociación:

$$K = \frac{[A^-]\,[H^+]}{[HA]} \tag{24}$$

Esta ecuación es una forma de la ecuación (15) que fue descrita para los electrólitos en general. La concentración de H^+ en una solución que contiene A^- y HA será:

$$[H^+] = \frac{[HA]}{[A^-]} \tag{25}$$

La ecuación (25) fue descrita por H. L. Henderson en sus estudios sobre las propiedades fisicoquímicas de la sangre. Expresándola en forma logarítmica:

$$\log [H^+] = \log K + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \tag{26}$$

Y también:

$$-\log [H^+] = -\log K + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \tag{27}$$

Por definición, $-\log [H^+] = pH$; el término $-\log K$ es definido como pK, y entonces:

$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \tag{28}$$

Esta ecuación, que se conoce como ecuación de Henderson-Hasselbalch, indica que el pH de una solución que contiene un ácido débil es determinado por dos factores fundamentales: el primero es el valor de pK, que es una característica fisicoquímica del ácido en particular; el segundo es el cociente entre las concentraciones de los dos componentes, el ácido débil HA y su base conjugada A^-. Debe notarse que es el cociente —y no el valor absoluto de las concentraciones individuales de A^- o de HA— el que determina el pH de la solución. Si a una solución reguladora se le agregaran o sustrajeran iguales cantidades de A^- y de HA, el pH permanecería inalterado, ya que el cociente A^-/HA se mantendría constante a pesar de los cambios en los valores individuales de $[A^-]$ y de $[HA]$.

Efecto del agregado de ácido a una solución amortiguadora. Supongamos que una solución contiene 10 mmol/l de HA y 10 mmol/l de A^-. La concentración total ($[HA] + [A^-]$) es de 20 mmol/l. Si el valor de pK es 6,8, el pH de la solución será:

$$pH = 6{,}8 + \log \frac{10}{10} = 6{,}8 + \log 1$$

Como log 1 = 0:

$$pH = 6{,}8$$

Es decir, cuando [HA] = [A⁻], pH = pK.

Si agregamos 1 mmol/l de H^+ bajo la forma de un ácido fuerte, parte del A^- libre en la solución se combinará con el exceso de H^+ agregado para formar HA. El agregado de H^+ produce un aumento de [HA] y una disminución de $[A^-]$ que es igual al aumento de [HA]; por consiguiente, la concentración total $[HA + A^-]$ permanece constante. Para calcular el cambio de pH producido supondremos que todo el H^+ agregado se combina con A^-, es decir, que la cantidad de H^+ agregado es igual al aumento de [HA] y a la disminución de $[A^-]$. Aunque no todo el H^+ agregado se combina con A^-, la proporción de H^+ que queda libre es tan pequeña en comparación con la cantidad de H^+ agregado que el error introducido es mínimo.

Los valores de $[A^-]$ y de [HA] después de agregar ácido serán:

$$[A^-] = (10 - 1) = 9 \text{ mmol/l}$$
$$[HA] = (10 + 1) = 11 \text{ mmol/l}$$

El nuevo pH de la solución será:

$$pH = 6{,}8 + \log 9/11$$
$$\log 9/11 = -0{,}09$$
$$pH = 6{,}8 - 0{,}09 = 6{,}71$$

Este cambio de pH corresponde a un cambio de $[H^+]$ de menos de 25 nmol/l. Expresado de otra manera, el agregado de 1 milimol (1 millón de nanomoles) de iones H^+ por litro ha originado un cambio de concentración de H^+ de la solución de menos de 25 nmol/l.

La efectividad de la mezcla amortiguadora se puede apreciar comparando el cambio de pH que ocurriría si la misma cantidad de ácido se agregara a un volumen igual de agua destilada, que también tiene un pH inicial de 7, pero que no contiene sustancias amortiguadoras. El pH inicial, 7, corresponde a una concentración de iones H^+ de 10^{-7} mol/l (10^{-4} mmol/l o 0,0001 mmol/l). En este caso, sin embargo, no existen bases conjugadas libres que puedan "atrapar" el exceso de iones H^+ agregados; por consiguiente, todo el H^+ agregado permanece en forma libre en la solución. La nueva concentración de H^+ será:

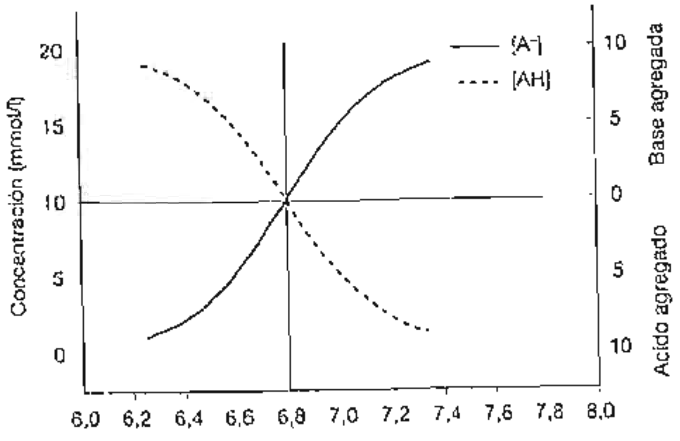


Fig. 39-17. Curva de titulación de una solución con un ácido débil (*AH*) y su base conjugada (*A*). La condición inicial es $[AH] = [A^-] =$ 10 mmol/l; pH = pK = 6,8. El agregado de ácido o de base altera la proporción de ácido y base, pero en un sistema cerrado la suma es constante $[AH] + [A^-] = 20$ mmol/l. Obsérvese que la capacidad amortiguadora (Δbase/ΔpH) es mayor cuando pH = pK = 6.8.

$$[H^+] = 0{,}0001 \text{ mmol/l} + 1 \text{ mmol/l} = 1{,}0001 \text{ mmol/l}$$

Si aproximamos la nueva $[H^+]$ a 1 mmol/l, el nuevo pH será:

$$pH = -\log [H^+]$$
$$[H^+] = 1 \text{ mmol/l} = 10^{-3} \text{ mol/l}$$
$$pH = -\log 10^{-3} = 3$$

En ambos casos se agregó la misma cantidad de H^+, 1 mmol/l (1 millón de nanomoles por litro). En la solución que contenía la sustancia amortiguadora el pH disminuyó 0,09 unidad, lo que corresponde a un aumento de $[H^+]$ de menos de 25 nmol/l. En el caso del agua destilada, el pH disminuyó 4 unidades, mientras que $[H^+]$ aumentó en forma prácticamente igual a la cantidad de H^+ agregado.

Capacidad amortiguadora de una solución. La capacidad amortiguadora (β) es un parámetro que se usa para describir la efectividad de una solución para amortiguar los cambios del pH que ocurren como consecuencia del agregado de ácido o base. β es definida como la cantidad de base que se debe agregar a un litro de solución para aumentar el pH en una unidad:

$$\beta = \frac{\Delta B}{\Delta pH} \left(\text{mmol.l}^{-1}.\text{pH}^{-1}\right) \qquad (29)$$

donde β es la capacidad amortiguadora, ΔB la cantidad de base agregada y ΔpH el cambio de pH de la solución. (Esta forma de expresión se usa para que el cociente ΔB/ΔpH sea siempre positivo. El agregado de ácido da lugar a un valor negativo tanto de ΔB como de ΔpH. El agregado de base, por otra parte, genera ΔB y ΔpH positivos.)

En el ejemplo anterior:

$$\beta = \frac{-1 \text{ mmol/l}}{-0{,}09 \text{ unidad pH}} = 11{,}1 \text{ mmol.l}^{-1}.\text{pH}^{-1}$$

es decir, se necesita agregar 11,1 mmol de H^+ por litro de solución para disminuir el pH de 7 a 6.

El valor amortiguador del agua, por otra parte, será:

$$\beta = \frac{-1 \text{ mmol/l}}{-4{,}0 \text{ unidades pH}} = 0{,}25 \text{ mmol.l}^{-1}.\text{pH}^{-1}$$

Curvas de titulación. Una curva de titulación de una sustancia amortiguadora se obtiene midiendo el cambio de pH que se produce como resultado del agregado de ácido o base, es decir, se mide el valor de β sobre una extensión considerable de valores de pH.

Cuando la cantidad de ácido o de base agregada se representa en función del cambio de pH, se obtiene una curva como la que se muestra en la figura 39-17. La pendiente de la curva representa el valor de β. La figura muestra la curva de titulación de la sustancia amortiguadora empleada en el ejemplo anterior; cuando $[HA] = [A^-] = 10$ mmol/l, pH = pK = 6,8. A medida que se agrega H^+, la concentración de A^- disminuye, la de HA aumenta y, por consiguiente, el pH disminuye. Cuando se agrega base ocurren los cambios opuestos.

Entre valores de pH de 6 a 8, la relación entre ácido o base agregada y cambio del pH es aproximadamente lineal; es decir, β es constante. Fuera de este intervalo de pH, ya sea hacia el lado ácido o el alcalino, β disminuye en forma evidente. El agregado de una pequeña cantidad de ácido o base produce un cambio acentuado en el pH de la solución. La razón por la cual β disminuye a medida que el pH de la solución se aleja del valor de pK de la sustancia amortiguadora es la siguiente: a pH bajo, la suma total de [HA] + [A^-] está representada casi en su totalidad por moléculas no disociadas HA, mientras que a pH alto [HA] es mínima y prácticamente todas las moléculas están en forma de A^-. Por ejemplo, a pH = 5, [HA] es de casi 20 mmol/l y [A^-] es de prácticamente cero. Si se agrega más ácido a la solución, no existirá A^- libre para combinar el exceso de H^+, el cual permanecerá libre con el consiguiente descenso del pH. En general, las sustancias amortiguadoras son más efectivas cuando el pH de la solución no se aleja más de una unidad del pK de la sustancia amortiguadora.

Otro factor que determina el valor de β es la concentración total de la sustancia amortiguadora, es decir, la suma de [HA] + [A^-].

Supongamos que tenemos la misma sustancia reguladora representada en la figura 39-17, pero que en este caso la suma de [HA] + [A^-] es de 10 mmol/l en lugar de 20 mmol/l.

Cuando [HA] = [A^-] = 5 mmol/l:

$$pH = pK = 6{,}8$$

Es decir, el pH inicial de la solución no ha cambiado. El cambio de pH que se produce después de agregar 1 mmol/l de H^+ será:

$$pH = 6{,}8 + \log [A^-]/[HA]$$

$$[A^-] = 5 - 1 = 4 \text{ mmol/l}$$

$$[HA] = 5 + 1 = 6 \text{ mmol/l}$$

$$pH = 6{,}8 + \log 4/6$$

$$\log 4/6 = -0.18$$

$$pH = 6{,}8 - 0{,}18 = 6{,}62$$

El agregado de 1 mmol/l de H^+ ha disminuido el pH de 6,8 a 6,62. El valor amortiguador de esta solución es:

$$\beta = \frac{\Delta B}{\Delta pH} = \frac{-1 \text{ mmol/l}}{-0{,}18} = 5{,}55 \text{ mmol.l}^{-1}.\text{pH}^{-1}$$

La disminución de [HA + A^-] a la mitad ha reducido el valor amortiguador de la solución a la mitad.

Cuando el pH de la solución se encuentra en una extensión aproximada de una unidad mayor o menor que el pK de la sustancia amortiguadora, β varía en forma prácticamente lineal con la concentración total ([HA] + [A^-]) de la solución.

Soluciones con varias sustancias amortiguadoras: el principio isohídrico. Los líquidos del organismo se pueden considerar soluciones complejas que contienen sustancias amortiguadoras en diferentes concentraciones y con distintos valores de pK. Para una sustancia amortiguadora determinada, la ecuación de Henderson-Hasselbalch indica que el cociente [A^-]/[HA], es decir, el estado de disociación de la sustancia, depende de dos factores principales: el pH de la solución y el pK de la sustancia amortiguadora en particular. Como hemos visto anteriormente, a medida que el pH de la solución se aleja del pK de la sustancia, varía su estado de disociación: en un extremo las moléculas se encontrarán casi totalmente disociadas, y en el otro, casi sin disociarse. Si una solución contiene las sustancias amortiguadoras HA_1 y HA_2, las cuales tienen pK_1 y pK_2, respectivamente, la ecuación de Henderson-Hasselbalch para esta solución se puede escribir:

$$pH = pK_1 + \frac{\log [A^-]_1}{[HA]_1} = pK_2 + \frac{\log [A^-]_2}{[HA]_2} \qquad (30)$$

Si a esta solución se le agrega ácido, el exceso de H^+ originará una disminución de ambos cocientes, $[A^-]_1/[HA]_1$ y $[A^-]_2/[HA]_2$, ya que tanto A_1^- como A_2^- participarán en el atrapamiento del H^+ agregado a la solución. La proporción de H^+ que se combinará con cada una de las bases conjugadas dependerá de la concentración de cada una de ellas en la solución. La concentración de A_1^- y de A_2^- es determinada, a su vez, por dos factores: la concentración total ([A^-] + [HA]) de cada una de las sustancias amortiguadoras y los respectivos pK. Si, por ejemplo, a igual concentración total de ambos amortiguadores, pK_1 fuera 9 y el pH de la solución fuera 7, la contribución de A_1^- para atrapar los iones H^+ agregados sería mínima, ya que a ese pH la mayoría de las moléculas se encontrarían no disociadas en forma de HA_1 y la concentración de A_1^- sería mínima. Por otra parte, si ambas sustancias tuvieran el mismo pK, la contribución de las sustancias individuales al valor amortiguador total de la solución estaría en relación directa con la concentración total ([A^-] + [HA]) de cada una de ellas.

Una consecuencia del principio isohídrico es que, estudiando el comportamiento de una de las sustancias amortiguadoras, podemos predecir el comportamiento de las otras presentes en la solución, ya que todas deben obedecer a la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Este principio es usado corrientemente en la clínica, pues sólo se mide directamente uno de los sistemas amortiguadores, el HCO_3^-/CO_2.

El sistema HCO_3^-/CO_2. Como se vio al analizar el transporte de gases por la sangre (cap. 34), parte del CO_2 producido por las células se hidrata, tanto en el plasma como en los glóbulos rojos, para formar H_2CO_3, de acuerdo con la reacción:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \qquad (31)$$

La velocidad de esta reacción es unas 500 veces mayor en el glóbulo rojo que en el plasma debido a que el glóbulo rojo contiene anhidrasa carbónica, que cataliza la reacción:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

en ambas direcciones. Por consiguiente, la formación de H_2CO_3 es mucho mayor en el glóbulo rojo que en el plasma, ya que el tiempo disponible para la hidratación o deshidratación del CO_2 en el organismo está limitado por el tiempo que transcurre hasta que la sangre circula por el pulmón.

El ácido carbónico, H_2CO_3, se disocia en iones HCO_3^- e H^+. La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el ácido carbónico se puede representar:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \qquad (32)$$

El H_2CO_3 es un ácido relativamente fuerte; su pK a 37°C es de alrededor de 3,8. Esto quiere decir que, al pH de los lí-

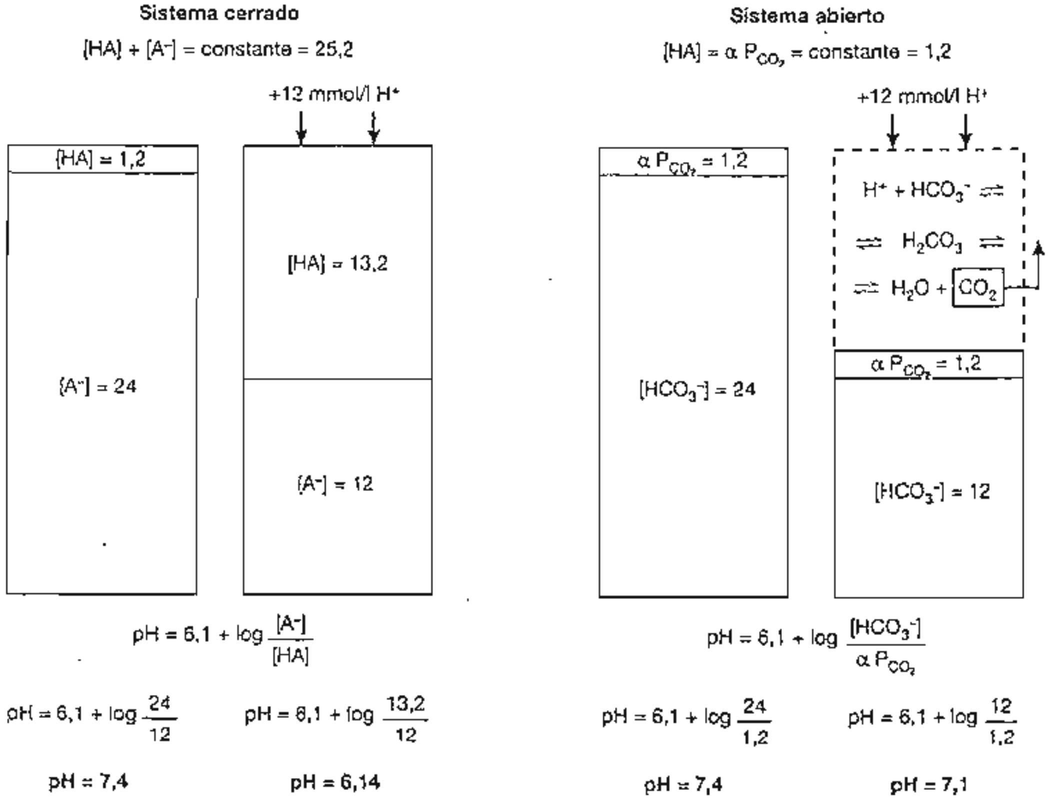


Fig. 39-18. Efecto del agregado de H^+ en un sistema cerrado y en un sistema abierto. El agregado de 10 mmol/l de H^+ a un sistema cerrado de pK 6,1 causa mayor cambio de pH que el mismo agregado a un sistema abierto con la misma concentración y el mismo pH. En el segundo caso, el componente ácido en exceso es eliminado del sistema.

quidos orgánicos, la mayoría de las moléculas de ácido carbónico están disociadas en H^+ y HCO_3^-.

Si en lugar de utilizar la ecuación (32) consideramos al sistema HCO_3^-/CO_2 en su totalidad, la ecuación (31) se puede representar de la siguiente manera:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \qquad (33)$$

La ecuación de Henderson-Hasselbalch para este sistema será entonces:

$$pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \qquad (34)$$

donde pK′ es el logaritmo negativo de la constante de disociación de la reacción representada en la ecuación (33). A 37°C, pK′ es 6,1. $[CO_2]$ indica la concentración de dióxido de carbono disuelto, expresada en mmol/l. $[CO_2]$ también incluye las moléculas de H_2CO_3 presentes en la solución. Sin embargo, al pH de los líquidos corporales, la concentración de moléculas de CO_2 disueltas es unas 500 veces mayor que la de moléculas de H_2CO_3, de manera que el H_2CO_3 presente puede ser ignorado. La concentración de CO_2 disuelto es proporcional a la presión parcial de CO_2 en la solución:

$$[CO_2] = \alpha \, P_{CO_2} \qquad (35)$$

donde α es el coeficiente de solubilidad para el CO_2, expresado en $mmol.l^{-1}.mm\ Hg^{-1}$. Para la mayoría de los líquidos corporales, α es de alrededor de 0,03 $mmol.l^{-1}.mm\ Hg^{-1}$. La ecuación (34), entonces, se puede representar:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 \, P_{CO_2}} \qquad (36)$$

En el plasma, $[HCO_3^-]$ es de alrededor de 24 mmol/l y la P_{CO_2} es de 40 mm Hg. Por consiguiente:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{24}{0{,}03 \times 40} =$$
$$= 6{,}1 + \log (24/1{,}2) = 6{,}1 + \log 20 =$$
$$= 6{,}1 + 1{,}3 = 7{,}4$$

A pesar de que el valor de pK′ es considerablemente diferente del pH del plasma y de otros líquidos orgánicos, el sistema HCO_3^-/CO_2 es un sistema amortiguador muy eficaz. Esto se debe a que uno de los miembros del sistema, el CO_2, está en equilibrio con el gas alveolar. Constituye un sistema abierto en el cual el término P_{CO_2} tiende a permanecer constante después del agregado de ácido o base, ya que la P_{CO_2} es determinada por el nivel de la ventilación alveolar. En los sistemas cerrados que hemos considerado hasta ahora, la concentración total ($[HA] + [A^-]$) es la que permanece constante cuando se agrega ácido o base. Las ventajas del sistema abierto se representan por el ejemplo de la figura 39-18. Si a una solución que contiene HCO_3^-/CO_2 se le agrega un exceso de H^+, el equilibrio de la reacción (32) se desplaza hacia la izquierda. El exceso de H^+ es atrapado por los iones HCO_3^- para formar H_2CO_3, el cual se deshidrata y forma CO_2. El exceso de CO_2 formado es eliminado por la ventilación alveolar, que tiende a mantener la P_{CO_2} constante. El cociente $[HCO_3^-]/P_{CO_2}$ disminuye mucho menos de lo que hubiera ocurrido si la disminución de $[HCO_3^-]$ se hubiese acompañado de un aumento proporcional en el denominador, como ocurriría en un sistema cerrado.

SECCION VII – METABOLISMO Y ENDOCRINOLOGIA

40

Generalidades sobre metabolismo

Gladys Chiappe de Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

El requerimiento de energía necesario para las funciones vitales de la célula, y en consecuencia del organismo entero, se obtiene a partir de glúcidos, lípidos y proteínas. Estos compuestos son ingeridos por el adulto sano con la dieta para mantener un consumo aproximado de 2.500 kcal/día. Luego de ser digeridos, los glúcidos son absorbidos principalmente como glucosa; los lípidos como glicerol, ácidos grasos y colesterol, y las proteínas como aminoácidos. El requerimiento de energía puede variar entre 1.500 y 5.000 kcal/día de acuerdo con el peso corporal del individuo y la actividad que realiza. Gran parte de esta energía se utiliza en el metabolismo basal, es decir, para las reacciones químicas de las células y el trabajo mecánico (como el de la respiración y la actividad cardíaca) cuando el individuo se encuentra en reposo.

El metabolismo basal puede aumentar un 15% por el hecho de ingerir alimentos. Este incremento del metabolismo, conocido antes como *acción dinámica específica de los alimentos*, recibe actualmente la denominación de *termogénesis inducida por la dieta*. Este requerimiento basal de energía puede atribuirse a: 1) mecanismos de absorción intestinal; 2) reacciones químicas involucradas en el almacenamiento de los glúcidos como glucógeno o en la conversión de éstos en grasa de depósito; 3) reacciones de desaminación de aminoácidos y formación de urea; 4) reacciones que utilizan lípidos. El resto del gasto de energía diario va a depender de las actividades voluntarias e involuntarias del individuo.

En la figura 40-1 se muestran valores aproximados de la composición de un adulto normal de 70 kg de peso corporal, junto con la distribución de la energía almacenada bajo la forma de hidratos de carbono (glúcidos), proteínas y lípidos.

Tomando siempre como ejemplo al ser humano adulto de 70 kg, la reserva de glúcidos es de aproximadamente 500 g, de los cuales alrededor de 100 g, contenidos en el líquido extracelular y en el hígado como glucógeno, están disponibles con rapidez. La cantidad de glúcidos promedio que se utilizan por día es de 250 g (1.000 kcal), y se aconseja una ingesta mínima de 150 g. Sin ingesta de hidratos de carbono (*aporte exógeno*), se requiere la síntesis a partir de otras fuentes (*aporte endógeno*). La producción endógena de glucosa proviene del glucógeno (*glucogenólisis*) y de la síntesis a partir de aminoácidos y, en mucho menor proporción, del glicerol contenido en los triglicéridos (*gluconeogénesis*). De este modo es posible mantener constante la concentración normal y necesaria de glucosa en sangre en los períodos interdigestivos y en condiciones de ayuno. Esto es muy importante porque el cerebro utiliza principalmente glucosa como fuente de energía.

El intercambio de proteína corporal es de 200-300 g/día, es decir, un 2,5% del contenido corporal total (~10 kg) y alrededor del 4% de la fracción que se metaboliza rápidamente (~6 kg). Por otra parte, la liberación diaria de aminoácidos de la principal fuente endógena (músculo) es de aproximadamente 30 g, o sea que una ingesta diaria de este orden sería suficiente para el adulto sano. Sin embargo, el requerimiento mínimo diario para el adulto es menor (~0,5 g/kg) porque existe una eficiente reutilización de los aminoácidos derivados de la proteólisis y que permanecen en el espacio intracelular. Debido al crecimiento, el requerimiento mínimo diario por unidad de peso corporal es mucho mayor en los niños (1,5 a 2,0 g/kg). Si bien los aminoácidos pueden ser utilizados como fuente de energía, deben conservarse para la renovación de las proteínas estructurales y funcionales. Por otra parte, los aminoáci-

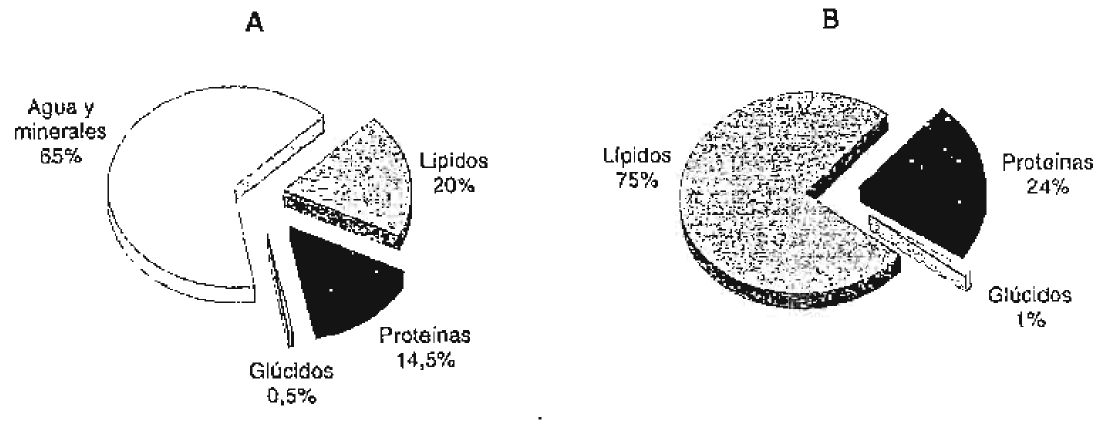


Fig. 40-1. *A.* Composición de un adulto normal de 70 kg de peso corporal. *B.* Distribución aproximada de la energía almacenada como glúcidos, lípidos y proteínas.

dos esenciales no pueden reemplazarse mediante la resíntesis endógena.

El intercambio de grasa es de aproximadamente 100 g/día y representa menos del 1% de la reserva corporal. A diferencia de los depósitos de glúcidos y proteínas, que están limitados por la función y el tamaño de los distintos órganos, el depósito de grasa es variable. El porcentaje del peso corporal determinado por la grasa puede variar desde el 5% en individuos muy delgados hasta el 80% en los patológicamente obesos. Dado que existe un depósito abundante de grasa, no se ha establecido un requerimiento mínimo diario. La excepción la constituyen los ácidos grasos esenciales no saturados, que deben ser aportados necesariamente por la dieta.

Los hidratos de carbono, proteínas y lípidos proporcionan su máximo contenido energético cuando se metabolizan en presencia de oxígeno (O_2) para formar dióxido de carbono (CO_2) y agua:

$$\text{Sustrato} + O_2 \longrightarrow CO_2 + H_2O + \text{Energía}$$

El cociente entre el volumen de CO_2 producido (V_{CO_2}) y el volumen de oxígeno consumido (V_{O_2}) se denomina cociente respiratorio (CR). El CR para los glúcidos, tomando como ejemplo la glucosa, es de 1:

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \longrightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O + \text{Energía}$$

$$CR = \frac{6\,CO_2}{6\,O_2} = 1$$

Para los lípidos, tomando como ejemplo el ácido palmítico, es de 0,70:

$$C_{15}H_{31}COOH + 23\,O_2 \longrightarrow 16\,CO_2 + 16\,H_2O + \text{Energía}$$

$$CR = \frac{16\,CO_2}{23\,O_2} = 0{,}70$$

El CR de las proteínas, tomando un promedio de los aminoácidos que las componen, es de 0,80. En condiciones normales las proteínas contribuyen muy poco como fuente de energía. La cantidad de proteína metabolizada se puede medir por el nitrógeno urinario. Por cada gramo de proteína oxidado se excretan en la orina 0,16 g de nitrógeno.

La cantidad de energía que liberan por gramo los glúcidos, proteínas y lípidos cuando son oxidados se denomina *valor calórico de los alimentos*. Cuando la energía liberada se expresa por litro de oxígeno necesario para su oxidación, se la denomina *valor calórico del oxígeno*. Estos valores figuran en la tabla 40-1.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ADP	Adenosina-difosfato
ATP	Adenosina-trifosfato
CTP	Citidina-trifosfato
GTP	Guanosina-trifosfato
UTP	Uridina-trifosfato
CoQ	Coenzima Q
FAD$^+$	Dinucleótido de flavina y adenina
FADH$_2$	FAD reducido
FMN	Mononucleótido de flavina
FMNH$_2$	FMN reducido
NAD$^+$	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH	NAD reducido

Tabla 40-1. Energía liberada por la oxidación de glúcidos, lípidos y proteínas

	Kilocalorías producidas por gramo	*Kilocalorías producidas por litro de O_2*	*Cociente respiratorio*
Glúcidos	4,1	5,0	1,00
Lípidos	9,3	4,7	0,70
Proteínas	4,1	4,6	0,80

Los seres vivos constituyen sistemas que intercambian energía con el medio ambiente; por lo tanto no escapan a la leyes de la termodinámica.

NOCIONES DE TERMODINAMICA

La termodinámica es la ciencia que estudia las transformaciones de energía. En termodinámica, un *sistema* es una porción del *universo* que se encuentra dentro de una región definida. El resto del universo, con el cual el sistema puede interactuar, es el *entorno*. La suma del sistema y el entorno forma el universo (fig. 40-2). En termodinámica, se denomina *flujo de calor* al intercambio de energía que resulta de la diferencia de temperatura entre dos sistemas, mientras que *trabajo* se refiere a la transferencia de energía por otros medios. Cuando ingresa calor en un sistema, aumenta la energía interna de éste. Cuando un sistema realiza trabajo hacia su entorno, disminuye su energía interna. Un cambio en el estado de un sistema se denomina *proceso*. La *primera ley de la termodinámica* establece que *la energía total de un sistema y su entorno es una constante*. En otras palabras, en todo proceso la cantidad total de energía se conserva.

Si E_i es la energía de un sistema al iniciarse un proceso y E_f la energía que posee al finalizar éste:

$$\Delta E = E_f - E_i = Q - W \tag{1}$$

donde ΔE es el cambio en el contenido de calor o energía interna del sistema, Q es la cantidad de calor absorbida por el sistema y W es el trabajo realizado por éste. La cantidad de calor Q es la energía que sólo puede realizar trabajo por medio de un cambio de temperatura y presión, y se mide en calorías/mol. La cantidad de calor de un sistema a presión constante se denomina *entalpía* (H). Ese contenido calorífico puede disminuir porque se libera calor al entorno (–ΔH) o puede aumentar porque hay absorción de calor desde éste (+ΔH). Si hay flujo de calor hacia el interior de un sistema y el sistema realiza trabajo, la energía interna es la diferencia entre la cantidad de calor que ingresa en el sistema y el trabajo que realiza. Un sistema puede pasar de un estado a otro por realizar trabajo, por perder calor o por ambas causas. La unidad de energía calórica es la caloría pequeña o caloría (cal), y equivale a la cantidad de calor que requiere 1 g de agua para elevar 1°C (desde 14,5 a 15,5°C) su temperatura. Mil calorías constituyen la caloría grande (Cal), también denominada kilocaloría (kcal). El cuerpo humano produce alrededor de 2.500 kcal de energía diarios. Parte de esta energía se utiliza para realizar trabajo, parte se emplea para reacciones de remodelación interna y crecimiento, y el resto se elimina como calor.

La primera ley de la termodinámica no predice si una reacción puede ocurrir o no espontáneamente. Para que una reacción se produzca espontáneamente se debe agregar un factor a ΔE. Ese factor se denomina *entropía* (S), y representa una medida del desorden de un sistema.

Los organismos vivos son sistemas con alto grado de orden. Cuando un organismo crece, se remodela o mantiene su homeostasis, gasta energía para mantener ese orden. La entropía de un sistema aumenta (ΔS es positiva) cuando se vuelve más desordenado. La *segunda ley de la termodinámica* establece que *un proceso puede ocurrir espontáneamente solamente si la entropía del sistema y el entorno aumentan.*

La dificultad para aplicar el concepto de entropía a fin de conocer si un proceso bioquímico puede ocurrir espontáneamente o no radica en que los cambios de entropía de las reacciones químicas no son fácilmente mensurables. Esta dificultad puede obviarse usando otra función termodinámica, denominada *energía libre* o energía disponible para realizar trabajo útil (G). En 1878, J. W. Gibbs combinó las dos leyes de la termodinámica y definió G mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad (2)$$

donde ΔG es el cambio de energía libre de un sistema que se transforma a presión constante (P) y temperatura constante (T); ΔH es el cambio de energía total o entalpía, y ΔS es el cambio de entropía del sistema. El cambio de entalpía a presión constante está dado por:

$$\Delta H = \Delta E + P\Delta V \qquad (3)$$

donde P es presión y ΔV es el cambio de volumen.

En todas las reacciones bioquímicas, el cambio de volumen es muy pequeño, de modo que ΔH es aproximadamente igual a ΔE. De este modo, la ecuación (2) se puede escribir:

$$\Delta G = \Delta E - T\Delta S \qquad (4)$$

Por ende, el ΔG de una reacción depende del cambio de energía interna y de la variación de entropía del sistema. Sólo los cambios de ΔG pueden predecir si una reacción puede ocurrir espontáneamente o no. Así:

a) Un sistema está en equilibrio cuando ΔG es igual a cero.

b) Cuando ΔG es positivo, la reacción no puede producirse espontáneamente. Para que la reacción se realice es necesario el ingreso de energía del entorno.

c) Una reacción puede ocurrir espontáneamente sólo si ΔG es negativo.

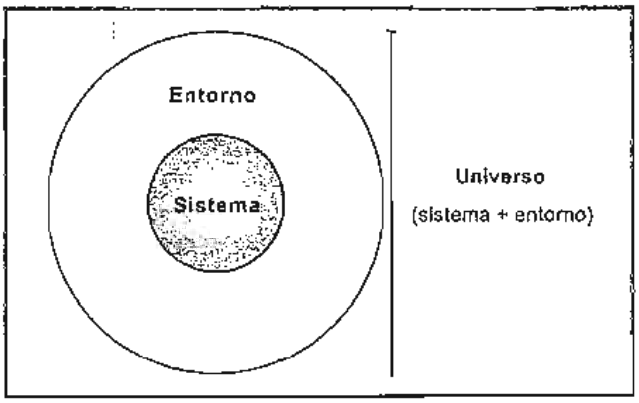


Fig. 40-2. El universo es la suma del sistema más su entorno. Un "sistema biológico" puede estar constituido por una reacción química, una célula, un órgano, un individuo, etcétera.

La dirección de las reacciones químicas depende de los cambios de energía libre del proceso; la energía libre es la fracción de energía total del sistema que está disponible para realizar trabajo. En términos de energía libre, la segunda ley de la termodinámica se puede reformular diciendo que todo proceso espontáneo, incluidas las reacciones químicas, irá en cualquier dirección a expensas de una disminución de la energía libre. El ΔG de una reacción depende de la energía libre de los productos (estado final) menos la energía libre de los reactantes (estado inicial), y es independiente de los pasos intermedios realizados para que se lleve a cabo. Si consideramos una reacción en que los compuestos A y B dan como productos de reacción C y D, o sea:

$$A + B \longrightarrow C + D$$

y la constante de equilibrio K de la reacción es:

$$K = \frac{[C][D]}{[A][B]} \qquad (5)$$

El cambio de energía libre (ΔG) de la reacción y su relación con K es:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \log_e = \frac{[C][D]}{[A][B]} \qquad (6)$$

donde ΔG° es el "cambio de energía estándar" en kcal/mol; R (constante general de los gases) = $1{,}98 \times 10^{-3}$ kcal.mol^{-1}.°K^{-1}; T = 298°K (a 25°C), y A, B, C y D, las actividades o concentraciones molares de los reactantes.

ΔG es igual a ΔG° cuando las concentraciones de A, B, C y D son 1 M. Por convención, para facilitar los cálculos de energía libre de las reacciones bioquímicas, se considera que éstas se realizan a pH 7. De este modo, cuando el ion H^+ participa de la reacción, su actividad es 1. Cuando el agua participa enla reacción, su actividad también se considera 1. Bajo estas condiciones (pH 7), ΔG° es $\Delta G^{\circ\prime}$, y sustituyendo en la ecuación (6) queda:

$$\Delta G^{\circ} = \Delta G^{\circ\prime} + 1{,}35\ \text{kcal/mol} . \log_{10} \frac{[C][D]}{[A][B]} \qquad (7)$$

Como ya mencionamos, en el equilibrio, ΔG = 0; así, de la ecuación (7) tenemos que:

$$\Delta G^{\circ\prime} = -1{,}35\ \text{kcal/mol} . \log_{10} \frac{[C][D]}{[A][B]} \qquad (8)$$

y K de (5) a pH 7 pasa a ser K′. Reemplazando en (8):

$$\Delta G^{\circ\prime} = -1{,}35\ \text{kcal/mol} . \log_{10} K'$$

De este modo, conociendo el valor de la constante de equilibrio K′, se puede calcular la energía involucrada en una reacción o proceso químico.

METABOLISMO ENERGETICO

La degradación de los compuestos orgánicos que ingresan en el organismo con los alimentos para proveer energía se denomina *catabolismo*. El catabolismo libera energía potencial química, parte de la cual toma la forma de calor. Ya mencionamos que el adulto, en condiciones de peso corporal estable, consume aproximadamente 2.500 kcal/día. Por otra parte, la síntesis de compuestos a partir de moléculas simples es lo que constituye el *anabolismo* (fig. 40-3). Este proceso es necesario para el reemplazo, crecimiento y desarrollo del tejido. Las reacciones bioquímicas que participan en el *catabolismo* y *anabolismo* son catalizadas por enzimas específicas.

La principal fuente de energía del organismo proviene de la glucosa cuando se oxida a CO_2 y H_2O. Si la glucosa fuera oxidada completamente en un horno, la cantidad de energía liberada como calor sería de 686 kcal/mol. En el organismo la glucosa, así como otras sustancias, se degrada y libera energía gradualmente por medio de una serie de reacciones bioquímicas que involucran numerosos compuestos intermedios. La energía liberada es transferida a nucleótidos fosforilados: adenosina-trifosfato (ATP), guanosina-trifosfato (GTP), citidina-trifosfato (CTP) y uridina-trifosfato (UTP). De todos ellos, el más importante como reserva energética es el ATP. Los demás nucleótidos son interconvertibles con el ATP.

La hidrólisis del ATP a adenosina-difosfato (ADP) y fosfato inorgánico (P_i) libera 7,3 kcal/mol. Es decir, la célula puede disponer de esa energía del ATP acoplando la hidrólisis de éste a reacciones químicas que requieran energía. La reserva de ATP en el citoplasma es pequeña. De modo que, a medida que se va utilizando, el ATP debe ser repuesto constantemente por medio de reacciones que generan energía para fosforilar ADP a ATP.

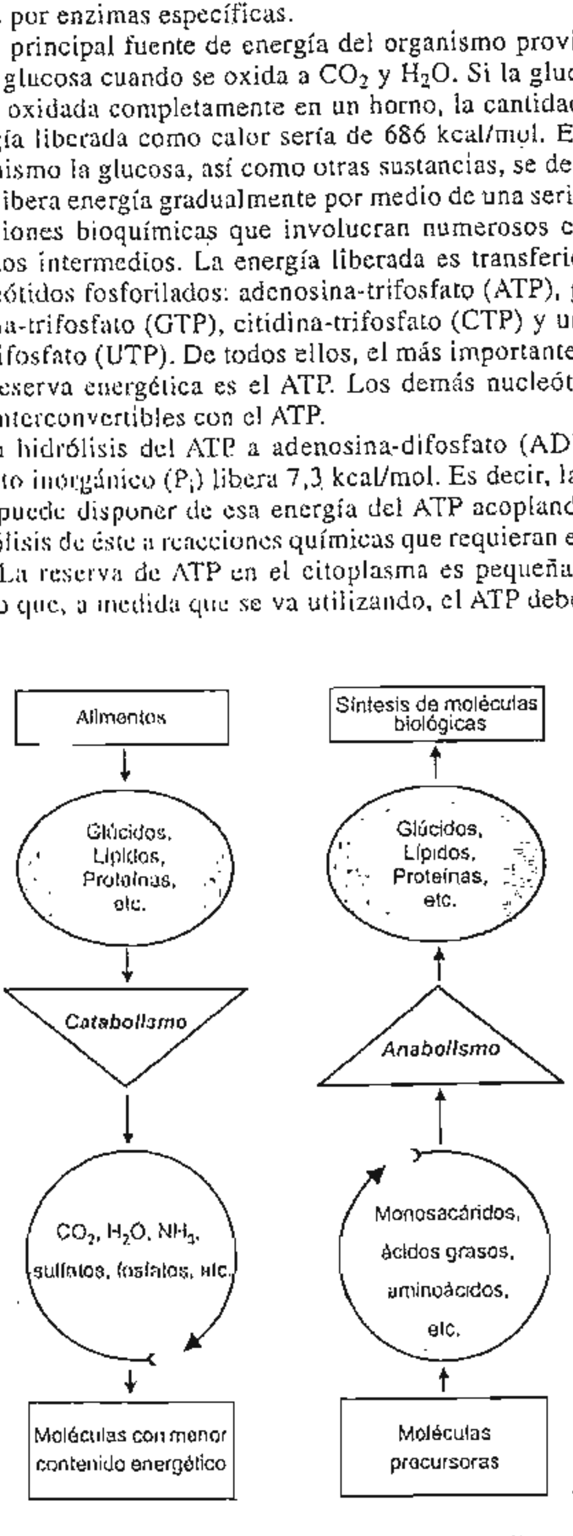

Alimentos
Síntesis de moléculas biológicas
Glúcidos, Lípidos, Proteínas, etc.
Glúcidos, Lípidos, Proteínas, etc.
Catabolismo
Anabolismo
CO_2, H_2O, NH_3, sulfatos, fosfatos, etc.
Monosacáridos, ácidos grasos, aminoácidos, etc.
Moléculas con menor contenido energético
Moléculas precursoras

Fig. 40-3. Representación esquemática del catabolismo y del anabolismo.

Hay dos mecanismos para regenerar ATP. Uno de ellos es la fosforilación a nivel del sustrato, y se realiza transfiriendo el grupo fosfato de compuestos intermedios fosforilados al ADP para formar ATP. Algunas de estas fosforilaciones a nivel del sustrato se llevan a cabo en ausencia de oxígeno, por lo cual esta condición se denomina metabolismo *anaeróbico*. El segundo mecanismo de producción de ATP, denominado *fosforilación oxidativa*, ocurre en el interior de la mitocondria, requiere oxígeno y produce la mayor parte del ATP necesario para el organismo. La fosforilación oxidativa y la serie de reacciones químicas que llevan a ella es lo que constituye el metabolismo *aeróbico*.

Para mantener la actividad contráctil, el músculo utiliza otra reserva como fuente de uniones fosfato de alta energía, la creatina-fosfato o fosfocreatina, la cual regenera el ATP necesario para la contracción:

$$\text{Creatina-fosfato} + \text{ADP} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\textit{Creatina-cinasa}} \text{ATP} + \text{Creatina}$$

A pH 7, la energía liberada por la hidrólisis de la creatina-fosfato es de –10,3 kcal/mol, y por la del ATP, de –7,3 kcal/mol. O sea que la energía libre para formar ATP a partir de creatina-fosfato es de –3 kcal/mol.

El catabolismo de las distintas sustancias para proveer energía se produce mediante una serie de reacciones de oxidorreducción. Cuando una molécula cede un electrón y se oxida, otra molécula acepta dicho electrón y se reduce. La mayoría de la energía proveniente de la glucosa es capturada por reacciones de oxidorreducción. En tales reacciones es muy importante la participación de las coenzimas *dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+)* y *dinucleótido de flavina y adenina (FAD^+)*. Cuando aceptan electrones (se reducen), se convierten en *NADH* y *$FADH_2$*. La reoxidación de estas coenzimas reducidas se lleva a cabo en la mitocondria mediante una serie de reacciones en cadena que transportan electrones y que en presencia de oxígeno forman agua. Dichas reacciones liberan energía que se utiliza para la formación de ATP (fig. 40-4).

Cadena respiratoria o de transporte de electrones. Como ya lo mencionamos, la finalidad de esta cadena de transporte de electrones es reoxidar las coenzimas NADH y $FADH_2$ reducidas como consecuencia de la oxidación de glúcidos, lípidos y proteínas. En este proceso, los electrones liberados no son capturados directamente por el oxígeno pues ello generaría una reacción explosiva al producirse una cantidad de energía libre muy grande. Por el contrario, los electrones se dirigen hacia el oxígeno a través de una serie de aceptores de electrones, lo que permite la liberación gradual de la energía libre, que es almacenada bajo la forma de ATP. Este mecanismo constituye la fosforilación oxidativa. Los componentes de esta cadena de transporte de electrones son complejos enzimáticos que se localizan en la membrana interna que forma las crestas de la mitocondria, las cuales rodean a la matriz mitocondrial.

La cadena está formada por tres grandes complejos enzimáticos: *NADH-Q-reductasa, citocromo-reductasa y citocromooxidasa*. Los grupos de estas enzimas que aceptan electrones son flavinas, sulfuro-hierro (S-Fe), iones cobre y hem. Durante la serie de reacciones de transferencia de electrones desde el NADH o $FADH_2$ al O_2 a través del sistema enzimático mencionado, se produce un flujo de protones hacia afuera de la matriz mitocondrial. Se genera así

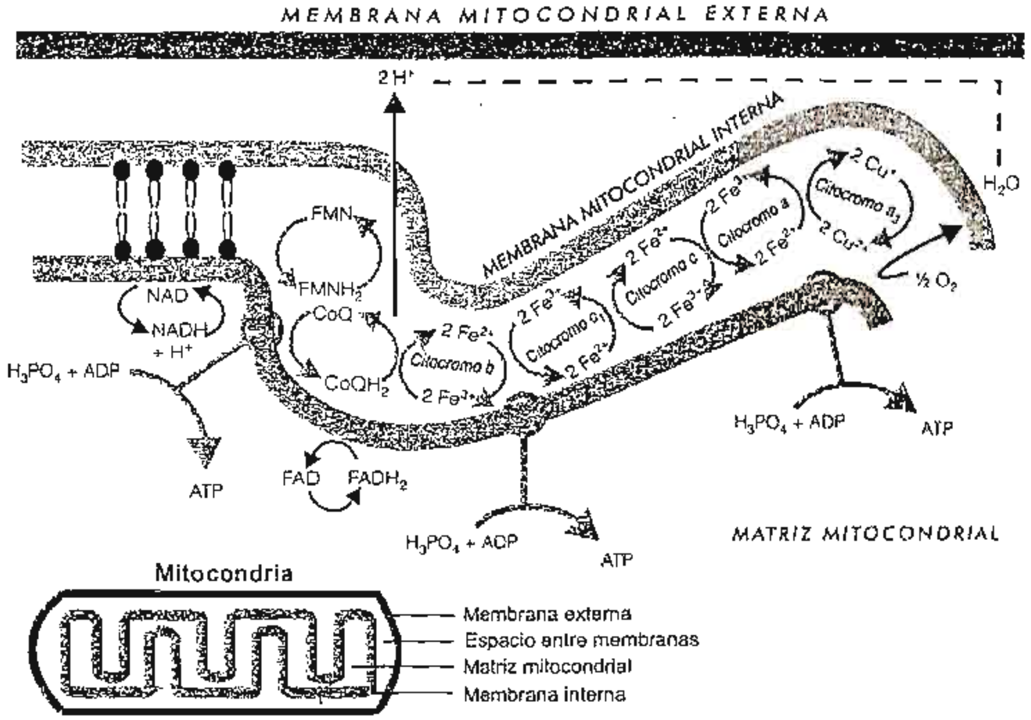


Fig. 40-4. Mitocondria y cadena de transporte de electrones. La secuencia de reacciones catalizadas por enzimas específicas que conducen a la oxidación de NADH y $FADH_2$ se cumple en la membrana interna de la mitocondria que forma la cresta que rodea a la matriz mitocondrial.

una fuerza impulsora de protones consistente en un gradiente de pH y de potencial eléctrico transmembrana. Cuando los protones regresan al interior de la matriz mitocondrial, se sintetiza el ATP. Es decir, la oxidación de NADH y $FADH_2$ y la fosforilación de ADP a ATP están acopladas a un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna.

La síntesis de ATP la realiza un complejo enzimático que se encuentra en la membrana mitocondrial interna y que constituye la *ATPasa* mitocondrial o *ATP-sintasa.* Tanto el ADP como el ATP no difunden libremente a través de la membrana mitocondrial interna; una proteína transportadora específica, la ADP-ATP-translocasa, facilita que estas moléculas de elevada carga negativa atraviesen la barrera de permeabilidad de la membrana.

Los electrones de NADH ingresan en la cadena a nivel de la *NADH-Q-reductasa* o *NADH-deshidrogenasa.* Se transfieren dos electrones desde el NADH al grupo prostético de esta enzima, que es el mononucleótido de flavina (FMN), para dar lugar a la forma reducida, $FMNH_2$:

$$NADH + H^+ + FMN \longrightarrow FMNH_2 + NAD^+$$

Los electrones se transfieren desde el $FMNH_2$ a grupos S-Fe, que constituyen el segundo tipo de grupo prostético de la NADH-Q-reductasa, y desde allí son tomados por la coenzima Q (CoQ) o ubiquinona (Q). Este es el primer sitio de expulsión de protones y, en consecuencia, de formación de ATP.

La siguiente etapa del flujo de protones es a nivel de la *citocromo-reductasa.* Un citocromo es una proteína transportadora de electrones que tiene un grupo prostético hem con átomos de hierro que pasan alternativamente de su estado reducido Fe^{2+} a su estado oxidado Fe^{3+} durante el transporte de electrones. La función de la citocromo-reductasa es captar los electrones de la CoQ reducida ($CoQH_2$) y formar CoQ:

$$H_2CoQ \xrightarrow{\textit{Citocromo-reductasa}} CoQ$$

Este es el segundo sitio de la cadena de expulsión de protones a través de la membrana mitocondrial interna y lleva a la formación de otro ATP. La citocromo-reductasa, a su vez, contiene dos tipos de citocromos, b y c_1. La reductasa también contiene una proteína con grupos S-Fe y varias cadenas polipeptídicas. Los grupos prostéticos de los citocromos b, c_1 y c son Fe-protoporfirinas IX como el hem de la mioglobina y la hemoglobina. Por último, el tercer sitio de expulsión de protones y de formación de ATP está a nivel de la *citocromooxidasa,* que se encarga de la transferencia de electrones desde el citocromo c reducido a la molécula de oxígeno, que es el aceptor final. La citocromooxidasa es un complejo enzimático que contiene dos grupos hem y dos iones cobre. Los dos citocromos que componen la citocromooxidasa se denominan citocromo a y citocromo a_3. Como consecuencia de la oxidación de NADH a través de la cadena de transporte de electrones, la fosforilación oxidativa conduce a la formación de 3 ATP. La $FADH_2$ ingresa en la cadena de transporte de electrones a nivel de la $CoQH_2$; de este modo, la oxidación del $FADH_2$ a FAD^+ provee 2 ATP.

BIBLIOGRAFIA

Andreo, C. S.; Cazzulo, J. J. y Vallejos, R. H.: Metabolismo celular: bases termodinámicas de bioquímica general. En Torres, H. E.; Carminatti, H. y Cardini, C. E. (eds.): Bioquímica General. El Ateneo, Buenos Aires, 1983.

Bald, D.; Amano, T.; Muneyuki, E.; Pitard, B.; Rigaud, J.-L.; Kruip, J.; Hisabori, T.; Yoshida, M. and Shibata, M.: ATP synthesis by FoFi-ATP synthase independent of noncatalytic nucleotide binding site and insensitive to azide inhibition. J. Biol. Chem. 273: 865-870, 1998.

Hatefi, Y.: The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. Ann. Rev. Biochem. 54:1015-1069, 1985.

41

Metabolismo de los glúcidos

Gladys Chiappe de Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.co

Los glúcidos constituyen la fuente más importante de energía del organismo. Se ingieren con la dieta principalmente bajo la forma de polisacáridos (almidón) y disacáridos (sacarosa y lactosa). El aporte más importante de almidón proviene de los cereales, como el trigo y el maíz, y de algunas hortalizas; las fuentes de sacarosa son la caña de azúcar y la remolacha, y la de lactosa, la leche. Luego de su digestión, los glúcidos pasan a la circulación como monosacáridos. El principal glúcido del organismo es la glucosa. Otros monosacáridos provistos por la dieta, como la fructosa y la galactosa, son convertidos en glucosa y metabolizados como tal. Los niveles de glucosa en la circulación dependen de un *aporte exógeno* (los *alimentos*) y de un *aporte endógeno* (*glucogenólisis y gluconeogénesis*). Además de proveer energía mediante la generación de ATP, la glucosa puede almacenarse como reserva energética (glucógeno) en los distintos tejidos (principalmente hígado y músculo) o generar productos metabólicos intermedios necesarios para la síntesis de otros compuestos indispensables. Ejemplo de esto último es la síntesis, a través del ciclo de las pentosas, de la ribosa que, junto con la 2-desoxirribosa, integra moléculas biológicas importantes, como ATP, NAD$^+$, FAD, CoA, DNA y RNA. Por otra parte, otros glúcidos forman parte de glicoproteínas y glicolípidos que desempeñan papeles funcionales (receptores o enzimas) y estructurales (constituyentes de membrana).

APORTE ENERGETICO DE LA GLUCOSA

La glucosa que utiliza la célula puede provenir de la circulación o de los depósitos intracelulares de glucógeno. La glucosa es una molécula muy polar, de modo que, aun cuando existen elevados gradientes de concentración entre el espacio extracelular y la célula, su difusión al interior de ésta es muy pequeña. El ingreso de glucosa en la célula en la mayoría de los tejidos requiere de la presencia de la hormona pancreática insulina, la cual, al unirse a su receptor, promueve el pasaje de la glucosa a través de la membrana celular por medio de transportadores específicos. La diabetes mellitus, enfermedad crónica de alta prevalencia en la actualidad, se caracteriza por un déficit absoluto o relativo de insulina y, en consecuencia, por niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). Se han identificado varias isoformas de estos transportadores de glucosa, denominados GLUT (véase cap. 2). Cada isoforma es característica de uno o de varios tejidos. En el tejido adiposo y en el músculo esquelético y cardíaco, se ha demostrado que la insulina aumenta la actividad y la translocación de los transportadores (isoforma GLUT4) desde el citoplasma a la membrana celular, los cuales son internalizados en la célula llevando a la glucosa. Una vez que se encuentran en el citoplasma, la glucosa es liberada para su posterior metabolismo. Es así como, en los tejidos mencionados, la insulina aumenta la velocidad de ingreso de glucosa en la célula por intermedio de los GLUT4 (fig. 41-1).

En la figura 41-2 se esquematiza la primera vía metabólica de la glucosa que genera energía, la *glucólisis*. Esta vía metabólica, también conocida como vía de Embden-Meyerhof, está constituida por una secuencia de reacciones que convierten cada molécula de glucosa en dos de *piruvato* o de *lactato*. Las reacciones que conforman esta vía metabólica son catalizadas por enzimas específicas con un balance neto de 2 ATP por fosforilación a nivel del sustrato. Cuando las dos moléculas de *1,3-difosfoglicerato* se convierten en dos moléculas de *3-fosfoglicerato* en la reacción (6), se forman *2 ATP* a partir de 2 ADP. Más adelante, en la formación de dos moléculas de *piruvato* a partir de dos de *fosfoenolpiruvato* en la reacción (9), se forman otros *2 ATP*. Si bien se producen *4 moléculas de ATP* por fosforilación a nivel del sustrato, se utilizan 2 para la formación de *glucosa-6-fosfato* y *fructosa-1,6-bisfosfato* en las reacciones (1) y (3), respectivamente. Esto explica la producción neta de *2 ATP* a nivel del sustrato. Por otra parte, la conversión de dos moléculas de *gliceraldehído-3-fosfato* en dos de *1,3-difosfoglicerato* en la reacción (5) se realiza en presencia de dos fosfatos inorgánicos (2 P$_i$) y dos NAD$^+$ que se transforman en dos NADH + H$^+$. En presencia de oxígeno, estas dos moléculas de NADH + H$^+$ ingresan en la mitocondria por el ciclo del malato-aspartato y se oxi-

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CaM	Calmodulina
cAMP	Adenosina-monofosfato cíclico
CoA	Coenzima A
DAG	Diacilglicerol
IP$_3$	Inositol-1,4,5-trisfosfato
P$_i$	Fosfato inorgánico
PP$_i$	Pirofosfato inorgánico
PIP$_2$	Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato
PP1	Fosfatasa de proteínas 1
PP1G	PP1 asociada al glucógeno
UDPG	Uridina-difosfoglucosa

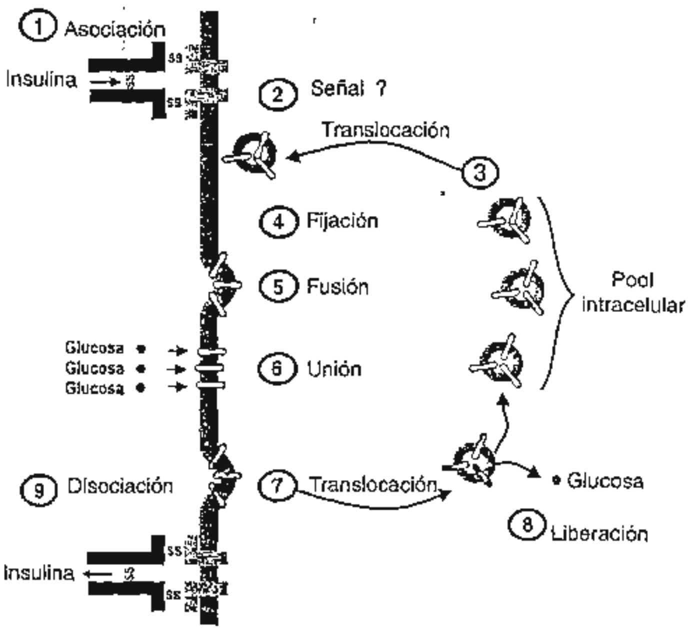
dan en la cadena de transporte de electrones para generar 6 moléculas de ATP (véase fig. 40-4). Así, en *aerobiosis*, hasta la formación de piruvato se produce un total de *8 ATP*.

Cuando la glucólisis se realiza a partir de glucógeno, se forman *9 ATP* debido a que este polisacárido de depósito genera glucosa-6-fosfato a partir de glucosa-1-fosfato sin requerir ATP.

En aerobiosis, la glucólisis continúa en el ciclo de Krebs y, mediante la cadena de transporte de electrones, la glucosa cede su máximo contenido energético. Es decir, en presencia de oxígeno, el piruvato ingresa en la mitocondria donde es oxidado completamente a CO_2 y H_2O; a este proceso se lo denomina *glucólisis aeróbica*.

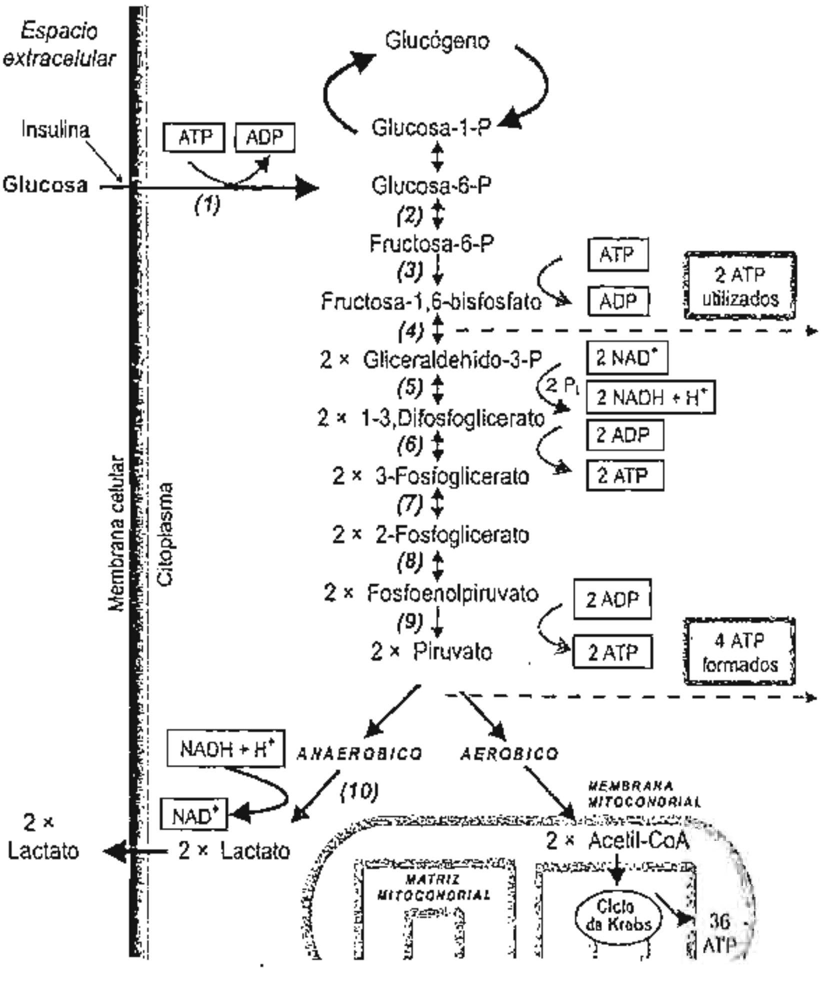
En situaciones en que el aporte de oxígeno es insuficiente, como ocurre en el trabajo muscular activo, el piruvato no ingresa en el ciclo de Krebs y se transforma en *ácido láctico*. En este caso se produce una *glucólisis anaeróbica*, y las dos moléculas de piruvato se transforman por acción de la enzima *lactato-deshidrogenasa* en dos de ácido láctico (reacción 10). Esta reacción requiere la presencia de dos moléculas de NADH + H^+, que se convierten en dos de NAD^+. En la glucólisis anaeróbica, el NADH + H^+ que se genera en la reacción (5) de la glucólisis no puede ser oxidado a NAD^+ en la cadena de transporte de electrones. Bajo estas condiciones se utiliza el NAD^+ que se produce en la transformación de piruvato a lactato, y así se impide que se interrumpa la glucólisis que conduce a la formación de ácido láctico.

La vía glucolítica hasta la formación de ácido pirúvico o de ácido láctico se cumple en el citoplasma de la célula.



① Asociación
Insulina
ss
ss
② Señal ?
Translocación
③
④ Fijación
⑤ Fusión
Pool intracelular
Glucosa
Glucosa
Glucosa
⑥ Unión
⑨ Disociación
⑦ Translocación
Glucosa
⑧ Liberación
Insulina
ss
ss

Fig. 41-1. Modelo que muestra el efecto de la insulina sobre la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT4). Cuando la insulina se asocia al receptor (*1*), se induce a través de señales intracelulares (*2*) la translocación de los GLUT4 desde el *pool* intracelular (*3*) hacia la membrana celular, donde se produce la fijación (*4*) y fusión o anclaje (*5*) de los GLUT4. Una vez que forman parte de la membrana, la glucosa se une a los transportadores (*6*), los cuales se translocan nuevamente hacia el citoplasma (*7*), donde los GLUT4 liberan la glucosa (*8*) y regresan al *pool* intracelular. Este mecanismo se frena cuando se produce la disociación de la insulina de su receptor (*9*).



Espacio extracelular
Insulina
Glucosa
ATP
ADP
(1)
Glucógeno
Glucosa-1-P
Glucosa-6-P
(2)
Fructosa-6-P
(3)
ATP
ADP
2 ATP utilizados
Fructosa-1,6-bisfosfato
(4)
2 × Gliceraldehído-3-P
2 NAD⁺
(5)
2 Pi
2 NADH + H⁺
2 × 1-3,Difosfoglicerato
2 ADP
(6)
2 × 3-Fosfoglicerato
2 ATP
(7)
2 × 2-Fosfoglicerato
(8)
2 × Fosfoenolpiruvato
2 ADP
(9)
2 × Piruvato
2 ATP
4 ATP formados
Membrana celular
Citoplasma
NADH + H⁺
ANAEROBICO
AEROBICO
(10)
NAD⁺
MEMBRANA MITOCONDRIAL
2 × Lactato
2 × Lactato
2 × Acetil-CoA
MATRIZ MITOCONDRIAL
Ciclo de Krebs
36 ATP

Fig. 41-2. Esquema de la glucólisis. Las enzimas que participan en las reacciones son: (*1*) hexocinasa o glucocinasa; (*2*) fosfoglucoisomerasa; (*3*) fosfofructocinasa; (*4*) aldolasa; (*5*) gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa; (*6*) fosfoglicerato-cinasa; (*7*) fosfogliceromutasa; (*8*) enolasa; (*9*) piruvato-cinasa. *P*, grupo fosfato.

CICLO DE KREBS

Como ya se dijo, la vía metabólica que sigue a la glucólisis la constituye el ciclo de Krebs, integrado por una serie de reacciones que también se conocen como ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo del ácido cítrico.

Para ingresar en el ciclo, las dos moléculas de piruvato deben ser descarboxiladas en la matriz mitocondrial para transformarse en dos de *acetilcoenzima A* (acetil-CoA), lo que entraña la liberación de CO_2 y la formación de dos NADH + H^+:

$$\text{Piruvato} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \xrightleftharpoons{\textit{Complejo piruvato-deshidrogenasa}} \text{Acetil-CoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH}$$

Estas dos moléculas de NADH + H^+, al ingresar en la mitocondria, proveen *6 ATP.*

Grupos acetilo derivados de la degradación de las grasas y las proteínas también ingresan en el ciclo como acetil-CoA. Del mismo modo, ciertos aminoácidos derivados del catabolismo de las proteínas pueden ser convertidos en productos intermedios del ciclo y así ingresar en éste. La secuencia circular de ocho reacciones del ciclo de Krebs que se cumple en el interior (matriz) de la mitocondria en presencia de enzimas específicas provee además productos intermedios que pueden ser utilizados para la biosíntesis de otros compuestos.

En la figura 41-3 están señaladas las reacciones que componen el ciclo de Krebs.

El ciclo comienza cuando los 4 carbonos del *oxalacetato* reaccionan en presencia de la *citrato-sintasa* con los 2 carbonos de la acetil-CoA para formar *citrato, H_2O y CoA.* El citrato se convierte, en presencia de H_2O y la enzima *aconitasa*, en *isocitrato*. Este es oxidado y descarboxilado para formar *α-cetoglutarato*. Esta reacción es catalizada por la *isocitrato-deshidrogenasa* en presencia de NAD^+ y genera NADH y CO_2. A continuación, en presencia de NAD^+ y CoA, por descarboxilación oxidativa del α-cetoglutarato, se forma *succinil-CoA + CO_2*. Esta reacción es catalizada por el complejo enzimático *α-cetoglutarato-deshidrogenasa* y provee además NADH + H^+. La succinil-CoA posee un alto contenido energético. La hidrólisis de este compuesto se produce con un ΔG de −8 kcal/mol, es decir, comparable al del ATP (−7,3 kcal/mol). La hidrólisis de la succinil-CoA tiene lugar en presencia de *succinil-CoA-sintetasa*, P_i y GDP para formar succinato y GTP. Esta es la única reacción del ciclo que provee un enlace fosfato de alta energía, el GTP. El succinato se oxida a *fumarato* por acción de la enzima *succinato-deshidrogenasa*. Aquí es el FAD el que acepta hidrógenos para formar $FADH_2$. La siguiente reacción transforma al fumarato en *malato* en presencia de H_2O y la enzima *fumarasa*. Finalmente, el malato es oxidado a *oxalacetato* en presencia de NAD^+ y *malato-deshidrogenasa* y provee una molécula más de NADH + H^+.

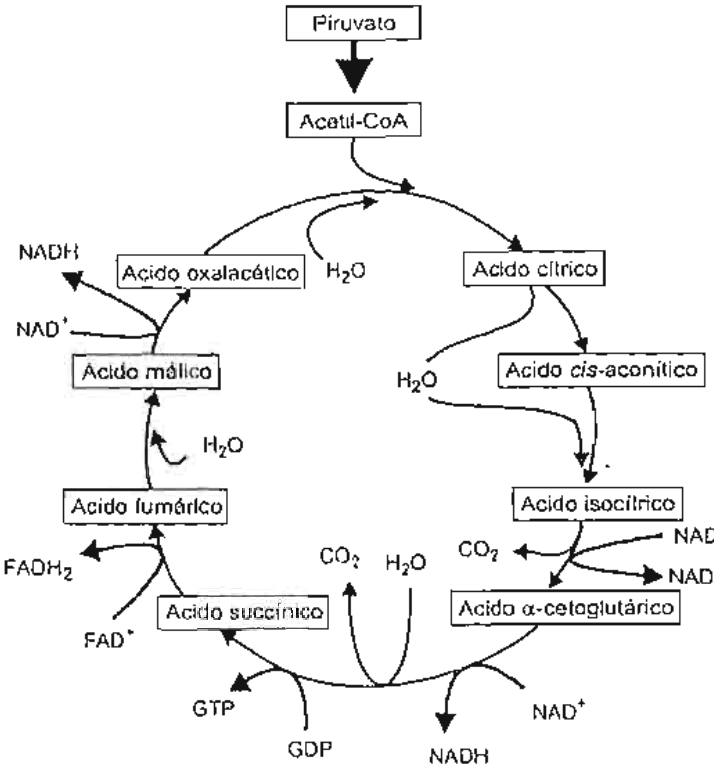


Fig. 41-3. Ciclo de Krebs (véase la explicación en el texto).

La reacción neta del ciclo es:

$$\text{Acetil-CoA} + 3\,\text{NAD}^+ + \text{FAD} + \text{GDP} + \text{P}_i + 2\,\text{H}_2\text{O} \longrightarrow$$
$$\longrightarrow 2\,\text{CO}_2 + 3\,\text{NADH} + \text{FADH}_2 + \text{GTP} + 2\,\text{H}^+ + \text{CoA}$$

El GTP formado en el ciclo puede ser convertido fácilmente en ATP en presencia de una nucleótido-difosfocinasa:

$$\text{GTP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$$

La glucólisis a partir de una molécula de glucosa proporciona dos moléculas de acetil-CoA. De modo que, a través del ciclo de Krebs, la glucosa provee 6 NADH y 2 $FADH_2$, que al ser oxidados en la mitocondria generan *22 ATP.* Además, si se suman los ATP originados previamente a la formación de acetil-CoA, la oxidación de la glucosa a $CO_2 + H_2O$ proporciona un total de *36 ATP*, que agregados a los 2 ATP formados a partir del GTP sumarían *38 ATP.*

CICLO DE LAS PENTOSAS

La glucólisis, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa generan ATP como reserva energética. El ciclo de las pentosas (fig. 41-4), además de proveer pentosas para la síntesis de ácidos nucleicos y nucleótidos, brinda energía metabólica con poder reductor debido a que se genera NADPH cuando la glucosa-6-fosfato se oxida a *ribosa-5-fosfato.*

La reacción neta del ciclo es:

$$\text{Glucosa-6-fosfato} + 2\,\text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{Ribosa-5-fosfato} + 2\,\text{NADPH} + 2\,\text{H}^+ + \text{CO}_2$$

El NADPH se comporta como dador de electrones en la biosíntesis reductora de los ácidos grasos. Hay tejidos que necesitan mucho más NADPH para la biosíntesis reductora que ribosa-5-fosfato para su incorporación a ácidos nucleicos y nucleótidos. Cuando éste es el caso, la ribosa-5-fosfato se metaboliza, ingresando en la glucólisis por acción de las enzimas *transcetolasa* y *transaldolasa*. Esta vía metabólica de la glucosa es mucho más activa en el tejido adiposo que en el músculo.

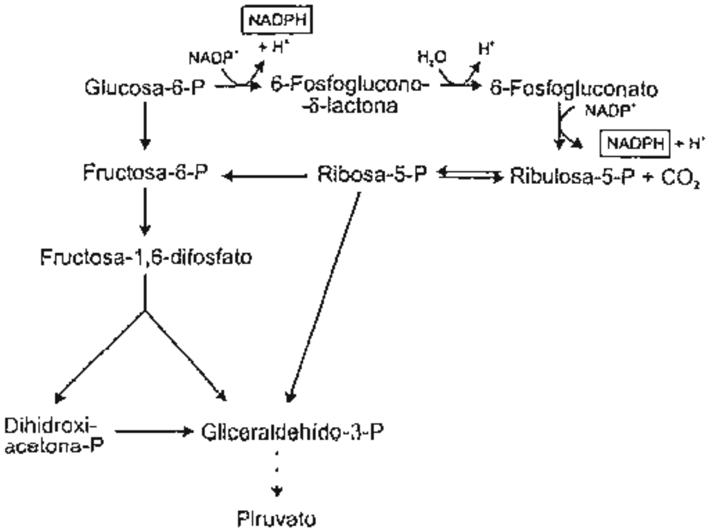

NADPH
NADP⁺
+ H⁺
H₂O
H⁺
Glucosa-6-P
6-Fosfoglucono-δ-lactona
6-Fosfogluconato
NADP⁺
NADPH + H⁺
Fructosa-6-P
Ribosa-5-P
Ribulosa-5-P + CO₂
Fructosa-1,6-difosfato
Dihidroxi-acetona-P
Gliceraldehído-3-P
Piruvato

Fig. 41-4. Ciclo de las pentosas (véase la explicación en el texto).

METABOLISMO DEL GLUCOGENO

Los depósitos de glucógeno dependen del balance entre su síntesis y su degradación. El glucógeno es la reserva más importante de glúcidos. Este polisacárido ramificado está constituido por uniones α-1,4 de glucosa y también presenta uniones α-1,6 en los lugares donde se ramifica. Esta reserva de glucosa, que se encuentra principalmente en el hígado y en el músculo, es rápidamente utilizable en los intervalos entre las comidas y durante la actividad muscular. La concentración de glucógeno es mayor en el hígado que en el músculo, pero, dada la gran masa de músculo esquelético, es en este tejido donde se halla el mayor depósito de glucógeno. El glucógeno se presenta en el citoplasma de la célula bajo la forma de gránulos que contienen además las enzimas que participan en su metabolismo. El metabolismo del glucógeno está sujeto a regulación hormonal (insulina, catecolaminas, glucagón, etc.), y su síntesis y degradación se hacen por vías metabólicas distintas.

Degradación del glucógeno (glucogenólisis). La degradación del glucógeno se produce parcialmente por hidrólisis y parcialmente por fosforólisis (fig. 41-5). Las uniones α-1,6 son separadas por la *amilo-1,6-glucosidasa* o *enzima desramificante*, la cual libera glucosa hidrolíticamente, mientras que en las uniones α-1,4, por intermedio de una *fosforilasa*, se transfiere una molécula de fosfato inorgánico (P_i) a una molécula de glucosa del extremo de la cadena para formar *glucosa-1-fosfato*. La fosforilasa es una enzima que existe bajo dos formas, *fosforilasa b* (inactiva) y *fosforilasa a* (activa). La transformación en la forma activa requiere la fosforilación de la forma b por la *fosforilasa b-cinasa*. Esta última se activa cuando es fosforilada por la *proteína-cinasa A* (PKA), que a su vez se activa cuando aumenta la concentración intracelular de adenosina-3′,5′-monofosfato cíclico (*AMP cíclico* [cAMP]). La

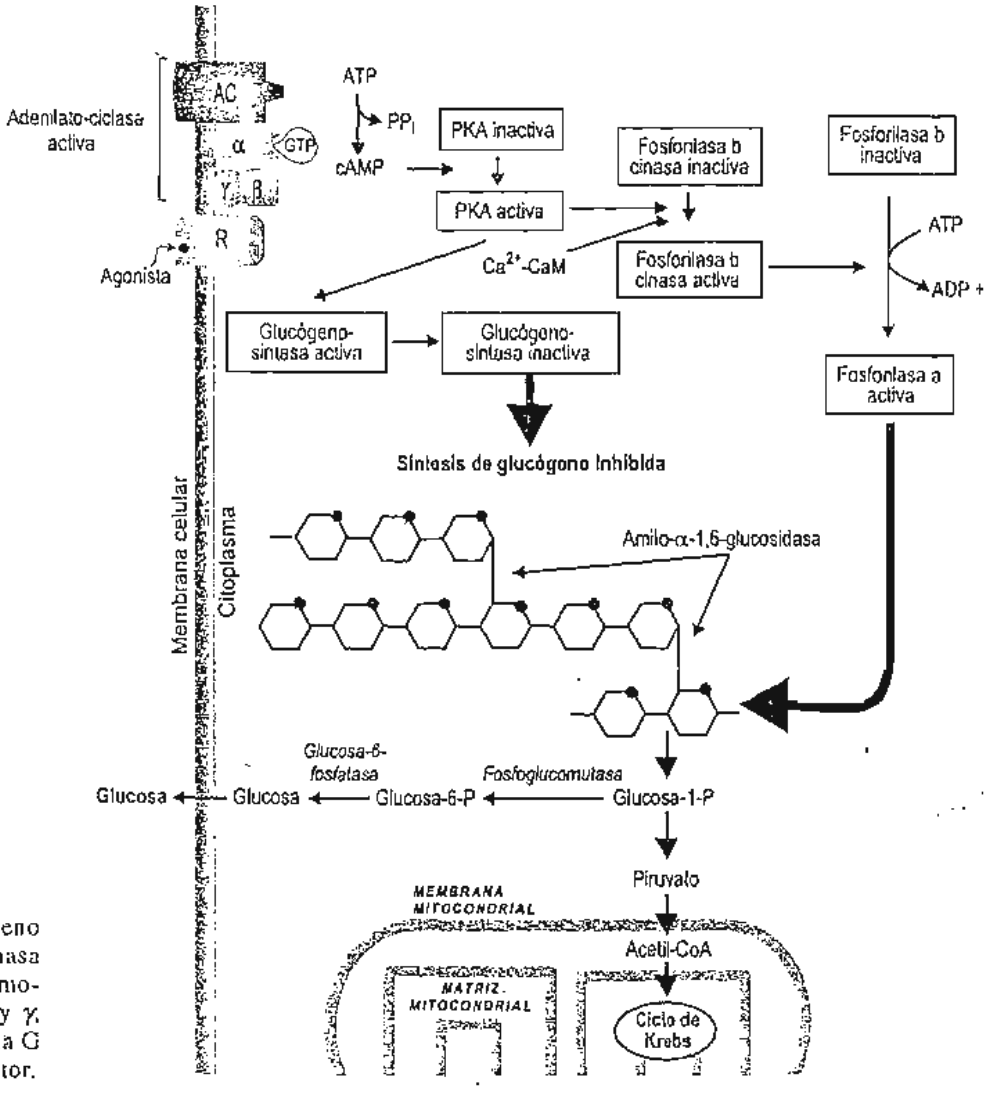

Adenilato-ciclasa activa
AC
α
GTP
γ
β
R
Agonista
Membrana celular
Citoplasma
ATP
PPᵢ
cAMP
PKA inactiva
PKA activa
Ca²⁺-CaM
Fosforilasa b cinasa inactiva
Fosforilasa b cinasa activa
Fosforilasa b inactiva
ATP
ADP + Pᵢ
Fosforilasa a activa
Glucógeno-sintasa activa
Glucógeno-sintasa inactiva
Síntesis de glucógeno inhibida
Amilo-α-1,6-glucosidasa
Glucosa-6-fosfatasa
Fosfoglucomutasa
Glucosa
Glucosa
Glucosa-6-P
Glucosa-1-P
Piruvato
MEMBRANA MITOCONDRIAL
Acetil-CoA
MATRIZ MITOCONDRIAL
Ciclo de Krebs

Fig. 41-5. Degradación del glucógeno (glucogenólisis). *PKA*, proteína-cinasa A; *Ca^{2+}-CaM*, complejo calcio-calmodulina; *AC*, adenilato-ciclasa; *α*, *β* y *γ*, subunidades de la proteína regulatoria G estimuladora (G_s) de la AC; *R*, receptor.

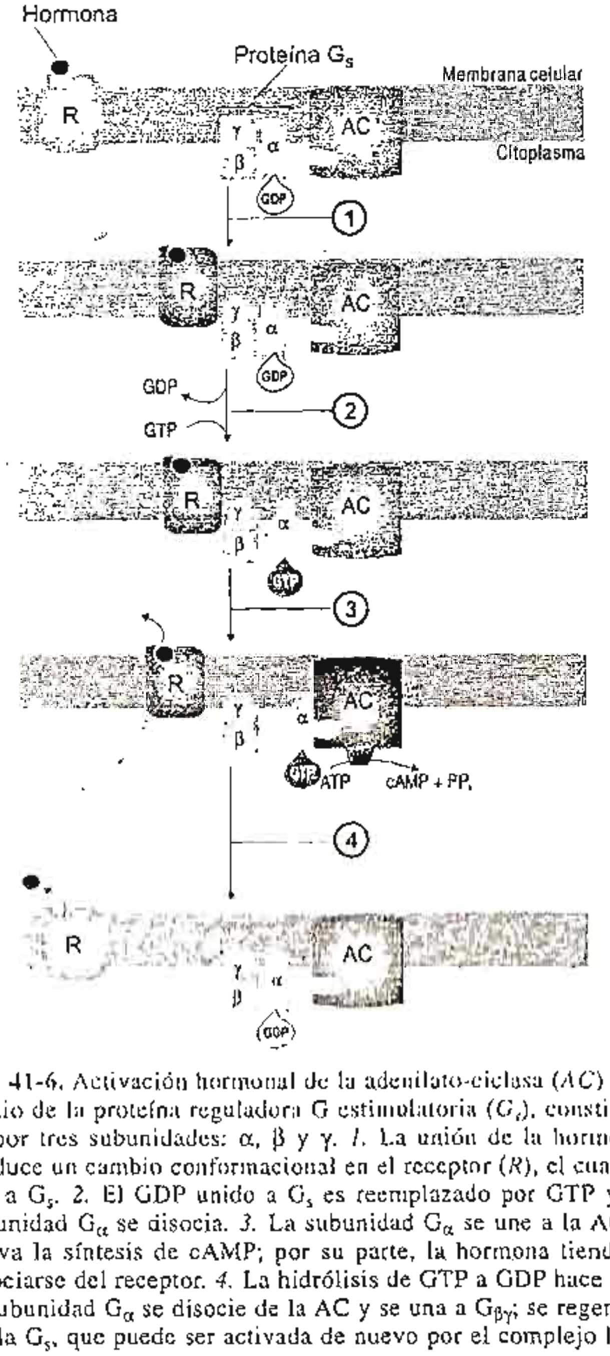


Fig. 41-6. Activación hormonal de la adenilato-ciclasa (*AC*) por medio de la proteína reguladora G estimulatoria (G_s), constituida por tres subunidades: α, β y γ. *1.* La unión de la hormona produce un cambio conformacional en el receptor (*R*), el cual se une a G_s. *2.* El GDP unido a G_s es reemplazado por GTP y la subunidad G_α se disocia. *3.* La subunidad G_α se une a la AC y activa la síntesis de cAMP; por su parte, la hormona tiende a disociarse del receptor. *4.* La hidrólisis de GTP a GDP hace que la subunidad G_α se disocie de la AC y se una a $G_{\beta\gamma}$; se regenera así la G_s, que puede ser activada de nuevo por el complejo hormona-receptor.

activación de la PKA depende de la actividad de la *adenilato-ciclasa,* enzima que promueve la formación de cAMP a partir de ATP. La adenilato-ciclasa se encuentra en el lado citosólico de la membrana celular y es estimulada por la acción de ciertas hormonas, principalmente catecolaminas (a través del receptor β) y glucagón.

En la figura 41-6 se esquematiza el mecanismo de activación de la adenilato-ciclasa. Cuando las hormonas mencionadas se unen a sus receptores específicos, una de las proteínas G regulatorias, la *proteína G estimulatoria* (G_s), se disocia, y la subunidad α se une a la adenilato-ciclasa y produce su activación. El estado de activación de esta enzima es regulado además por la acción de otras hormonas. Por ejemplo, las prostaglandinas (PGE_1), la adenosina y la estimulación α_2-adrenérgica inhiben a la adenilato-ciclasa. En este caso, la inhibición se produce por medio de una *proteína G inhibitoria* (G_i) (fig. 41-7).

El cAMP no sólo promueve la degradación del glucógeno a glucosa-1-fosfato, sino que también, a través de la PKA, fosforila a la *glucógeno-sintasa* y la transforma de activa en inactiva, y de este modo impide la síntesis de glucógeno a partir de glucosa. Por otra parte, la insulina regularía el metabolismo del glucógeno al activar una *fosfodiesterasa* que disminuye la concentración de cAMP al transformarlo en *5'-AMP.*

En la regulación del metabolismo del glucógeno también participan las *fosfatasas de proteínas 1* (PP1). La PP1 involucrada en la regulación del metabolismo del glucógeno (*PP1G*) está asociada a las partículas de glucógeno *in vivo* y es mucho más activa para desfosforilar la glucógeno-sintasa y la fosforilasa del glucógeno que las otras formas de PP1. La PP1G posee dos sitios en su molécula, denominados *sitio 1* y *sitio 2*, que pueden ser fosforilados y de los cuales depende la activación de la enzima. Cuando se fosforila el sitio 1, la PP1G se activa, mientras que se inactiva cuando se fosforila el sitio 2. La PKA activada, además de fosforilar a la fosforilasa b-cinasa, fosforila el sitio 2 e inactiva a la PP1G. De este modo se potencia el efecto de la PKA sobre la glucogenólisis y la glucogenogénesis. Se ha demostrado que la insulina aumenta la fosforilación del sitio 1. Así, la insulina induce la desfosforilación de la glucógeno-sintasa, la cual se activa y aumenta la glucogenogénesis, a la vez que desfosforila a la fosforilasa b-cinasa y la fosforilasa a, que se inactivan con interrupción de la glucogenólisis (fig. 41-8). Este mecanismo de acción de la insulina sobre el metabolismo del glucógeno es muy importante en el músculo.

En el hígado, las hormonas vasopresina, angiotensina II y catecolaminas (a través del receptor α_1) estimulan la glucogenólisis e inhiben la síntesis de glucógeno por un mecanismo de fosforilación independiente del aumento del cAMP intracelular. En la figura 41-9 se esquematizan las señales intracelulares inducidas por las hormonas mencionadas que actúan sobre el metabolismo del glucógeno. Cuando se unen a su receptor específico, a través de la proteína regulatoria G_q se activa la *fosfolipasa C.* Esta enzima hidroliza el *fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato* (PIP_2) de la membrana celular y produce *diacilglicerol* (DAG) e *inositol-1,4,5-trisfosfato* (IP_3). El IP_3 formado induce a su vez la liberación de Ca^{2+} por el retículo endoplasmático. El DAG y el Ca^{2+} activan a la *proteína-cinasa C* (PKC). Por

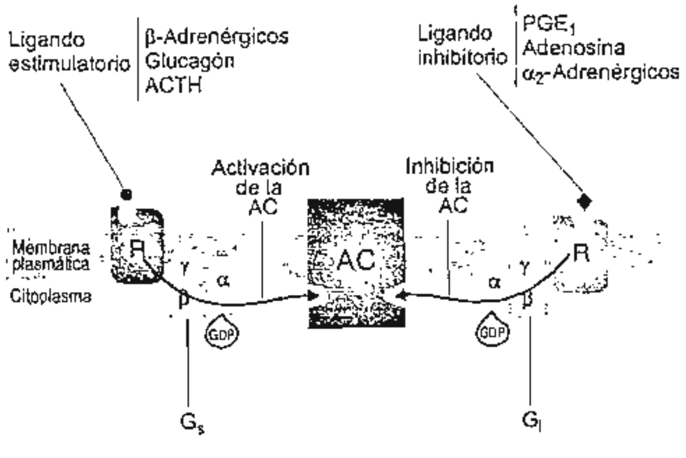


Fig. 41-7: Hormonas estimuladoras e inhibidoras de la adenilato-ciclasa (*AC*). G_s y G_i, proteínas reguladoras G estimuladora e inhibidora, respectivamente, de la AC. Cada una de ellas está constituida por tres subunidades: α, β y γ.

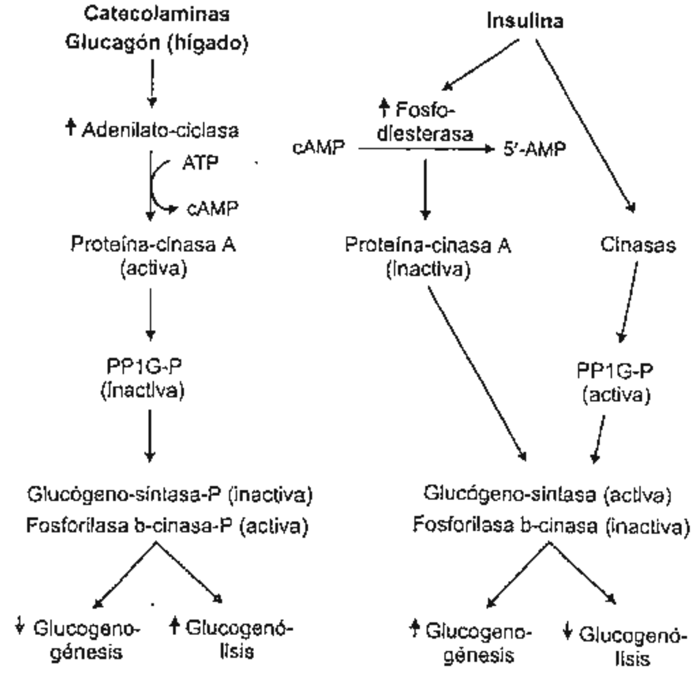

Catecolaminas
Glucagón (hígado)
Insulina
↑ Adenilato-ciclasa
ATP
cAMP
↑ Fosfo-diesterasa
cAMP
5'-AMP
Proteína-cinasa A (activa)
Proteína-cinasa A (inactiva)
Cinasas
PP1G-P (inactiva)
PP1G-P (activa)
Glucógeno-sintasa-P (inactiva)
Fosforilasa b-cinasa-P (activa)
Glucógeno-sintasa (activa)
Fosforilasa b-cinasa (inactiva)
↓ Glucogenogénesis
↑ Glucogenólisis
↑ Glucogenogénesis
↓ Glucogenólisis

Fig. 41-8. Regulación de la glucogenólisis y de la glucogenogénesis por el cAMP y las fosfatasas de proteínas 1 (*PP1G*) (véase la explicación en el texto). ↑, activación; ↓, inactivación.

otra parte, el Ca^{2+} puede unirse a una proteína que fija calcio, la *calmodulina* (CaM), y se forma el complejo Ca^{2+}-calmodulina (Ca^{2+}-CaM). La PKC activada fosforila a la *glucógeno-sintasa* e impide la síntesis de glucógeno, y el complejo *Ca^{2+}-CaM* estimula la activación de la *fosforilasa b-cinasa.*

La degradación del glucógeno conduce primero a la formación de *glucosa-1-P*, que por acción de la *fosfoglucomutasa* se convierte en *glucosa-6-P* (fig. 41-5). La glucosa-6-P puede seguir la vía glucolítica hasta la formación de piruvato para su posterior metabolismo en la mitocondria, o bien, por acción de la *glucosa-6-fosfatasa*, transformarse en glucosa y pasar a la circulación. Esta última posibilidad no existe en el músculo por faltar la glucosa-6-fosfatasa. Es decir, en el músculo, el piruvato que no es metabolizado en la mitocondria sigue la vía alternativa que lo transforma en *lactato* (fig. 41-2). El lactato pasa a la circulación y, mediante el mecanismo de la *gluconeogénesis*, es convertido en el hígado sucesivamente en piruvato y glucosa, que pasa finalmente a la sangre y puede ser utilizada por el músculo nuevamente. Esta vía de conversión del lactato en glucosa se conoce como *ciclo de Cori* (fig. 41-10).

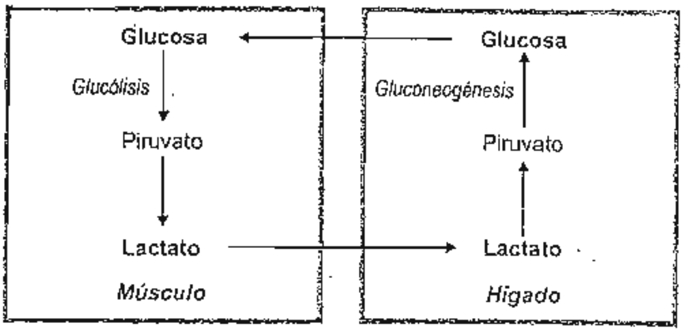

Glucosa
Glucólisis
Piruvato
Lactato
Músculo
Glucosa
Gluconeogénesis
Piruvato
Lactato
Hígado

Fig. 41-10. Ciclo de Cori. El lactato producido por la glucólisis muscular pasa a la sangre y puede ser convertido en glucosa en el hígado mediante el mecanismo de la gluconeogénesis.

Existen algunas enfermedades ocasionadas por el depósito anormal de glucógeno en los tejidos (glucogenosis). La primera que se describió es la denominada enfermedad de von Gierke. Los pacientes que la padecen carecen de la enzima glucosa-6-fosfatasa en el hígado, lo que les produce una acumulación anormal de glucógeno hepático, y presentan hipoglucemia entre las comidas.

Síntesis de glucógeno (glucogenogénesis). Como se dijo anteriormente, la biosíntesis de glucógeno a partir de glucosa (glucogenogénesis) no se cumple por un proceso inverso al de su degradación, sino que se realiza por una vía diferente con mayor requerimiento energético. El primer paso se inicia con la fosforilación de la glucosa en presencia de una *hexocinasa* para formar *glucosa-6-fosfato* (fig. 41-11). Esta se convierte reversiblemente en *gluco-*

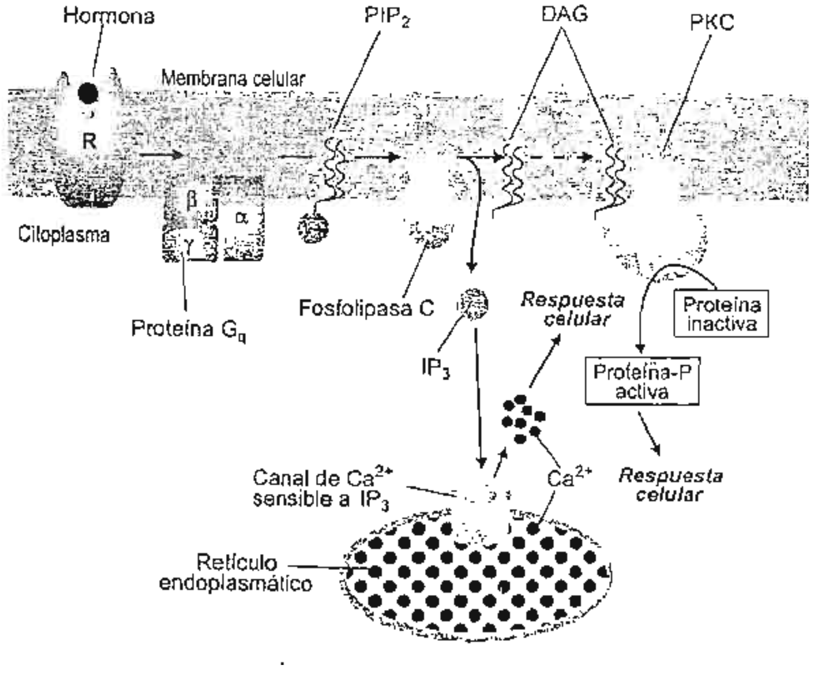

Hormona
PIP_2
DAG
PKC
Membrana celular
R
β
α
γ
Citoplasma
Proteína G_q
Fosfolipasa C
IP_3
Respuesta celular
Proteína inactiva
Proteína-P activa
Canal de Ca^{2+} sensible a IP_3
Ca^{2+}
Respuesta celular
Retículo endoplasmático

Fig. 41-9. Mecanismo de activación de la proteína-cinasa C (*PKC*) mediado por hormonas. *PIP_2*, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; *DAG*, diacilglicerol; *IP_3*, inositol-1,4,5-trisfosfato.

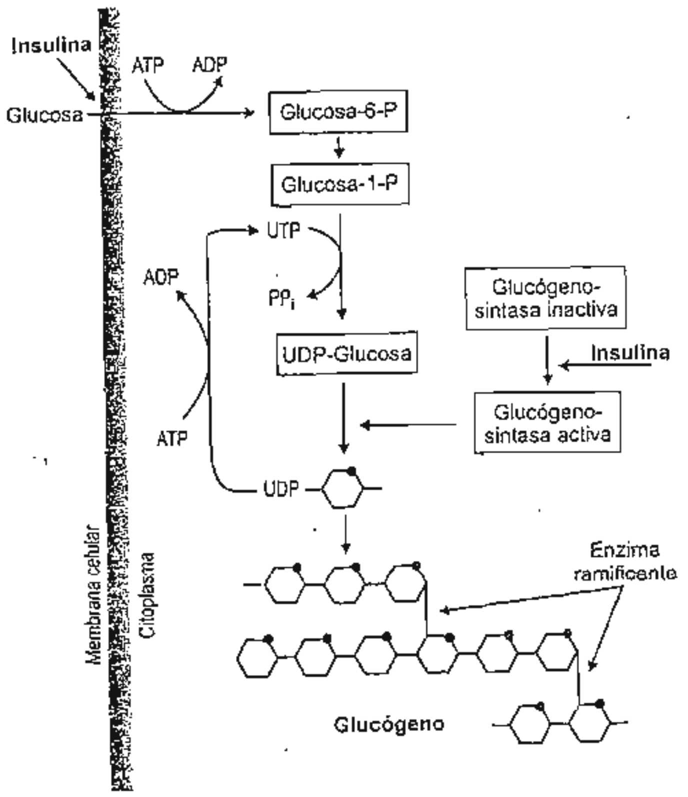

Insulina
ATP
ADP
Glucosa
Glucosa-6-P
Glucosa-1-P
UTP
ADP
PP$_i$
Glucógeno-sintasa inactiva
UDP-Glucosa
Insulina
Glucógeno-sintasa activa
ATP
UDP
Enzima ramificante
Membrana celular
Citoplasma
Glucógeno

Fig. 41-11. Síntesis de glucógeno (glucogenogénesis).

sa-1-fosfato por acción de la enzima *fosfoglucomutasa*. La glucosa-1-fosfato se combina con *uridina-trifosfato* (UTP) para formar *uridina-difosfoglucosa* (UDPG) y *pirofosfato inorgánico* (PP$_i$). Esta reacción, catalizada por la *uridina-transferasa*, requiere la energía liberada por la hidrólisis de un grupo fosfato del UTP. La *glucógeno-sintasa* cataliza la transferencia del residuo α-glucosídico de la glucosa del UDPG a la posición 4 de la unidad terminal de glucosa unida al glucógeno preformado. El UDP se libera y reacciona con ATP para reconvertirse en UTP y así comenzar de nuevo la reacción que conduce a la formación de glucógeno. De este modo se sintetiza una cadena lineal de glucosa por uniones α-1,4. Las uniones α-1,6 existentes en ciertos sitios de la cadena se realizan por acción de la *enzima ramificante*, la cual rompe una unión α-1,4 de la cadena de glucosa y la transforma en α-1,6 para formar la cadena ramificada.

La glucógeno-sintasa existe bajo dos formas, una activa (I) y otra relativamente inactiva (D). Las siglas que las identifican significan *independiente* y *dependiente de glucosa-6-fosfato* para activarse. Cuando la forma I es fosforilada por la PKA, se transforma en la forma D inactiva. La forma D de la glucógeno-sintasa es relativamente inactiva debido a que, aun ante niveles aumentados de cAMP, puede ser activada por la glucosa-6-fosfato. De esta manera, si la concentración de glucosa-6-fosfato está disminuida, como ocurre cuando los niveles de glucosa circulante son bajos, se previene la síntesis de glucógeno. Por el contrario, cuando los niveles de glucosa-6-fosfato son altos, se sintetiza glucógeno aunque se ponga en marcha el mecanismo que forma cAMP y activa a la PKA. Como ya se mencionó al hablar de la glucogenólisis, la glucogenogénesis también depende de la acción de la insulina y de las hormonas que inducen aumento del cAMP intracelular.

GLUCONEOGENESIS

Por este mecanismo es posible la síntesis de glucosa a partir de compuestos que no son glúcidos. La gluconeogénesis mantiene los niveles de glucosa en sangre relativamente constantes en los períodos de ayuno o entre las comidas. Esto es de vital importancia ya que el cerebro y los eritrocitos dependen fundamentalmente de la glucosa para satisfacer sus requerimientos energéticos. Los principales órganos donde se realiza la gluconeogénesis son el hígado y el riñón.

La reserva corporal de glucógeno puede ser suficiente para cubrir las necesidades de glucosa de un día, pero cuando el ayuno se prolonga el organismo recurre a la gluconeogénesis. Este mecanismo también es importante durante el ejercicio intenso. Ciertos *aminoácidos*, el *lactato* y el *glicerol* se transforman en *piruvato*, y la gluconeogénesis convierte al piruvato en *glucosa* por un mecanismo que no es exactamente la vía inversa de la glucólisis (fig. 41-12). Para que se produzca la síntesis de glucosa existen tres reacciones de la glucólisis que no son reversibles. Dichas reacciones son: 1) la conversión de piruvato en fosfoenolpiruvato; 2) la formación de fructosa-6-fosfato a partir de fructosa-1,6-bisfosfato, y 3) la formación de glucosa a partir de glucosa-6-fosfato.

1) El *piruvato*, para transformarse en fosfoenolpiruvato, se convierte previamente en *oxalacetato* por acción de la enzima *piruvato-carboxilasa*:

$$\text{Piruvato} + CO_2 + ATP \xrightleftharpoons{\textit{Piruvato-carboxilasa}} \text{Oxalacetato} + ADP + P_i + 2\ H^+ \quad (1)$$

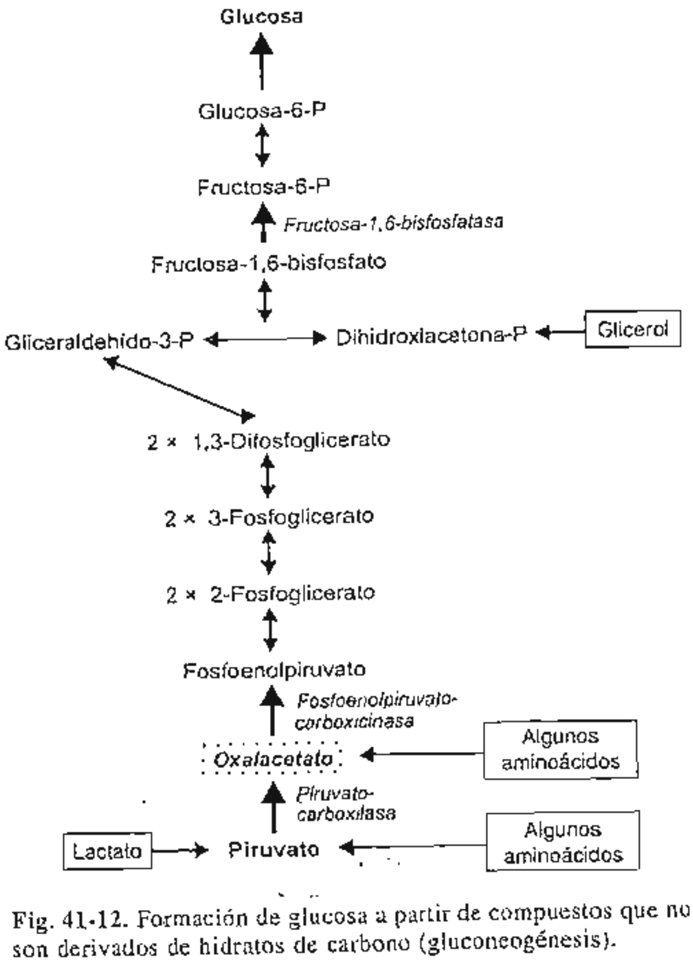

Glucosa
Glucosa-6-P
Fructosa-6-P
Fructosa-1,6-bisfosfatasa
Fructosa-1,6-bisfosfato
Gliceraldehído-3-P
Dihidroxiacetona-P
Glicerol
2 × 1,3-Difosfoglicerato
2 × 3-Fosfoglicerato
2 × 2-Fosfoglicerato
Fosfoenolpiruvato
Fosfoenolpiruvato-carboxicinasa
Oxalacetato
Algunos aminoácidos
Piruvato-carboxilasa
Lactato
Piruvato
Algunos aminoácidos

Fig. 41-12. Formación de glucosa a partir de compuestos que no son derivados de hidratos de carbono (gluconeogénesis).

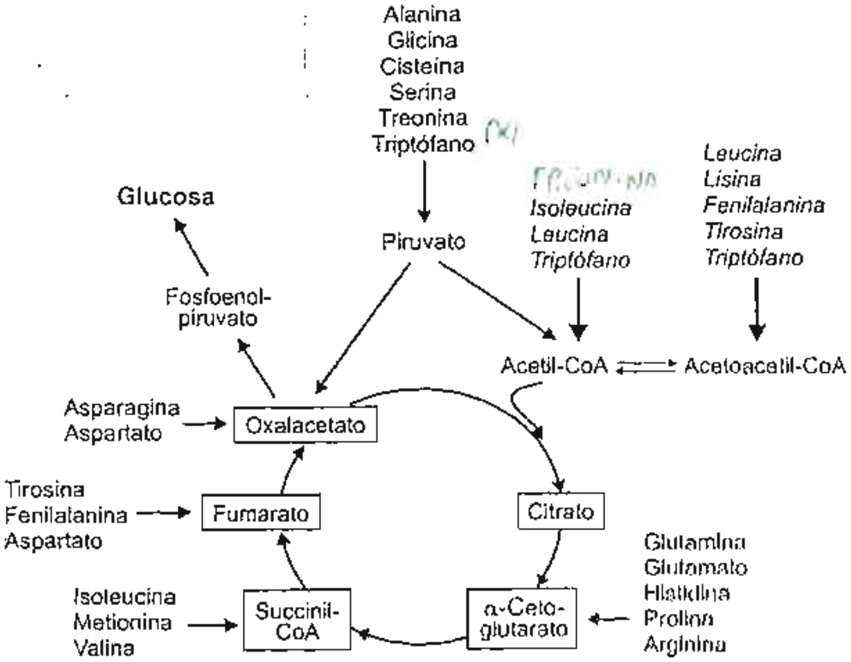

Alanina
Glicina
Cisteína
Serina
Treonina
Triptófano
Glucosa
Piruvato
Isoleucina
Leucina
Triptófano
Leucina
Lisina
Fenilalanina
Tirosina
Triptófano
Fosfoenol-piruvato
Acetil-CoA
Acetoacetil-CoA
Asparagina
Aspartato
Oxalacetato
Tirosina
Fenilalanina
Aspartato
Fumarato
Citrato
Glutamina
Glutamato
Histidina
Prolina
Arginina
Isoleucina
Metionina
Valina
Succinil-CoA
α-Ceto-glutarato

Fig. 41-13. Formación de glucosa (gluconeogénesis) a partir de aminoácidos que ingresan en el ciclo de Krebs.

El oxalacetato, con energía aportada por el GTP y por acción de la enzima *fosfoenolpiruvato-carboxicinasa*, forma *fosfoenolpiruvato* y CO_2:

$$\text{Oxalacetato} + \text{GTP} \xrightleftharpoons{\substack{\textit{Fosfoenolpiruvato-}\\ \textit{carboxicinasa}}} \text{Fosfoenolpiruvato} + \text{GDP} + CO_2 \quad (2)$$

2) Para formar *fructosa-6-fosfato*, la enzima *fructosa-1,6-bisfosfatasa* hidroliza un grupo fosfato de la *fructosa-1,6-bisfosfato:*

$$\text{Fructosa-1,6-bisfosfato} + H_2O \xrightleftharpoons{\substack{\textit{Fructosa-1,6-}\\ \textit{bisfosfatasa}}} \text{Fructosa-6-fosfato} + P_i$$

3) La conversión de *glucosa-6-fosfato* en glucosa se hace en presencia de la enzima *glucosa-6-fosfatasa*, que se encuentra principalmente en el hígado y el riñón y está ausente en el músculo y el cerebro:

$$\text{Glucosa-6-P} \xrightleftharpoons{\substack{\textit{Glucosa-6-}\\ \textit{fosfatasa}}} \text{Glucosa} + P_i$$

Los aminoácidos provienen de las proteínas de la dieta y del catabolismo de las proteínas corporales durante el ayuno prolongado. El lactato se forma durante el ejercicio muscular intenso y en condiciones de anaerobiosis. El glicerol es un producto de la hidrólisis de los triglicéridos de depósito.

Por medio de reacciones en las que participan *transaminasas* o *aminotransferasas*, el grupo amino (NH_2) del aminoácido que está en posición α (en el carbono que sigue al carboxilo) de ciertos aminoácidos es transferido al α-cetoglutarato para formar *oxalacetato* o *piruvato:*

$$\text{Aspartato} + \alpha\text{-cetoglutarato} \longrightarrow \text{Oxalacetato} + \text{Glutamato}$$

$$\text{Alanina} + \alpha\text{-cetoglutarato} \longrightarrow \text{Piruvato} + \text{Glutamato}$$

Y de acuerdo con las reacciones (1) y (2) antes descritas, previa conversión en fosfoenolpiruvato, pueden ingresar en la vía inversa de la glucólisis (fig. 41-12).

Otros aminoácidos, como la *glicina, serina, cisteína, treonina y triptófano*, pueden formar *piruvato;* la *asparagina* puede formar *oxalacetato*, etc. (fig. 41-13), y así se transforman en productos intermedios que, previo ingreso en el ciclo de Krebs, pueden llevar a la biosíntesis de glucosa. La *desaminación* de los aminoácidos glucogénicos es importante para el riñón debido a que representa una fuente de producción de NH_3 que evita una mayor acidificación de la orina durante la acidosis.

El *lactato*, por acción de la *lactato-deshidrogenasa* y en presencia de NAD^+, se transforma en *piruvato*, de acuerdo con la siguiente reacción:

$$\text{Lactato} + NAD^+ \xrightleftharpoons{\substack{\textit{Lactato-}\\ \textit{deshidrogenasa}}} \text{Piruvato} + NADH + H^+$$

El *glicerol* ingresa a nivel de la *dihidroxiacetona*, que está en equilibrio con el *gliceraldehído-3-fosfato:*

$$\text{Glicerol} + ATP \xrightleftharpoons{\textit{Glicerocinasa}} \text{Glicerol-3-P} + ADP$$

$$\text{Glicerol-3-P} + NAD^+ \xrightleftharpoons{\substack{\textit{Glicerofosfato-}\\ \textit{deshidrogenasa}}} \text{Dihidroxiacetona-P} + NADH + H^+$$

La *dihidroxiacetona-fosfato* se convierte en *fructosa-1,6-bisfosfato*, que, como vimos, se transforma en *fructosa-6-fosfato* por acción de la enzima *fructosa-1,6-bisfosfatasa.*

La gluconeogénesis también es regulada por la acción de las hormonas. Por ejemplo, la insulina la inhibe y los glucocorticoides y las hormonas que aumentan el cAMP intracelular la estimulan.

BIBLIOGRAFIA

Colbran, R. J.; Lian Fong, Y.; Schworer, C. M. and Soderling, T. R.: Regulatory interactions of the calmodulin-binding, inhibitory, and autophosphorylation domains of Ca^{2+}/calmodulin-independent protein kinase II. J. Biol. Chem. 263:18145-18151, 1988.

42

Metabolismo de los lípidos

Gladys Chiappe de Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

Los lípidos constituyen una familia de compuestos con características fisicoquímicas determinadas. Entre ellos se encuentran los fosfolípidos y glicolípidos que forman parte de la estructura de las membranas. Los ácidos grasos de cadena larga son precursores de hormonas (prostaglandinas) y mensajeros intracelulares (diacilglicerol). Por último, los ácidos grasos constituyen una fuente importante de energía y se almacenan como triacilgliceroles, también denominados triglicéridos o grasa neutra. Estos compuestos son ésteres de glicerol, no poseen carga eléctrica y su principal depósito es el tejido adiposo. Los triglicéridos se encuentran en el citoplasma de la célula adiposa o célula grasa, donde se presentan como una gran gota que ocupa la mayor parte de la célula. Las células grasas están altamente especializadas para la síntesis y el almacenamiento de triglicéridos, así como para su movilización como moléculas energéticas (ácidos grasos y glicerol) que son transportadas por la sangre a otros tejidos. El valor calórico de los ácidos grasos (9 kcal/g) es más del doble del de los glúcidos y proteínas (4 kcal/g). Esto se debe a que los ácidos grasos son compuestos altamente reducidos. Los ácidos grasos de los sistemas biológicos contienen entre 14 y 24 átomos de carbono; los más comunes son los de 16 y 18 carbonos. Estos ácidos grasos poseen cadenas lineales y pueden ser saturados o tener una, dos o más dobles ligaduras (no saturados). En la sangre, los ácidos grasos son transportados por las proteínas del plasma, principalmente la albúmina.

SINTESIS DE ACIDOS GRASOS

La vía metabólica de síntesis de ácidos grasos no tiene ninguna relación con la de su degradación. La síntesis tiene lugar en el citoplasma, mientras que la degradación ocurre en la matriz mitocondrial. La síntesis requiere una proteína transportadora de grupos acilo (ACP), HCO_3^-, ATP, biotina y NADPH. La síntesis de ácidos grasos comienza con la formación de malonil-CoA por carboxilación de la acetil-CoA en presencia de bicarbonato (HCO_3^-), ATP y la enzima *acetil-CoA-carboxilasa*. En la tabla 42-1 se señalan las principales reacciones que intervienen en la síntesis de ácidos grasos.

Para la síntesis de un ácido de mayor número de átomos de carbono, el butiril-ACP formado en la reacción 7 reacciona con una molécula de malonil-ACP formada en la reacción 3 y se repite la serie de reacciones a partir de la 4.

Si tomamos como ejemplo la síntesis del ácido palmítico (ácido saturado de 16 átomos de carbono), el total de reacciones involucradas quedan resumidas como sigue:

$$\text{Acetil-CoA} + 7\ \text{Malonil-CoA} + 14\ \text{NADPH} + 7\ \text{H}^+ \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{Palmitato} + 7\ \text{CO}_2 + 14\ \text{NADP}^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ \text{H}_2\text{O}$$

Tabla 42-1. Principales reacciones de la síntesis de ácidos grasos

1.	Acetil-CoA + HCO_3^- + ATP	$\xrightarrow{\textit{Acetil-CoA-carboxilasa}}$	Malonil-CoA + ADP + P_i + H^+
2.	Acetil-CoA + ACP	$\xrightleftharpoons{\textit{Acetiltransacilasa}}$	Acetil-ACP + CoA
3.	Malonil-CoA + ACP	$\xrightleftharpoons{\textit{Maloniltransacilasa}}$	Malonil-ACP + CoA
4.	Acetil-ACP + Malonil-ACP	$\xrightarrow{\textit{Enzima condensadora acil-malonil-ACP}}$	Acetoacetil-ACP + ACP + CO_2
5.	Acetoacetil-ACP + NADPH + H^+	$\xrightleftharpoons{\beta\textit{-Cetoacil-ACP-reductasa}}$	3-Hidroxibutiril-ACP + $NADP^+$
6.	3-Hidroxibutiril-ACP	$\xrightleftharpoons{\textit{3-Hidroxiacil-ACP-deshidratasa}}$	Crotonil-ACP + H_2O
7.	Crotonil-ACP + NADPH + H^+	$\xrightarrow{\textit{Enoil-ACP-reductasa}}$	Butiril-ACP + $NADP^+$

ACP, proteína transportadora de grupos acilo (*acyl carrier protein*).

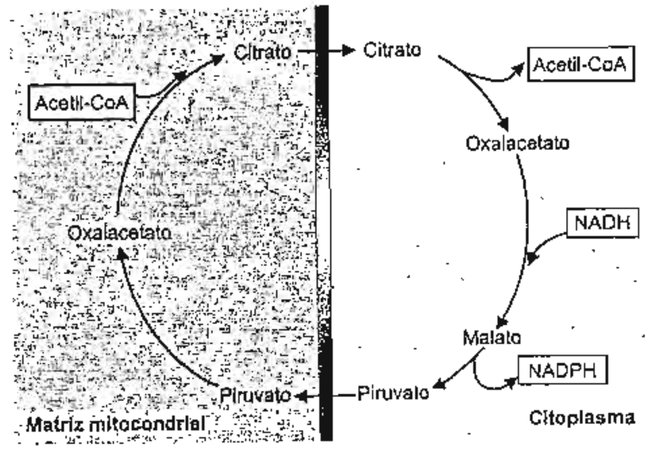


Fig. 42-1. Mecanismo de transferencia de la acetil-CoA desde la mitocondria al citoplasma.

La síntesis de ácidos grasos se realiza en el citoplasma y requiere la provisión de acetil-CoA. Por ejemplo, para la síntesis de palmitato se necesitan 8 moléculas de acetil-CoA. La acetil-CoA se forma en la mitocondria a partir de piruvato, pero la membrana mitocondrial es muy poco permeable a ella. Para que este compuesto pase al citoplasma debe convertirse en citrato (fig. 42-1). La acetil-CoA reacciona con el oxalacetato en la matriz mitocondrial y se forma citrato (véase fig. 41-3). Cuando aumentan los niveles de citrato, éste pasa al citoplasma, donde se desdobla nuevamente en acetil-CoA y oxalacetato:

$$\text{Citrato} + ATP + CoA + H_2O \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{Acetil-CoA} + ADP + P_i + \text{Oxalacetato}$$

El oxalacetato regresa a la mitocondria bajo la forma de piruvato debido a que la membrana mitocondrial también es impermeable al oxalacetato. La transformación de oxalacetato en piruvato se lleva a cabo mediante dos reacciones sucesivas. En la primera de ellas el oxalacetato, en presencia de la enzima *malato-deshidrogenasa*, se convierte en malato:

1) $\text{Oxalacetato} + NADH + H^+ \rightleftharpoons \text{Malato} + NAD^+$

En la segunda reacción, la enzima *málica* cataliza la conversión de malato en piruvato por descarboxilación oxidativa:

2) $\text{Malato} + NADP^+ \longrightarrow \text{Piruvato} + CO_2 + NADPH$

El NADPH formado en la segunda reacción, junto con el NADPH generado en el ciclo de las pentosas (véase cap. 41), se utiliza para la síntesis de ácidos grasos. Para completar el ciclo, el piruvato, por acción de la *piruvato-carboxilasa*, se transforma en oxalacetato:

$$\text{Piruvato} + CO_2 + ATP \xrightarrow{\textit{Piruvato-carboxilasa}} \text{Oxalacetato} + ADP + P_i + 2\ H^+$$

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ACP	Proteína transportadora de grupos acilo
CDP	Citidina-difosfato
CMP	Citidina-monofosfato
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPL	Lipoproteína-lipasa
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

En la figura 42-1 están señaladas todas las reacciones que permiten la translocación de la acetil-CoA desde la mitocondria al citoplasma.

Los ácidos grasos saturados, mediante reacciones que requieren la presencia de NADH o NADPH, O_2 y un complejo enzimático formado por *NADH-citocromo* b_5*-reductasa, citocromo* b_5 y una *desaturasa*, pueden formar ácidos grasos no saturados. Por ejemplo, el ácido esteárico, ácido graso saturado de 18 carbonos, se transforma en ácido oleico de acuerdo con la siguiente reacción:

$$\underset{\text{Estearil-CoA}}{CH_3(CH_2)_{16}COO\text{-}CoA} + NADH + H^+ + O_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \underset{\text{Oleil-CoA}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COO\text{-}CoA} + NAD^+ + 2\ H_2O$$

Mediante reacciones de elongación y desaturación, una gran variedad de ácidos grasos no saturados se forman a partir de los ácidos palmitoleico (16:1), oleico (18:1), linoleico (18:2) o linolénico (18:3). Los números entre paréntesis indican el número de átomos de carbono y de dobles ligaduras, respectivamente.

Los ácido linoleico y linolénico no se pueden sintetizar en el organismo, de ahí su denominación de *ácidos grasos esenciales*, por lo cual deben incorporarse necesariamente con los alimentos. El ácido linolénico (18:3) da lugar a la formación de otros ácidos grasos no saturados, entre los que se encuentra el ácido araquidónico (20:4). Este es muy importante como precursor de las prostaglandinas.

OXIDACION DE ACIDOS GRASOS

Los ácidos grasos se oxidan en la mitocondria. Antes de ingresar en la matriz mitocondrial se activan en el citoplasma mediante ATP y la coenzima A (CoA) para formar acil-CoA en presencia de la *acil-CoA-sintetasa* (fig. 42-2). La acil-CoA no atraviesa la membrana mitocondrial y requiere carnitina para formar acilcarnitina. Por intermedio de un sistema enzimático compuesto por dos enzimas, las *carnitina-aciltransferasas I* y *II*, la acilcarnitina ingresa en la mitocondria, donde el grupo acilo se combina nuevamente con la CoA. Mediante el mecanismo de la β-oxidación, la acil-CoA regenerada en la matriz mitocondrial es dividida en fragmentos de dos carbonos, de manera que cada molécula de acil-CoA forma varias de acetil-CoA (fig. 42-2). La acetil-CoA es finalmente oxidada a CO_2 y H_2O en el ciclo de Krebs (véase fig. 41-3) o, alternativamente, transportada al citoplasma para la resíntesis de ácidos grasos.

La energía aportada por la oxidación de los ácidos grasos se puede calcular tomando como ejemplo la que se obtiene con el ácido palmítico:

$$\text{Palmitoil-CoA} + FAD + NAD^+ + 7\ CoA + 7\ H_2O \longrightarrow$$
$$\longrightarrow 8\ \text{Acetil-CoA} + 7\ FADH_2 + 7\ NADH + 7\ H^+$$

Si recordamos que por cada molécula de NADH que ingresa en la cadena de transporte de electrones se generan

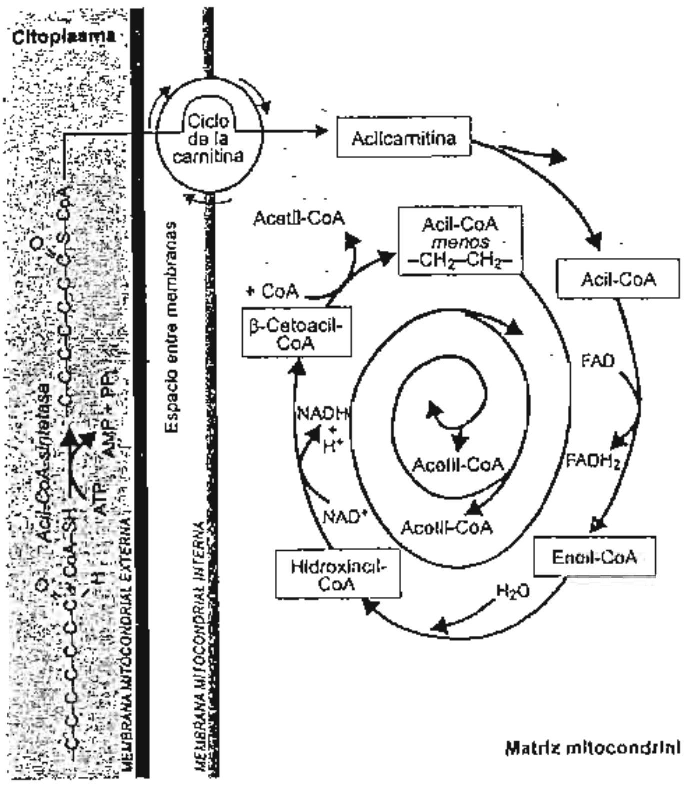

Citoplasma
Ciclo de la carnitina
Acilcarnitina
Acetil-CoA
Acil-CoA menos -CH2-CH2-
Acil-CoA
+ CoA
β-Cetoacil-CoA
FAD
NADH + H+
FADH2
Acetil-CoA
Acetil-CoA
NAD+
Enoil-CoA
Hidroxiacil-CoA
H2O
Acil-CoA-sintetasa
CoA-SH
ATP
AMP + PPi
C-C-C-C-C-C-C-C-S-CoA
Espacio entre membranas
MEMBRANA MITOCONDRIAL EXTERNA
MEMBRANA MITOCONDRIAL INTERNA
Matriz mitocondrial

Fig. 42-2. Oxidación de los ácidos grasos. Mecanismo de la β-oxidación.

3 ATP y que por cada $FADH_2$ se forman 2 ATP, y que las 8 moléculas de acetil-CoA generan 96 ATP en el ciclo de Krebs, la oxidación del palmitato da lugar a la formación de 131 ATP. Como se consumen 2 ATP en la activación del palmitato, el balance neto es de 129 ATP (fig. 42-3).

SINTESIS DE TRIGLICERIDOS

El principal depósito de triglicéridos se encuentra en el tejido adiposo. La síntesis se realiza a partir de glicerol-3-fosfato y acil-CoA. La unión de acil-CoA al glicerol-3-fosfato es catalizada por la enzima *glicerofosfato-aciltransferasa*. La vía de síntesis hasta el fosfatidato es común con la de los fosfolípidos. En este punto, el fosfatidato es hidrolizado por una *fosfatasa* específica para formar diacilglicerol (DAG), el cual reacciona con otra molécula de acil-CoA y, en presencia de la enzima *diacilglicerol-aciltransferasa*, da lugar por último a la formación de una molécula de triacilglicerol o triglicérido (fig. 42-4).

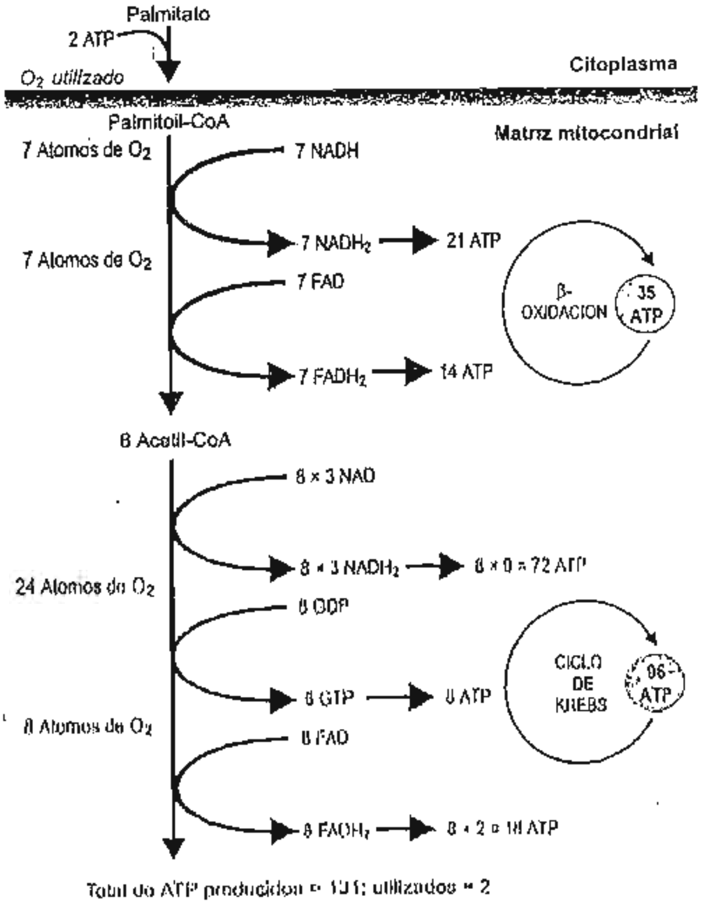

Palmitato
2 ATP
O2 utilizado
Citoplasma
Palmitoil-CoA
Matriz mitocondrial
7 Atomos de O2
7 NADH
7 NADH2
21 ATP
7 Atomos de O2
7 FAD
7 FADH2
14 ATP
β-OXIDACION
35 ATP
8 Acetil-CoA
8 × 3 NAD
24 Atomos de O2
8 × 3 NADH2
8 × 9 = 72 ATP
8 GDP
8 GTP
8 ATP
CICLO DE KREBS
96 ATP
8 Atomos de O2
8 FAD
8 FADH2
8 × 2 = 16 ATP
Total de ATP producidos = 131; utilizados = 2

Fig. 42-3. ATP producido en la oxidación del palmitato.

UTILIZACION DE LOS TRIGLICERIDOS

Los triglicéridos (TG) aportados con los alimentos, luego de ser digeridos y absorbidos en el intestino, pasan a la circulación donde son transportados por los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los quilomicrones y las VLDL pertenecen a la familia de proteínas plasmáticas que, además de transportar lípidos, desempeñan un rol muy importante en la regulación de su síntesis y catabolismo. Los quilomicrones son sintetizados por la mucosa del intestino delgado y transportan la mayoría de los triglicéridos y el colesterol provenientes de la dieta. Las VLDL son secretadas principalmente por el hígado y en menor proporción por el intestino delgado (fig. 42-5). Antes de ingresar en la célula, los triglicéridos son

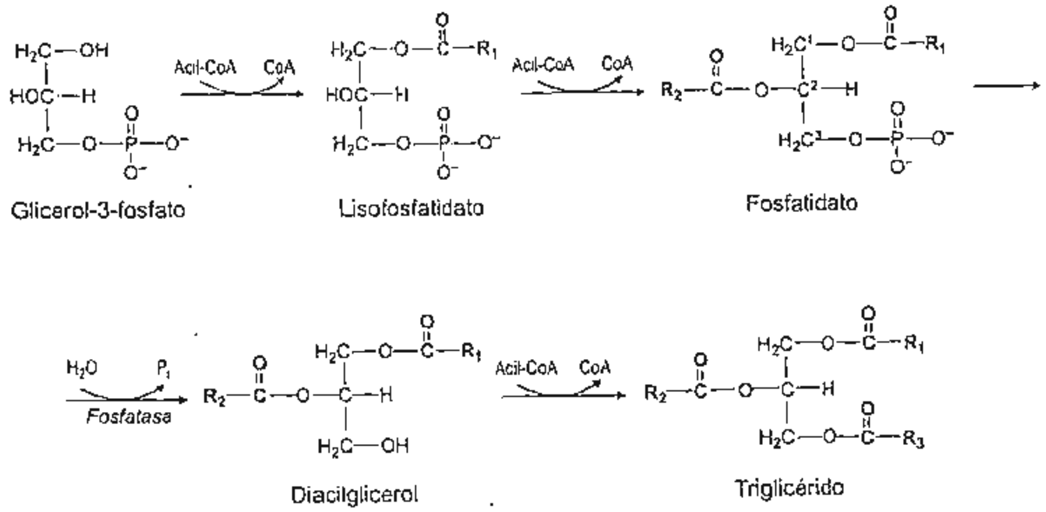

Acil-CoA
CoA
Acil-CoA
CoA
Glicerol-3-fosfato
Lisofosfatidato
Fosfatidato
H2O
Pi
Fosfatasa
Acil-CoA
CoA
Diacilglicerol
Triglicérido

Fig. 42-4. Síntesis de triglicéridos.

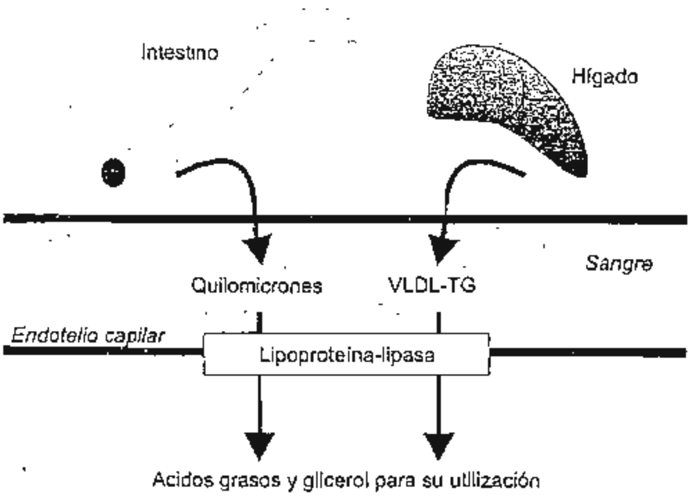

Intestino
Hígado
Sangre
Quilomicrones
VLDL-TG
Endotelio capilar
Lipoproteína-lipasa
Acidos grasos y glicerol para su utilización

Fig. 42-5. Acción de la lipoproteína-lipasa (*LPL*) sobre los triglicéridos (*TG*) circulantes bajo la forma de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (*VLDL*).

hidrolizados por la enzima extrahepática *lipoproteína-lipasa* (LPL) para formar glicerol y ácidos grasos. Estos se incorporan a la célula —donde se resintetizan los triglicéridos y se depositan— o son metabolizados de acuerdo con el requerimiento metabólico (figs. 42-6 y 42-7). La LPL se encuentra en el endotelio de los capilares del tejido adiposo y del corazón, tejidos que constituyen su principal sitio de síntesis. Su actividad es regulada principalmente por la insulina y las catecolaminas. La insulina ejerce un efecto a corto plazo, por el cual incrementa la actividad y la secreción de la LPL, independientemente de su efecto a largo plazo que estriba en promover la síntesis de la enzima. Los glucocorticoides aumentan la actividad de la LPL debido a que promueven su síntesis al incrementar su mRNA. En el tejido adiposo, las catecolaminas disminuyen la actividad de la LPL, posiblemente porque reducen su síntesis y aumentan su degradación. Por el contrario, en el músculo esquelético y cardíaco las catecolaminas incrementan la síntesis de LPL.

HIDROLISIS DE LOS TRIGLICERIDOS DE DEPOSITO (LIPOLISIS)

Se lleva a cabo por intermedio de la *lipasa*, enzima que se activa por la acción de las hormonas que inducen aumento del AMP cíclico (cAMP) intracelular, entre las cuales desempeñan un papel muy importante las catecolaminas (a través del receptor β) y el glucagón. Estas hormonas elevan la actividad de la adenilato-ciclasa para formar cAMP (véase fig. 41-6). El cAMP activa a la *proteína-cinasa A* (PKA), que fosforila a la *lipasa* y la transforma

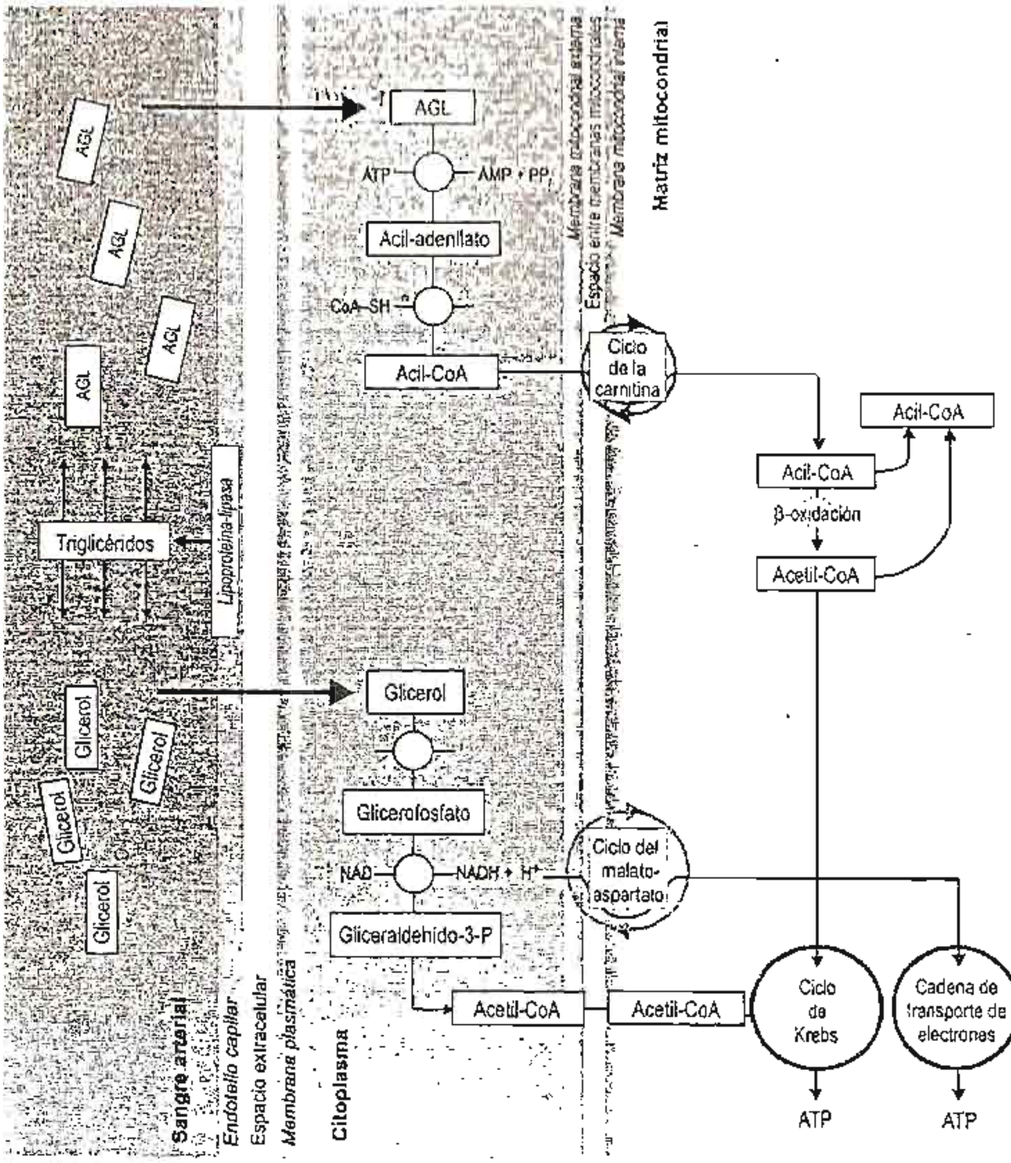

AGL
AGL
AGL
AGL
AGL
AGL
ATP
AMP + PP$_i$
Acil-adenilato
CoA-SH
Acil-CoA
Ciclo de la carnitina
Acil-CoA
Acil-CoA
β-oxidación
Acetil-CoA
Triglicéridos
Lipoproteína-lipasa
Glicerol
Glicerol
Glicerol
Glicerol
Glicerol
Glicerol
Glicerofosfato
NAD
NADH + H$^+$
Ciclo del malato-aspartato
Gliceraldehído-3-P
Acetil-CoA
Acetil-CoA
Ciclo de Krebs
Cadena de transporte de electrones
ATP
ATP
Sangre arterial
Endotelio capilar
Espacio extracelular
Membrana plasmática
Citoplasma
Membrana mitocondrial externa
Espacio entre membranas mitocondriales
Membrana mitocondrial interna
Matriz mitocondrial

Fig. 42-6. Oxidación de ácidos grasos libres (*AGL*) y glicerol.

de inactiva en activa. La lipasa se inactiva por acción de una *fosfatasa* que la desfosforila. Como producto de la hidrólisis de los triglicéridos de depósito por la lipasa se obtienen glicerol y ácidos grasos que pasan a la circulación y pueden ser utilizados por los distintos tejidos (fig. 42-7). El glicerol, tras ser fosforilado y oxidado a dihidroxiacetona, se isomeriza a gliceraldehído-3-fosfato y de este modo ingresa en la vía glucolítica, sea para formar glucosa (gluconeogénesis, véase fig. 41-12) o transformarse en piruvato (véase fig. 41-2). Los ácidos grasos son transportados unidos a proteínas (albúmina) y pueden ser oxidados por medio de la serie de reacciones de β-oxidación (fig. 42-2). La insulina, al activar a la enzima *fosfodiesterasa de cAMP*, disminuye el cAMP intracelular e inhibe la lipólisis.

Formación de cuerpos cetónicos. Cuando se estimula la lipólisis y, por intermedio de la β-oxidación, hay una gran producción de acetil-CoA, en el hígado se forman los cuerpos cetónicos. La acetil-CoA generada por la oxidación de los ácidos grasos ingresa en el ciclo de Krebs solamente cuando existe un balance entre la degradación de los glúcidos y las grasas. Esto se debe a que la entrada de acetil-CoA al ciclo de Krebs depende de la disponibilidad de oxalacetato para formar citrato. Si la degradación de los glúcidos es menor con respecto a la de las grasas, la disponibilidad de oxalacetato disminuye y en consecuencia la acetil-CoA no puede ingresar en el ciclo de Krebs y se desvía hacia otra vía metabólica que da lugar a la formación de los denominados cuerpos cetónicos: *β-hidroxibutirato, acetoacetato* y *acetona* (fig. 42-8). Esta situación metabólica se presenta en el ayuno y en la diabetes. El acetoacetato y el β-hidroxibutirato pueden ser utilizados como fuente de energía. Por ejemplo, el corazón y el riñón usan preferentemente acetoacetato en lugar de glucosa. El cerebro utiliza principalmente glucosa como fuente energética, pero en condiciones de ayuno y en la diabetes puede adaptarse y obtener energía a partir del acetoacetato. Si bien los cuerpos cetónicos pueden utilizarse como fuente de energía, presentan el inconveniente de producir acidosis metabólica. Como ejemplo puede mencionarse la cetoacidosis que se observa en la diabetes mellitus.

FOSFOLIPIDOS

Como ya mencionamos al hablar de la síntesis de triglicéridos, a partir de la formación de fosfatidato también se sintetizan los fosfolípidos. Hay varias vías de síntesis de fosfolípidos. La síntesis *de novo* comienza con la formación, a partir de fosfatidato y citidina-trifosfato (CTP), de citidina-difosfodiacilglicerol (CDP-diacilglicerol) y pirofosfato (PP_i). El fosfatidato activado puede reaccionar con el grupo hidroxilo de una molécula de alcohol polar. Si dicha molécula es la serina, se forma fosfatidilserina y se libera citidina-monofosfato (CMP) (fig. 42-9). Del mismo modo, cuando reacciona con el inositol, da lugar a la formación de fosfatidilinositol y CMP (fig. 42-10).

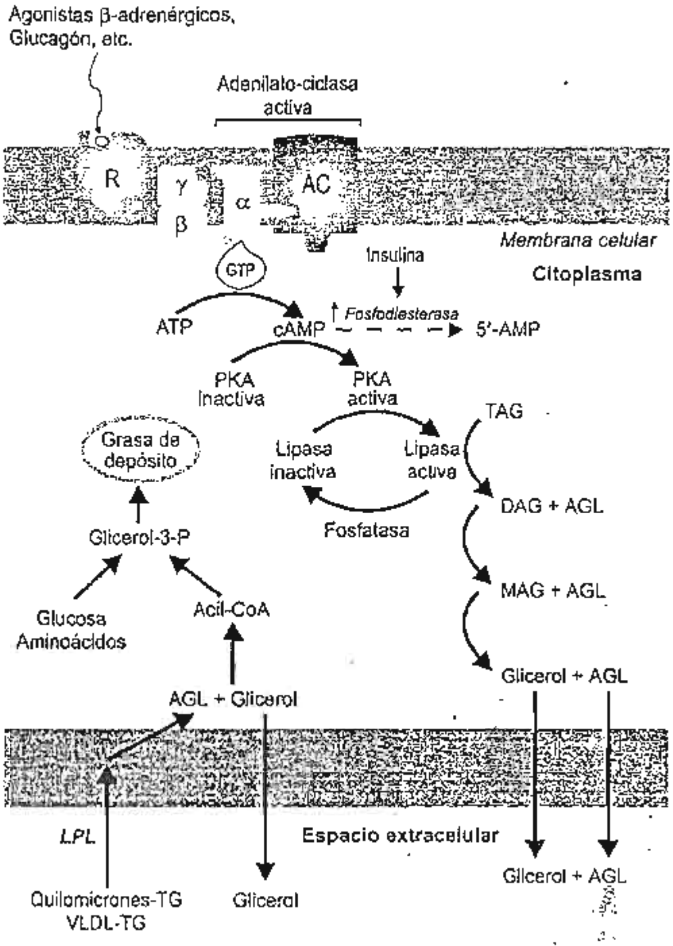

Agonistas β-adrenérgicos, Glucagón, etc.
Adenilato-ciclasa activa
R
γ
α
β
AC
Membrana celular
GTP
Insulina
Citoplasma
ATP
cAMP
↑ Fosfodiesterasa
5'-AMP
PKA inactiva
PKA activa
TAG
Grasa de depósito
Lipasa inactiva
Lipasa activa
DAG + AGL
Fosfatasa
Glicerol-3-P
MAG + AGL
Glucosa Aminoácidos
Acil-CoA
Glicerol + AGL
AGL + Glicerol
LPL
Espacio extracelular
Glicerol + AGL
Quilomicrones-TG VLDL-TG
Glicerol

Fig. 42-7. Mecanismo de formación e hidrólisis de los triglicéridos de depósito. *R*, receptor; *AC*, adenilato-ciclasa; *PKA*, proteína-cinasa dependiente de AMP cíclico (*cAMP*); *TAG*, triacilglicerol o triglicérido; *DAG*, diacilglicerol o diglicérido; *MAG*, monoacilglicerol o monoglicérido; *AGL*, ácidos grasos libres; *VLDL*, lipoproteínas de muy baja densidad, *TG*, triglicéridos.

La fosforilación del fosfatidilinositol por *cinasas* espe-

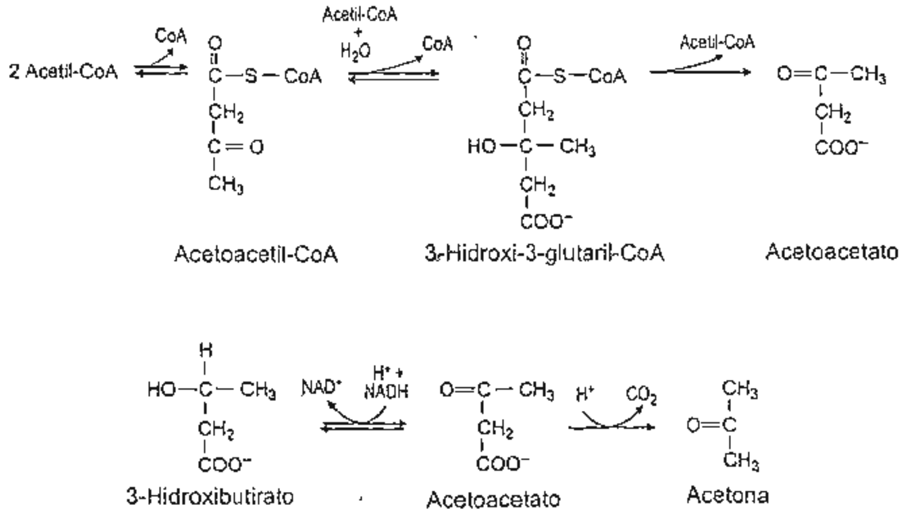
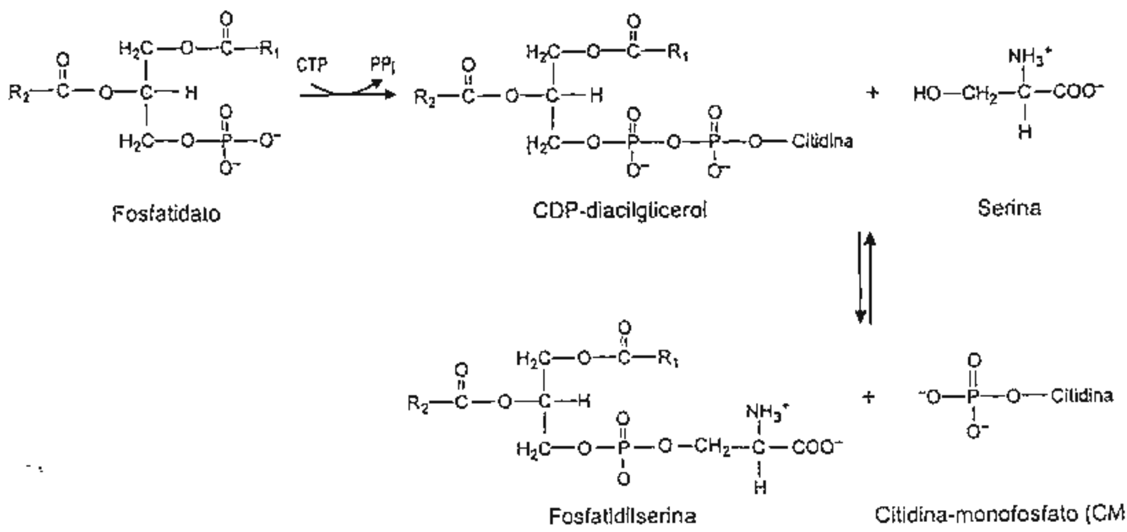

2 Acetil-CoA
CoA
Acetil-CoA + H₂O
CoA
Acetil-CoA
Acetoacetil-CoA
3-Hidroxi-3-glutaril-CoA
Acetoacetato
NAD⁺
H⁺ + NADH
H⁺
CO₂
3-Hidroxibutirato
Acetoacetato
Acetona

Fig. 42-8. Síntesis de cuerpos cetónicos.



Fosfatidato
CTP
PPi
CDP-diacilglicerol
Serina
Fosfatidilserina
Citidina-monofosfato (CMP)
Citidina

Fig. 42-9. Síntesis de la fosfatidilserina.

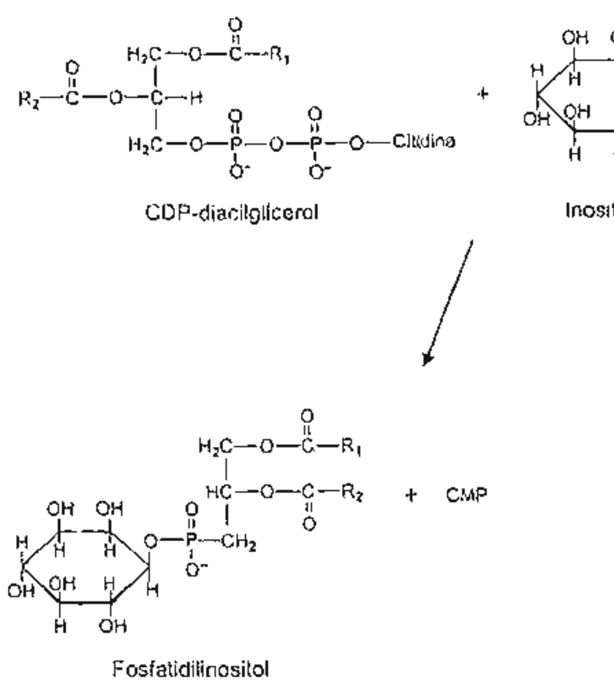
cíficas conduce a la formación de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, un compuesto cuya hidrólisis por la *fosfolipasa C* (PLC), promovida por ciertas hormonas (vasopresina, angiotensina II, catecolaminas a través del receptor α_1, etc.), genera diacilglicerol e inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3), que son mediadores de señales intracelulares (véase fig. 41-9).

La fosfatidiletanolamina puede formarse a partir de fosfatidilserina por la acción de una enzima que cataliza el intercambio de la serina de la fosfatidilserina por etanolamina.

La fosfatidilcolina se forma a partir de diacilglicerol y colina que provienen de los alimentos. En presencia de ATP la colina se transforma en fosforilcolina, la cual reacciona con CTP y forma CDP-colina. Finalmente, reacciona con diacilglicerol para formar fosfatidilcolina (fig. 42-11).

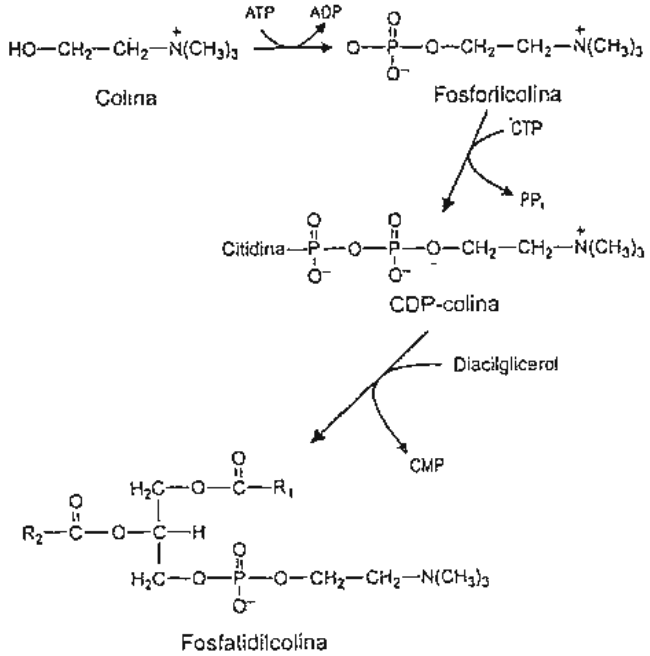
La fosfatidiletanolamina se forma por una reacción similar en la cual la colina es reemplazada por etanolamina.

Los fosfolípidos pueden ser hidrolizados por enzimas específicas denominadas *fosfolipasas A_1, A_2, C* y *D* (fig. 42-12).



CDP-diacilglicerol
Inositol
Fosfatidilinositol
CMP

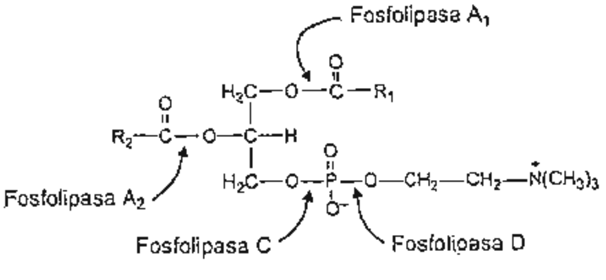
Fig. 42-10. Síntesis del fosfatidilinositol.



Colina
ATP
ADP
Fosforilcolina
CTP
PPi
CDP-colina
Diacilglicerol
CMP
Fosfatidilcolina

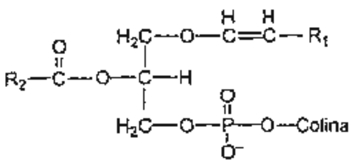
Fig. 42-11. Síntesis de la fosfatidilcolina.

Las fosfolipasas, además de encontrarse en secreciones de bacterias y venenos, participan en el organismo como enzimas digestivas y contribuyen a la remodelación de los fosfolípidos de membrana. También dan lugar a la formación de precursores de compuestos necesarios para la síntesis de hormonas (prostaglandinas a partir de araquidonato formado por acción de la *fosfolipasa A_2*) o, como ya mencionamos, de inductores de señales intracelulares (IP_3

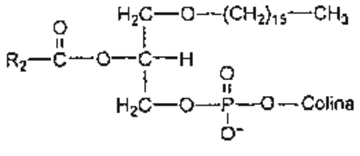


Fosfolipasa A1
Fosfolipasa A2
Fosfolipasa C
Fosfolipasa D

Fig. 42-12. Acción de las fosfolipasas A_1, A_2, C y D.



Fosfatidalcolina



Factor activador de las plaquetas

Fig. 42-13. Derivados de los fosfolípidos.

y DAG que se forman por acción de la fosfolipasa C sobre el fosfatidilinositol) (véase fig. 41-9).

Entre los glicerolípidos se encuentran también los plasmalógenos, que contienen un éter no saturado de cadena larga en el C_1 de la hemimolécula de glicerol (por ejemplo, fosfatidalcolina). Entre ellos hay uno que actúa como factor activador de las plaquetas; produce agregación plaquetaria y además vasodilatación (fig. 42-13).

La esfingomielina y los glicolípidos (cerebrósidos y gangliósidos) son lípidos que tienen como molécula base esfingosina en lugar de glicerol.

COLESTEROL

El colesterol se incorpora al organismo con los alimentos o bien puede sintetizarse (principalmente en el hígado) a partir de la acetil-CoA. El precursor de la síntesis de colesterol es el mevalonato. La reacción se inicia con la formación de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) a partir de acetil-CoA, acetoacetil-CoA y H_2O (fig. 42-14, *A*). El HMG-CoA, por acción de la enzima *3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa*, se convierte en mevalonato. Dicha reductasa es una enzima clave en la síntesis *de novo* del colesterol, ya que se inhibe en presencia de niveles altos de éste. Es decir, cuando la ingesta de colesterol es elevada se inhibe la reductasa y, en consecuencia, la síntesis de colesterol. A partir del mevalonato y a través de reacciones de elongación se forma el colesterol (fig. 42-14, *B*). (Para mayor información sobre la síntesis de colesterol pueden consultarse textos de bioquímica.) Además de ser un constituyente de la estructura de las membranas celulares, el colesterol es precursor de las hormonas esteroideas, como estradiol, progesterona, testosterona y los glucocorticoides. Por otra parte, los derivados del colesterol, glicocolato y taurocolato (fig. 42-15), forman parte de las sales biliares. Estos compuestos tienen la propiedad de actuar como detergentes y emulsionar los lípidos ingeridos con la dieta para aumentar así la superficie de contacto con la *lipasa y fosfolipasas* intestinales. Por acción de estas enzimas se obtienen los productos de hidrólisis (glicerol, diglicéridos, ácidos grasos, etc.) que son finalmente absorbidos en el intestino.

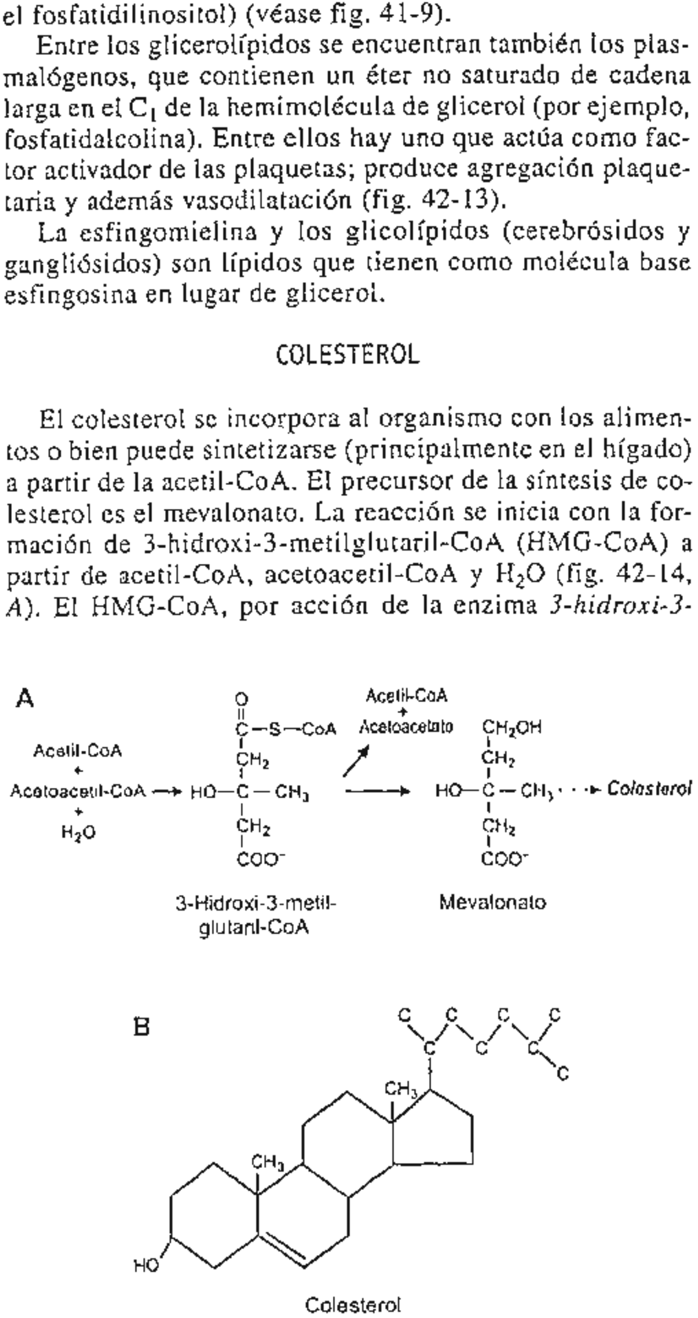
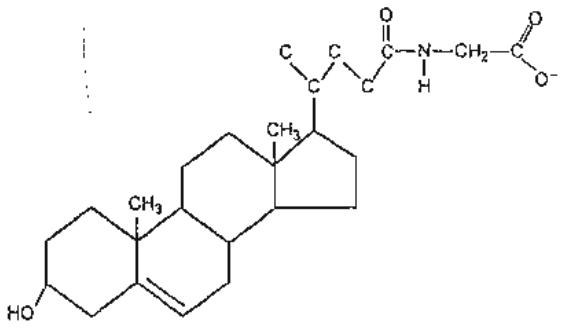
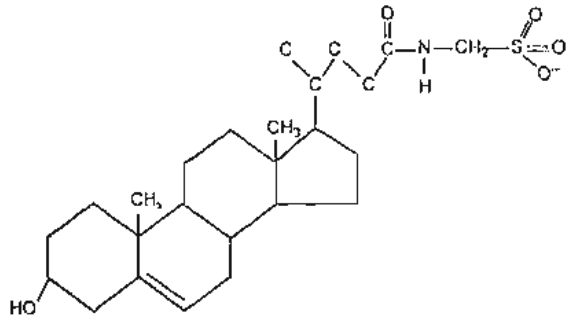

A
Acetil-CoA + Acetoacetil-CoA + H₂O
Acetil-CoA + Acetoacetato
Colesterol
3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA
Mevalonato
B
Colesterol

Fig. 42-14. *A*. Síntesis del mevalonato, precursor de la síntesis de colesterol. *B*. Estructura del colesterol.



Glicocolato



Taurocolato

Fig. 42-15. Derivados del colesterol: glicocolato y taurocolato.

LIPOPROTEINAS

Las lipoproteínas son muy importantes por su función de transporte de los lípidos ingeridos con los alimentos y aquellos sintetizados por vía endógena. Están constituidas por un centro hidrofóbico de lípidos rodeado de una capa de proteínas (apoproteínas A_1, A_2, A_4, B_{48}, B_{100}, C y E) y lípidos polares (fig. 42-16). Estas partículas tienen la propiedad de solubilizar a los lípidos hidrofóbicos y contienen señales que permiten regular la entrada y salida de ciertos lípidos de la célula.

De acuerdo con su densidad se clasifican, en orden creciente, en quilomicrones, quilomicrones remanentes, lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), intermedia (IDL),

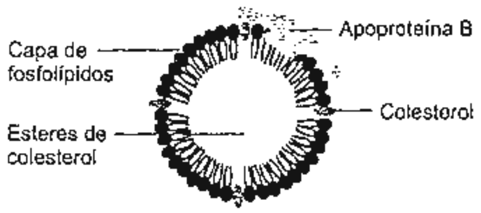

Apoproteína B
Capa de fosfolípidos
Colesterol
Esteres de colesterol

Fig. 42-16. Estructura de una partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL).

baja (LDL) y alta (HDL). En la tabla 42-2 se exponen las características de cada una de ellas.

Los quilomicrones tienen densidad muy baja por su gran contenido de triglicéridos. Se encargan de transportar los triglicéridos ingeridos con la dieta, junto con ésteres de colesterol y fosfolípidos en menor proporción. Luego de ser absorbidos en el intestino, son llevados a la sangre principalmente por vía linfática. Una vez en la circulación, los triglicéridos son hidrolizados rápidamente por la *lipoproteína-lipasa* (LPL) para formar ácidos grasos y glicerol, que se incorporan a la célula para ser utilizados como fuente de energía o depositarse como triglicéridos. Se denominan *quilomicrones remanentes* aquellos que, después de la acción de la LPL, quedan con bajo contenido de triglicéridos. Los quilomicrones remanentes son captados por endocitosis por el hígado. La LPL también actúa sobre los triglicéridos sintetizados por vía endógena y transportados por las VLDL. Luego de que la LPL actúa sobre las VLDL éstas se convierten en IDL. Aproximadamente la mitad de las IDL son metabolizadas por el hígado y el resto se transforman en LDL. La función de las LDL es transportar el colesterol a los tejidos periféricos donde, por medio de la apoproteína B_{100}, la LDL reconoce receptores específicos de la membrana celular y se incorpora por endocitosis. En la figura 42-17 se ilustra el mecanismo por el cual la LDL ingresa en la célula para su posterior degradación. El mismo mecanismo es utilizado por la insulina y otras hormonas proteicas que son internalizadas por endocitosis mediada por receptores para ser degradadas en los lisosomas. Luego de que la LDL se une a su receptor específico de la membrana plasmática, el complejo LDL-receptor se internaliza en una hendidura recubierta de la proteína *clatrina*, que luego se desprende y forma una vesícula. Seguidamen-

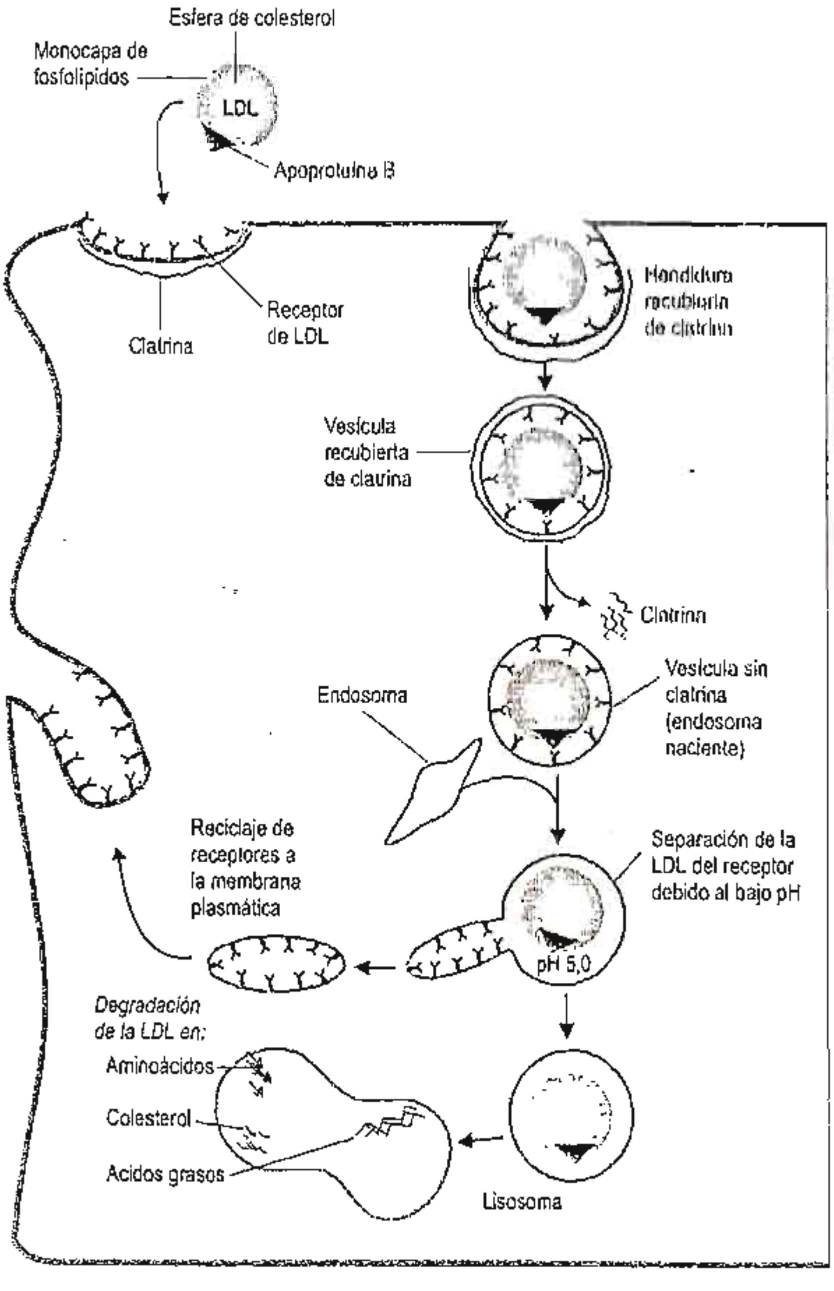

Esfera de colesterol
Monocapa de fosfolípidos
LDL
Apoproteína B
Clatrina
Receptor de LDL
Hendidura recubierta de clatrina
Vesícula recubierta de clatrina
Clatrina
Endosoma
Vesícula sin clatrina (endosoma naciente)
Reciclaje de receptores a la membrana plasmática
Separación de la LDL del receptor debido al bajo pH
pH 5,0
Degradación de la LDL en:
Aminoácidos
Colesterol
Acidos grasos
Lisosoma

Fig. 42-17. Proceso de endocitosis y degradación de las lipoproteínas de baja densidad (*LDL*) (véase la explicación en el texto).

Tabla 42-2. Características de las lipoproteínas

Lipoproteínas	*Lípidos transportados*	*Apoproteínas*	*Liberación de lípidos*
Quilomicrones	Triglicéridos de la dieta	A_1, A_2, A_4, B_{48}	Por la LPL
Quilomicrones remanentes	Esteres de colesterol de la dieta	B_{48}, E	Endocitosis a través de receptor en el hígado
VLDL	Triglicéridos endógenos	B_{100}, C, E	Por la LPL
IDL	Esteres de colesterol endógenos	B_{100}, E	Endocitosis a través de receptor en el hígado y conversión a LDL
LDL	Esteres de colesterol endógenos	B_{100}	Endocitosis a través de receptor en el hígado y en otros tejidos
HDL	Esteres de colesterol endógenos	A_1, A_2	Transfiere ésteres de colesterol a IDL y LDL

LPL, lipoproteína-lipasa; *VLDL*, lipoproteínas de muy baja densidad; *IDL*, lipoproteínas de densidad intermedia; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad; *HDL*, lipoproteínas de alta densidad.

te, la cubierta de clatrina se despolimeriza y se forma un preendosoma. Este endosoma se fusiona con un endosoma cuyo pH es de aproximadamente 5,0 y esto hace que las partículas de LDL se disocien de su receptor. La región cubierta de receptores se desprende y vuelve a la membrana plasmática. La partícula de LDL finalmente se fusiona con un lisosoma y forma uno de mayor tamaño. Dentro del lisosoma, la apoproteína B es degradada en aminoácidos y los ésteres de colesterol son hidrolizados a ácidos grasos y colesterol. De este modo se regula la síntesis *de novo* del colesterol, como mencionáramos previamente.

La HDL tiene un importante papel fisiológico por su participación en la regulación de la colesterolemia. Transporta el colesterol que es liberado a la sangre por destrucción celular. El colesterol es transportado desde los tejidos periféricos al hígado para ser excretado dentro del *pool* de sales biliares o para reconstituir VLDL o LDL. Una *aciltransferasa* esterifica el colesterol de la HDL, que luego es transferido por una *transferasa* a las VLDL o LDL.

Existe una correlación positiva entre los niveles de colesterol plasmático y la enfermedad coronaria. El valor deseable de colesterol en sangre es de menos de 200 mg/dl. Para regular la colesterolemia es necesario que los valores de LDL sean menores de 130 mg/dl, y los de HDL, superiores a 45 mg/dl.

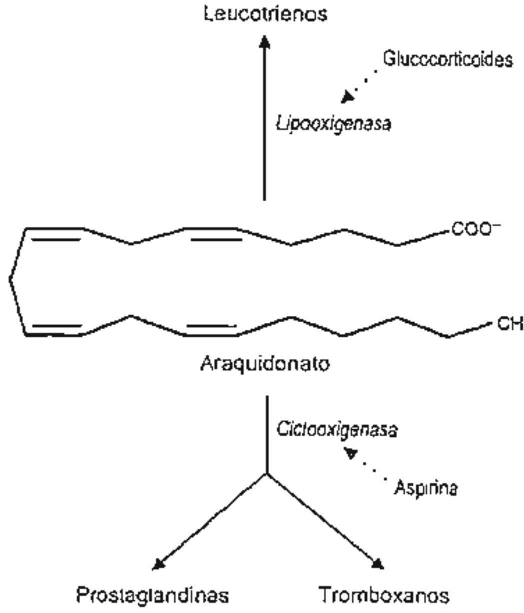


Fig. 42-18. Enzimas que forman, a partir del ácido araquidónico, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. La aspirina inhibe la ciclooxigenasa, y los glucocorticoides, la lipooxigenasa.

EICOSANOIDES: PROSTAGLANDINAS, TROMBOXANOS Y LEUCOTRIENOS

Las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos constituyen la familia de los eicosanoides, sustancias fisiológicamente activas derivadas de un ácido graso de 20 carbonos y cuatro dobles ligaduras, el *ácido araquidónico* (fig. 42-18).

Las prostagladinas son hormonas solubles en lípidos. Los receptores de prostaglandinas se localizan en la superficie de la célula. Su estructura, similar a la de un ácido graso, presenta un anillo ciclopentano, y son sintetizadas principalmente a partir del ácido araquidónico. La enzima

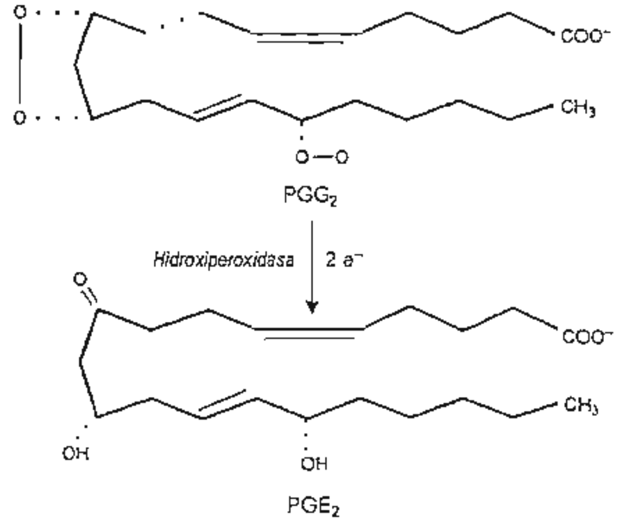
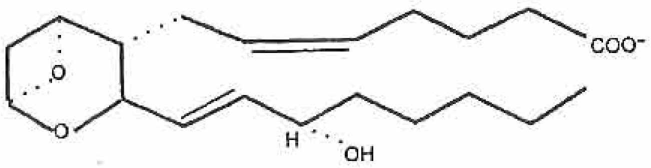
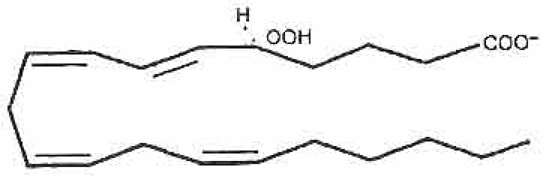


Fig. 42-19. Síntesis de la prostaglandina G_2 (*PGG_2*) a partir del ácido araquidónico. Por acción de una hidroxiperoxidasa, la PGG_2 se convierte en prostaglandina E_2 (*PGE_2*).



Tromboxano A_2



Acido 5-hidroxiperoxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico
(5-HPETE)

Fig. 42-20. Otros derivados del ácido araquidónico. Como ejemplos se ilustran el tromboxano A_2 y el ácido 5-hidroxiperoxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HPETE), precursor de los leucotrienos.

ciclooxigenasa posee un papel clave en la síntesis de prostaglandinas y es inhibida por la aspirina. Hay por lo menos 16 prostaglandinas diferentes, divididas en nueve clases identificadas con las letras A a I. En la figura 42-19 se ilustra la síntesis de la PGE_2. La PGE_2 estimula la contracción del músculo liso. Las prostaglandinas son sintetizadas y secretadas continuamente por muchos tipos celulares y degradadas rápidamente por los líquidos corporales. Ciertas prostaglandinas, como la PGI_2 (prostaciclina), estimulan la *adenilato-ciclasa* y, al aumentar el cAMP, inhiben la agregación plaquetaria. Otras, como la PGE_1, impiden la lipólisis en el tejido adiposo al inhibir la *adenilato-ciclasa* y en consecuencia disminuir los niveles intracelulares de cAMP.

Otros compuestos relacionados con las prostagladinas y que también se sintetizan por acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico son los tromboxanos (fig. 42-20). El tromboxano A_2 inhibe la *adenilato-ciclasa* y por ende favorece la agregación plaquetaria.

A partir del ácido araquidónico y por acción de la enzima *lipooxigenasa* se forman los leucotrienos (fig. 42-18), cuyo nombre se debe a que fueron descubiertos en los leucocitos. Los leucotrienos participan en los procesos inflamatorios y su síntesis es inhibida por los glucocorticoides.

BIBLIOGRAFIA

Abdel-Aleen, S.; Nada, M. A.; Sayed-Ahmed, M.; Hendrickson, S. C.; St Louis, J.; Walthall, H. P. and Lowe, J. E.: Regulation of fatty acid oxidation by acetyl CoA generated from glucose utilization in isolated myocytes. J. Mol. Cell. Cardiol. 28:825-833, 1996.

Berridge, M. J.: Inositol triphosphate and diacylglycerol: two interacting second messengers. Ann. Rev. Biochem. 56:159-193, 1987.

Christe, M. E. and Rodgers, R.: Cardiac glucose and fatty acid oxidation in streptozotocin-induced diabetic spontaneously hypertensive rat. Hypertension 25:235-241, 1995.

Cryer, A.: Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. Int. J. Biochem. 13:525-541, 1981.

Fain, J. N.: Hormonal regulation of lipid mobilization from adipose tissue. In Litwarck, G. (ed.): Biochemistry Actions of Hormones, Vol. 7. Academic Press, New York, 1979.

Kuwata, H.; Nakatani, Y.; Murakami, M. and Kudo, I.: Cytosolic phospholipase A_2 is required for cytokine-induced expression of type IIA secretory phospholipase A_2 that mediates optimal cyclooxygenase-2-dependent delayed prostaglandin E_2 generation in rat 3 Y_1 fibroblasts. J. Biol. Chem. 273:1733-1740, 1998.

McMillin, J. B.; Hudson, E. K. and Van Winkle, W. B.: Evidence of malonyl CoA carnitine acyl CoA transferase activity in sarcoplasmic reticulum of canine heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 24:259-268, 1992.

Nilsson-Ehle, P.: Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. Ann. Rev. Biochem. 49:667-693, 1980.

Ong, J.; Simpsolo, R. B.; Saffari, B. and Kern, P. A.: The regulation of lipoprotein lipase gene expression by dexamethasone in isolated rat adipocytes. Endocrinology 130:2310-2316, 1992.

Starkopf, J.; Andreasen, T. V.; Bugge, E. and Ytrehus, K.: Lipid peroxidation, arachidonic acid and products of the lipoxygenase pathway in ischaemic preconditioning of rat heart. Cardiovasc. Res. 37:66-75, 1998.

Williams, K. J.; Gunter, M. F.; Petrie, K. A.; Snyder, M. L.; Broccia, R. W. and Swenson, T. L.: Mechanisms by which lipoprotein lipase alters cellular metabolism of lipoproteins (a), low density lipoprotein, and nascent lipoproteins. J. Biol. Chem. 267:13284-13292, 1992.

43

Metabolismo de las proteínas

Gladys Chiappe de Cingolani

www.el12cirujano.blogspot.com

Las proteínas del organismo desempeñan una gran variedad de funciones. Forman parte de la estructura de la célula y además ciertas proteínas poseen funciones específicas (hormonas; receptores de proteínas y de hormonas; transporte de iones y metabolitos; actividad enzimática; inmunidad; transporte de sustancias en la sangre). Por otra parte, por el mecanismo de la gluconeogénesis, son fuente de energía en el ayuno y la diabetes.

Las proteínas están constituidas por la unión peptídica de distintos aminoácidos. Los *aminoácidos* que componen las proteínas del organismo son veinte, de los cuales aquellos que no se pueden sintetizar y por consiguiente deben incorporarse con los alimentos se denominan *esenciales*, mientras que al resto se los denomina *no esenciales*. En la tabla 43-1 se muestra una lista de los aminoácidos esenciales y no esenciales con las dos formas, abreviaturas y siglas, con las cuales se los identifica. En su estructura presentan un carbono central que está unido a: 1) un grupo carboxilo (–COOH); 2) un grupo amino ($-NH_2$) —o imino (–NH–) en el caso de la prolina—; 3) una cadena lateral de longitud y complejidad variable (R), y 4) un átomo de hidrógeno (H) (figs. 43-1 y 43-2, *A* y *B*).

Los aminoácidos no esenciales pueden ser sintetizados por el organismo a partir de metabolitos provenientes de la glucosa como *piruvato, oxalacetato* y *α-cetoglutarato*. Todos los aminoácidos (esenciales y no esenciales) son necesarios para la síntesis proteica normal. Además, ciertos aminoácidos son requeridos como precursores de moléculas importantes para el organismo, como purinas, pirimidinas, porfirinas, fosfolípidos, creatina, neurotransmisores, tiroxina y catecolaminas.

Tabla 43-1. Aminoácidos y sus abreviaturas

Esenciales			*No esenciales*		
Fenilalanina	Phe	F	Alanina	Ala	A
Histidina	His	H	Arginina	Arg	R
Isoleucina	Ile	I	Aspartato	Asp	D
Leucina	Leu	L	Asparagina	Asn	N
Lisina	Lys	K	Cisteína	Cys	C
Metionina	Met	M	Glutamato	Glu	E
Treonina	Thr	T	Glutamina	Gln	Q
Triptófano	Trp	W	Glicina	Gly	G
Valina	Val	V	Prolina	Pro	P
			Serina	Ser	S
			Tirosina	Tyr	Y

SINTESIS DE AMINOACIDOS

Los aminoácidos *no esenciales* son sintetizados por diferentes mecanismos a partir de intermediarios del ciclo de Krebs, del ciclo de las pentosas y de la glucólisis. En la síntesis de varios aminoácidos desempeñan un papel principal, como dadores de grupos NH_2, el glutamato y la glutamina. El glutamato se forma a partir de α-cetoglutarato:

$$\alpha\text{-Cetoglutarato} + NH_4^+ + NADPH_2 \xrightleftharpoons{\textit{Glutamato-deshidrogenasa}} \text{Glutamato} + H_2O + NADP^+$$

Mediante reacciones de transaminación catalizadas por *transaminasas*, el glutamato cede su grupo amino en posición α a un cetoácido, el que se transforma en el correspondiente aminoácido:

$$\text{Piruvato} + \text{Glutamato} \xrightleftharpoons{\textit{Transaminasa}} \text{Alanina} + \alpha\text{-Cetoglutarato}$$

$$\text{Oxalacetato} + \text{Glutamato} \xrightleftharpoons{\textit{Transaminasa}} \text{Aspartato} + \alpha\text{-Cetoglutarato}$$

El ion amonio (NH_4^+), por acción de la *glutamina-sintetasa*, en presencia de ATP puede incorporarse al glutamato para formar el aminoácido glutamina:

$$\text{Glutamato} + NH_4^+ + ATP \xrightarrow{\textit{Glutamina-sintetasa}} \text{Glutamina} + ADP + P_i + H^+$$

La regulación de la *glutamina-sintetasa* desempeña un papel muy importante en el metabolismo del ion NH_4^+ ya que la acumulación de este ion es tóxica para el organismo. El glutamato es además precursor de prolina y arginina.

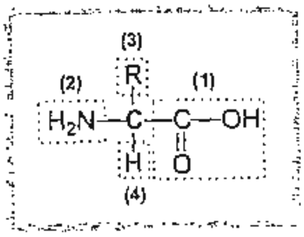


Fig. 43-1. Estructura general de un aminoácido. Al carbono central (*C*) se unen un grupo carboxilo (*1*), un grupo amino (*2*), una cadena hidrocarbonada de longitud variable (*R*) y un hidrógeno (*4*).

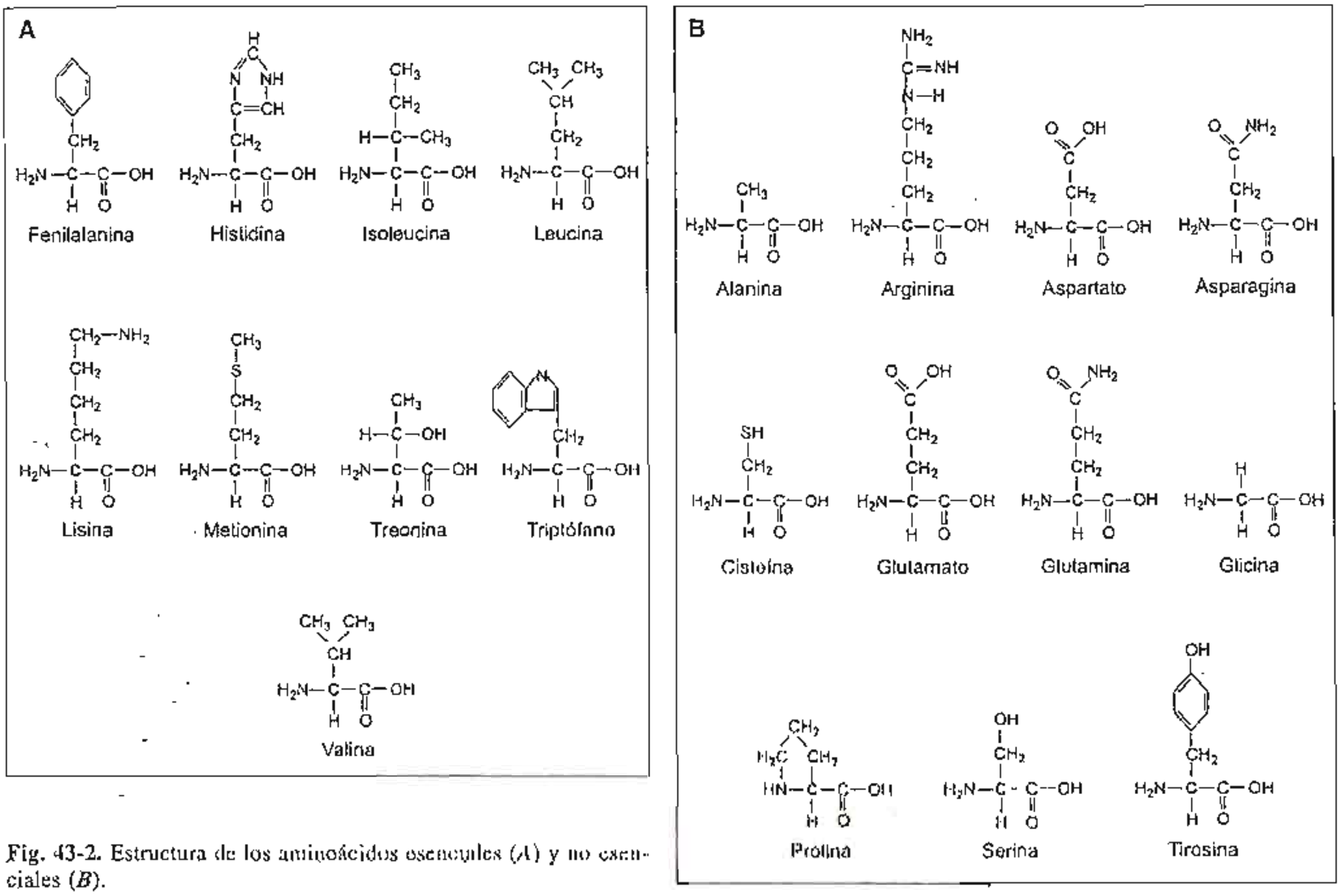

A
Fenilalanina
Histidina
Isoleucina
Leucina
Lisina
Metionina
Treonina
Triptófano
Valina
B
Alanina
Arginina
Aspartato
Asparagina
Cisteína
Glutamato
Glutamina
Glicina
Prolina
Serina
Tirosina

Fig. 43-2. Estructura de los aminoácidos esenciales (*A*) y no esenciales (*B*).

El aminoácido *asparagina* se sintetiza a partir de *aspartato:*

Aspartato + NH_4^+ + ATP $\longrightarrow$ Asparagina + AMP + PP_i + H^+

El aminoácido *serina* se forma a partir del 3-fosfoglicerato, que por oxidación se transforma en un cetoácido y éste, a su vez, por transaminación e hidrólisis forma serina. Por otra parte, la *serina* es precursora de los aminoácidos *glicina* y *cisteína.*

La *tirosina* se forma por hidroxilación del aminoácido esencial *fenilalanina* en presencia de la enzima *fenilalanina-hidroxilasa*:

$$\text{Fenilalanina} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \xrightarrow{\textit{Fenilalanina-hidroxilasa}} \text{Tirosina} + \text{NADP}^+ + H_2O$$

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

A	Adenina
C	Citosina
G	Guanina
T	Timina
U	Uracilo
DNA	Acido desoxirribonucleico
RNA	Acido ribonucleico
mRNA	Acido ribonucleico mensajero
rRNA	Acido ribonucleico ribosómico
tRNA	Acido ribonucleico de transferencia

ACIDOS NUCLEICOS

Los *ácidos nucleicos* son polímeros de subunidades denominadas *nucleótidos* unidas entre sí por uniones fosfodiéster. Cada nucleótido está formado por un grupo *fosfato*, un *monosacárido* y una *base* que puede ser una purina o una pirimidina (fig. 43-3). Los ácidos desoxirribonucleicos (DNA) son ácidos nucleicos que tienen como monosacárido a la *desoxirribosa*, y los ribonucleicos (RNA), a

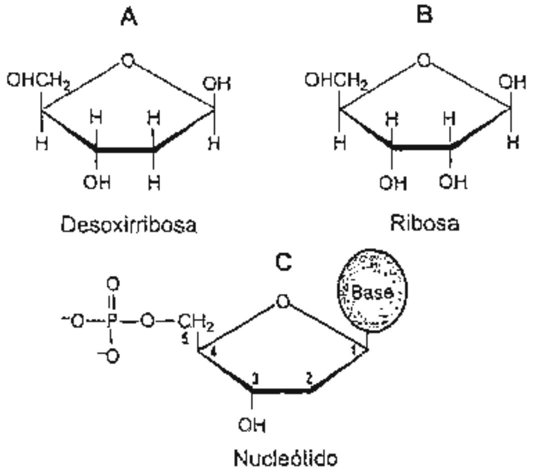

A
B
OHCH2
O
OH
H
H
H
H
OH
H
Desoxirribosa
OHCH2
O
OH
H
H
H
H
OH
OH
Ribosa
C
O
-O—P—O—CH2
-O
5
4
O
Base
1
3
2
OH
Nucleótido

Fig. 43-3. Estructura de un nucleótido. Está formado por una pentosa unida a través del carbono en posición 1 a una base (purina o pirimidina) y por medio del carbono 5 a un grupo fosfato. La pentosa es la desoxirribosa en el DNA y la ribosa en el RNA. Las bases pueden ser adenina, guanina, citosina y timina en el DNA, o adenina, guanina, citosina y uracilo en el RNA.

la *ribosa*. Las bases de los nucleótidos que componen los ácidos nucleicos son cuatro: en el DNA, *adenina* (A), *guanina* (G), *citosina* (C) o *timina* (T), en tanto que en el RNA la timina es reemplazada por *uracilo* (U). La molécula central de las *purinas* (adenina y guanina) está constituida por la fusión de un anillo cíclico de 6 carbonos con uno de 5 carbonos, mientras que la de las pirimidinas (citosina, timina y uracilo) contiene un anillo cíclico de 6 carbonos (fig. 43-4). Cada triplete o polímero de tres nucleótidos que forma parte del ácido nucleico se denomina *codón*. Por ejemplo, AGC es un codón formado por tres nucleótidos cuyas bases son adenina, guanina y citosina.

SINTESIS DE PROTEINAS

La mayoría de las actividades biológicas están mediadas por proteínas, las cuales deben ser sintetizadas precisamente para cumplir con la función celular. La síntesis de proteínas se inicia en el núcleo de la célula, donde porciones específicas de una de las cadenas del DNA se transcriben a una molécula de cadena simple, el RNA mensajero. Mientras que el DNA almacena el código para la síntesis de proteínas, el RNA ejecuta las instrucciones codificadas en el DNA en el citoplasma de la célula, donde se produce la traducción a proteínas:

$$\text{DNA} \xrightarrow{\textit{Transcripción}} \text{RNA} \xrightarrow{\textit{Traducción}} \text{Proteína}$$

No hay molécula biológica tan importante como lo es la del DNA. Su estructura lleva la información necesaria y hereditaria que determina la estructura de las proteínas. El DNA contiene los *genes* que se encuentran exclusivamente en los cromosomas. El conjunto de *genes* que constituyen un organismo se denomina *genoma*. Junto con el DNA, en los cromosomas se encuentran RNA y proteínas como las histonas que, por ser básicas, neutralizan la acidez del DNA. Se denomina *código genético* a la relación entre la secuencia de bases presente en el DNA o en su transcripto RNA y los aminoácidos que componen las proteínas. Cada gen da lugar a la síntesis de una proteína determinada. La unidad funcional de los ácidos nucleicos la constituye el *codón* que, como ya se dijo, está formado por un triplete de nucleótidos identificados por las bases que los componen. Por ejemplo, CUU, GAU y GCA representan diferentes codones del RNA. Cada codón especifica un aminoácido en particular. Como hay cuatro nucleótidos, se pueden formar 4 × 4 × 4 = 64 codones diferentes. Dado que sólo existen 20 aminoácidos, ello significa que cada aminoácido puede ser especificado o codificado por más de un codón (tabla 43-2).

Estructura del DNA. Desde los estudios de Watson y Crick en 1952, se sabe que el DNA consta de dos cadenas de polinucleótidos que se unen entre sí en forma espacial formando una doble hélice con giro a la derecha (fig. 43-5, *A*). Las uniones fosfato-desoxirribosa se encuentran en la parte exterior de la hélice y las bases se proyectan hacia el interior. La orientación de las dos cadenas paralelas es opuesta. Una va del extremo 5′ al 3′ y la otra del 3′ al 5′, de modo que las bases se aparean en forma regular: A con T y C con G (fig. 43-5, *B*). Esto significa que sólo se necesita la información de una de las cadenas de la doble hélice para predecir exactamente la secuencia de las subunidades de la otra cadena. Este apareamiento regular de nucleótidos es fundamentalmente importante para la expresión genética, ya que las moléculas de RNA también aparean bases con una de las cadenas del DNA siguiendo estrictamente las mismas reglas de apareamiento de Watson-Crick. El RNA presenta una estructura química similar, pero con una sola cadena en que, como ya se señaló, la desoxirribosa (del DNA) es reemplazada por ribosa y la base T por U.

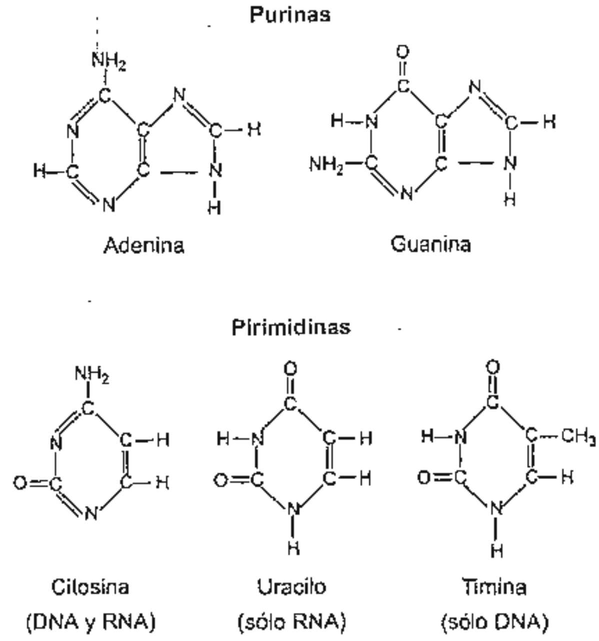


Fig. 43-4. Estructura de las purinas y pirimidinas.

Replicación del DNA. Un hecho importante es la replicación del DNA. Mediante este mecanismo se pueden generar dos copias completas y precisas de una información genética en particular. La duplicación consiste en el desdoblamiento de la doble hélice del DNA para que, siguiendo las reglas del apareamiento de las bases de los nucleóti-

Tabla 43-2. Código genético

Aminoácido	*Codones*
Acido aspártico	GAU GAC
Acido glutámico	GAA GAG
Alanina	GCU GCC GCA GCG
Arginina	CGU CGC CGA CGG AGA AGG
Asparagina	AAU AAC
Cisteína	UGU UGC
Fenilalanina	UUU UUC
Glicina	GGU GGC GGA GGG
Glutamina	CAA CAG
Histidina	CAU CAC
Isoleucina	AUU AUC AUA
Leucina	CUU CUC CUA CUG UUA UUG
Lisina	AAA AAG
Metionina	AUG
Prolina	CCU CCC CCA CCG
Serina	UCU UCC UCA UCG AGU AGC
Tirosina	UAU UAC
Treonina	ACU ACC ACA ACG
Triptófano	UGG
Valina	GUU GUC GUA GUG

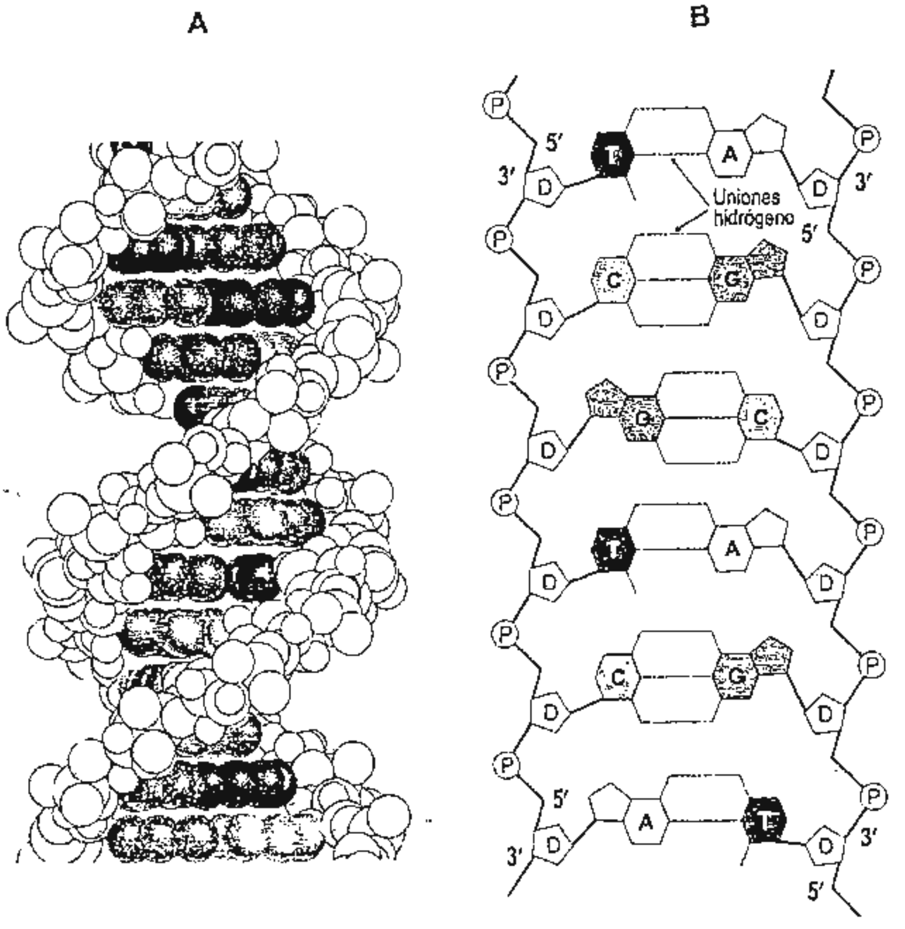


Fig. 43-5. Estructura de la molécula de DNA. *A.* Modelo tridimensional de la doble hélice constituida por nucleótidos. Las uniones desoxirribosa-fosfato de ambas cadenas se encuentran en la parte exterior y las cadenas se unen entre sí por apareamiento de las bases (*grisadas*). *B.* Se muestra la unión de las cadenas por apareamiento de bases. El proceso de apareamiento es selectivo: adenina con timina y guanina con citosina.

dos, se sinteticen nuevas moléculas hijas del DNA original (madre) cuyas cadenas son complementarias y conservan la mitad de la molécula del DNA madre. A esta replicación se la denomina *semiconservativa*. La dirección de la síntesis de las cadenas va de 3′ a 5′ en la cadena madre y copia de 5′ a 3′ (fig. 43-6). El desdoblamiento de la doble cadena del DNA se debe a la acción de una *helicasa* que forma una horquilla con las cadenas desdobladas. Estas cadenas simples se hallan separadas por proteínas que se fijan a ellas cerca del desdoblamiento y las mantienen extendidas y accesibles a la acción de la *DNA-polimerasa*. La cadena *conductora* (fig. 43-6) se sintetiza sin interrupción por la acción de la *DNA-polimerasa III* en dirección 5′→3′. La síntesis de la cadena *rezagada* es más compleja. Se realiza

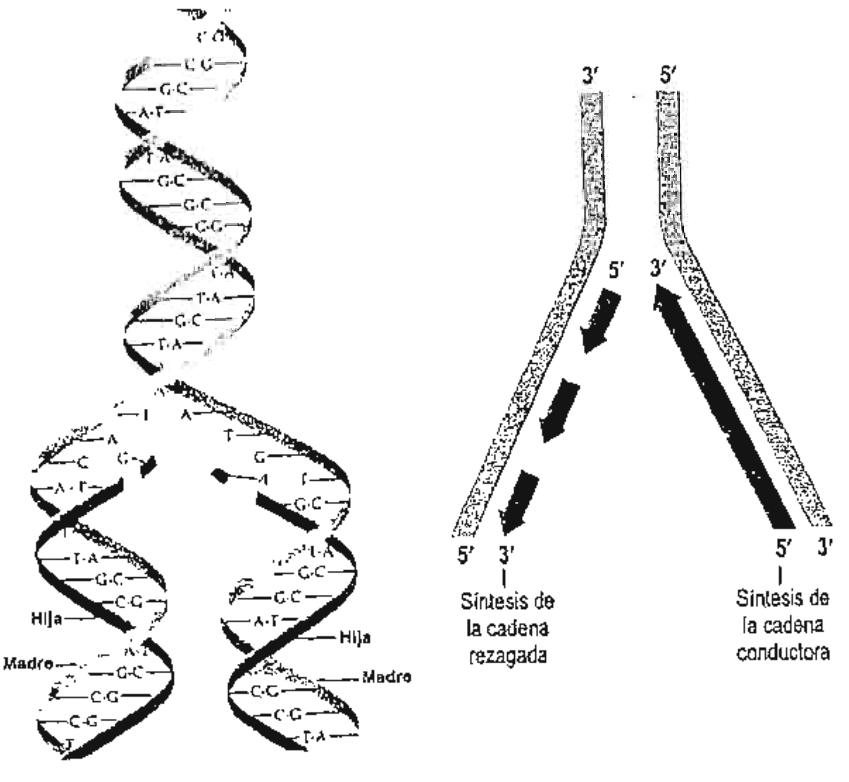

C-G
G-C
A-T
T-A
G-C
T-A
Hija
Madre
Hija
Madre
3'
5'
5'
3'
5'
3'
5'
3'
Síntesis de la cadena rezagada
Síntesis de la cadena conductora

Fig. 43-6. Replicación del DNA. A la izquierda se muestra la separación de la cadena y la formación de dos nuevas cadenas *hijas* siguiendo la regla de apareamiento de bases con la cadena *madre*. El esquema de la derecha indica que la síntesis del DNA se realiza siempre en dirección 5′→3′. La síntesis de la cadena *conductora* es continua, mientras que la de la cadena *rezagada* no lo es. En este último caso se realiza en pequeños tramos que luego son unidos por la enzima ligasa.

en forma discontinua por acción de la misma DNA-polimerasa III, pero en sentido contrario al de la cadena conductora, debido a que se debe sintetizar siempre con dirección 5'→3'. Los segmentos complementarios del DNA que se sintetizan se denominan segmentos de Okazaki y se sueldan entre sí por la acción conjunta de una *DNA-polimerasa I* y una *ligasa.* En la figura 43-7 se muestra un ejemplo de los productos que se obtienen por replicación del DNA.

Reparación del DNA. Se pueden producir alteraciones en el DNA a causa de factores ambientales (radiaciones), químicos (radicales libres), etc. Los errores consisten en alteraciones en las copias de las bases introducidas por la DNA-polimerasa durante la replicación. Por ejemplo, las alteraciones producidas en el DNA por las radiaciones ultravioletas (UV) consisten en la formación de dímeros de timina (T) que impiden la acción de la DNA-polimerasa III encargada de la replicación del DNA. Estas alteraciones del DNA conducen a la inadecuada formación de proteínas. Si estos errores no se corrigen, se acumula material genético dañado que afecta o anula la función normal de la célula. Si se trata de células germinativas, la mutación del DNA conduce a una malformación genética hereditaria. Los errores en el DNA pueden ser reparados. El mecanismo más frecuente de reparación estriba en hacer un corte en la cadena dañada del DNA por acción de una *endonucleasa;* luego, una *exonucleasa* elimina la zona alterada y deja una abertura en la cadena, la cual es finalmente reparada por la acción conjunta de la DNA-polimerasa y la ligasa, que agregan nucleótidos copiados de la cadena no dañada paralela al corte de la dañada.

Estudios genéticos han identificado genes reparadores que codifican proteínas involucradas en la reparación del DNA. Ciertas enfermedades genéticas hereditarias se asocian con una mayor sensibilidad a agentes que dañan el DNA. Por ejemplo, los pacientes con sensibilidad aumentada a la luz UV presentan mayor incidencia de melanomas y carcinomas. Las mutaciones causantes de estas enfermedades están muy probablemente asociadas a una deficiencia de los genes reparadores del DNA.

Transcripción del DNA. La transcripción es la transmisión de la información genética del DNA a moléculas de RNA. A diferencia del DNA, que se encuentra exclusivamente en el núcleo, el RNA se puede encontrar en el núcleo y en el citoplasma. Hay tres formas de RNA involucradas en la síntesis de proteínas: el *RNA mensajero* (mRNA), el *RNA ribosómico* (rRNA) y el *RNA de transferencia* (tRNA). Todos ellos se sintetizan en el núcleo y se forman específicamente mediante procesos de maduración postranscripcional. El proceso de maduración del RNA implica acortamiento de la cadena transcripta, modificación de algunas bases que lo componen, agregado de nucleótidos, etc. Si bien los RNA constan de una sola cadena, no siempre son lineales y pueden presentar plegamiento y apareamiento de bases.

El *mRNA* codifica la información genética copiada del DNA bajo la forma de la secuencia de bases que especifican a su vez la secuencia de aminoácidos de una proteína.

El *tRNA* es la clave para descifrar el código presente en el mRNA. Cada uno de los aminoácidos especificados por la secuencia de bases de una molécula de mRNA se liga químicamente a un RNA específico para formar el complejo *aminoacil-tRNA*. Existen enzimas específicas que catalizan la unión de cada uno de los 20 aminoácidos al extremo 3' de la molécula específica de tRNA. O sea que el tRNA tiene dos funciones: 1) se une químicamente a un aminoácido, y 2) reconoce el codón respectivo en el mRNA de modo que el aminoácido se pueda agregar a la cadena de péptidos en crecimiento.

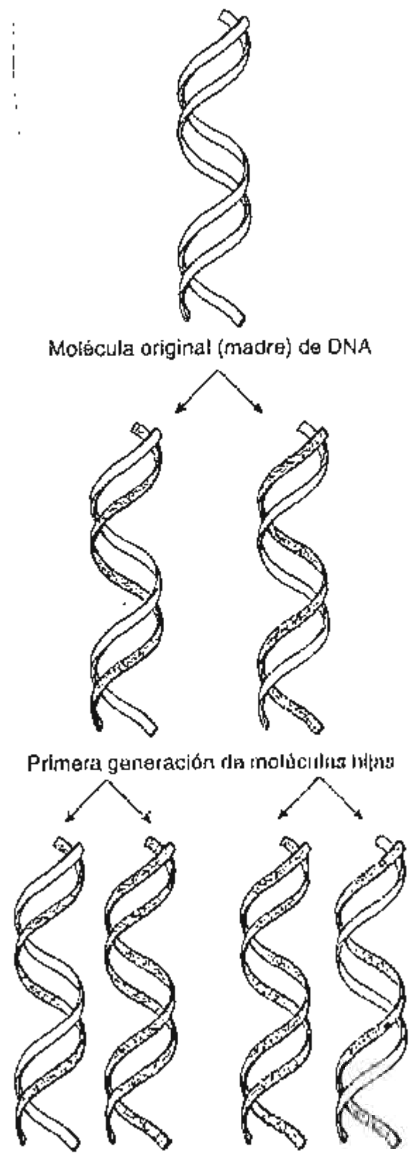

Molécula original (madre) de DNA
Primera generación de moléculas hijas
Segunda generación de moléculas hijas

Fig. 43-7. Diagrama de la replicación semiconservadora del DNA La molécula madre de DNA se muestra en color *gris claro* y las moléculas hijas en *gris oscuro.*

Cada molécula de tRNA es reconocida sólo por una de las 20 enzimas denominadas *aminoacil-tRNA-sintetasas.* Del mismo modo, cada una de estas enzimas puede agregar uno y sólo uno de los 20 aminoácidos. Una vez que el tRNA se unió al aminoácido correspondiente, reconoce el codón en el mRNA y libera el aminoácido al polipéptido en crecimiento.

En la figura 43-8 se muestra la estructura del tRNA. Se trata de un RNA pequeño de aproximadamente 70-80 nucleótidos de longitud. En solución las moléculas de tRNA presentan una estructura plegada tridimensional. La estructura en dos dimensiones presenta cuatro brazos. Estos son dobles hélices cortas que siguen el apareamiento de bases, tres de las cuales terminan en codos que contienen 7 u 8 bases, mientras que el brazo restante es abierto y contiene las terminaciones 3' y 5' de la cadena. En esta estructura se

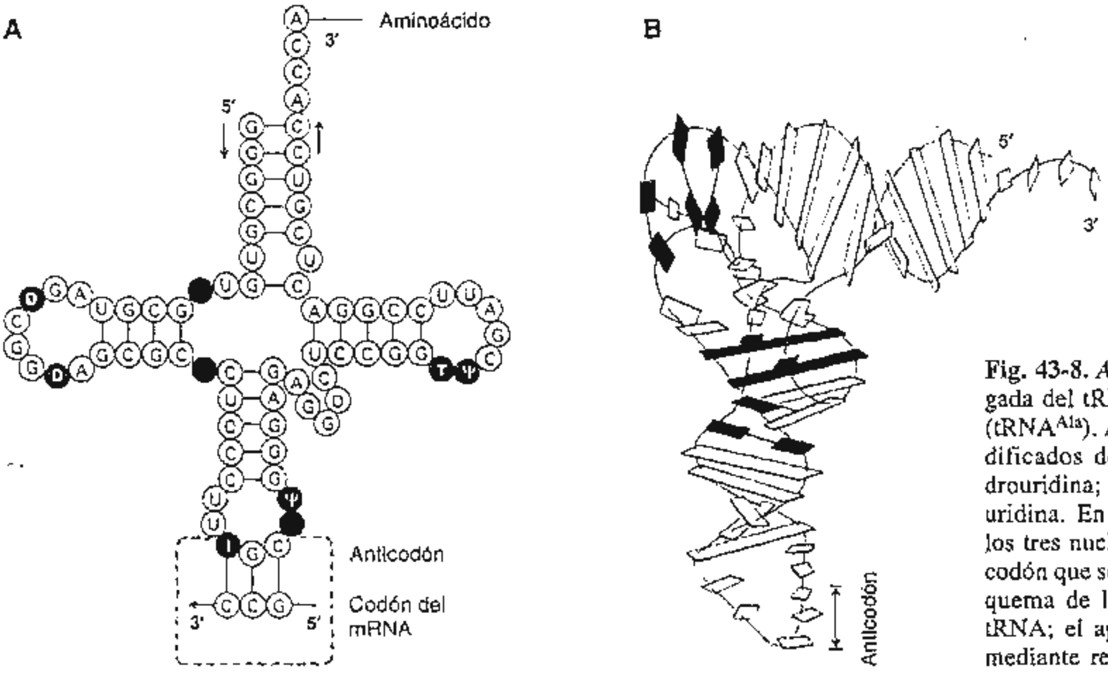


Fig. 43-8. *A.* Se ilustra la estructura desplegada del tRNA de la alanina de la levadura ($tRNA^{Ala}$). Algunos nucleótidos fueron modificados después de su síntesis: *D*, dihidrouridina; *I*, inosina; *T*, timina; Ψ, seudouridina. En uno de los brazos se observan los tres nucleótidos que constituyen el anticodón que se fija al codón del mRNA. *B.* Esquema de la estructura tridimensional del tRNA; el apareamiento de bases se ilustra mediante rectángulos.

puede aparear G con U. En el centro de uno de los codos hay tres nucleótidos que forman el *anticodón* que puede aparear las bases de los nucleótidos que lo componen con las de los tres nucleótidos que forman el *codón* en el mRNA. Luego de sintetizado el tRNA se modifican varias bases. Por ejemplo, un uridilato es metilado y se forma timidilato (T); otro puede cambiar a seudouridilato (Ψ), en el cual la ribosa se fija al carbono 5 (C5) en lugar del nitrógeno 1 (N1) del uridilato.

Las interacciones químicas involucradas en la *traducción* del mRNA en proteína no se realizan en forma aislada en el citoplasma de la célula. El mRNA con su información codificada y los tRNA cargados con sus aminoácidos específicos se unen por interacción mutua con el complejo ribonucleoproteico más abundante de la célula, el *ribosoma*. El ribosoma es un complejo compuesto por moléculas individuales de rRNA y más de 50 proteínas organizadas en una subunidad mayor o grande y otra menor o pequeña (fig. 43-9). Las dos subunidades difieren en sus proteínas así como en los rRNA. La subunidad mayor contiene una molécula de rRNA grande y la subunidad menor contiene un rRNA pequeño. Las subunidades proteicas y los RNA comúnmente se identifican en términos de unidades Svedberg (S), que es una medida de la velocidad de sedimentación de partículas cuando son centrifugadas bajo determinadas condiciones. El rRNA se transcribe a partir del DNA en una estructura subnuclear, el nucléolo, donde se sintetiza bajo la forma de grandes moléculas precursoras. Estas moléculas, luego de ser procesadas, se transforman en los rRNA maduros que se ensamblan a proteínas ribosómicas y pasan al citoplasma bajo la forma de ribosomas. El rRNA cumple la función de atraer al mRNA y muy probablemente catalice la acción del tRNA para producir la unión del aminoácido al péptido.

Procesamiento del mRNA. La cadena de RNA se sintetiza a partir del DNA por acción de una *RNA-polimerasa* que determina el sitio donde comienza la síntesis del RNA. En la figura 43-10 se resumen las secuencias básicas de la formación del mRNA. La RNA-polimerasa se fija al DNA en una región de éste que se denomina *promotor* y que está

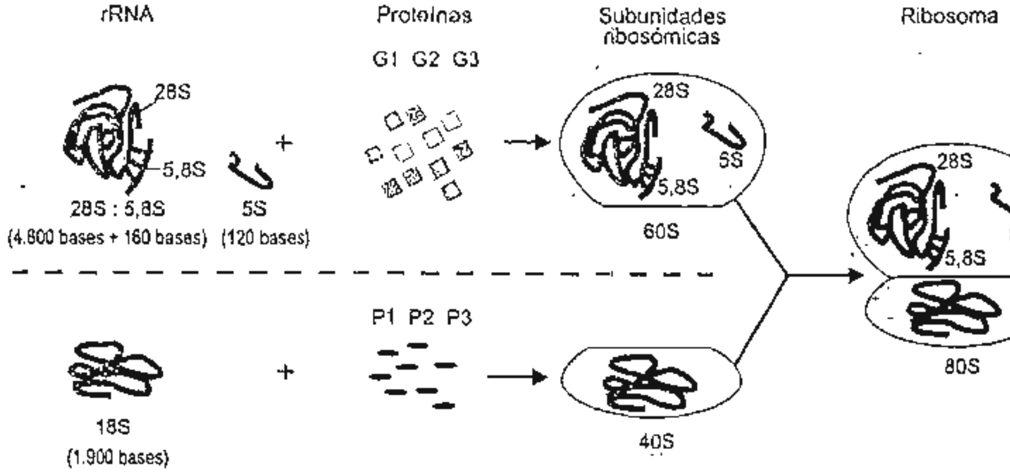


Fig. 43-9. En todas las células el ribosoma está constituido por una subunidad mayor o grande (*G*) y otra menor o pequeña (*P*). Las diferentes subunidades contienen rRNA de diferente longitud así como diferentes proteínas (se ilustran con diferentes formas). Todos los ribosomas tienen dos rRNA principales. En los eucariotas se encuentran además dos rRNA pequeños de 5S y 5,8S. Las proteínas de la subunidad mayor o grande del ribosoma se identifican como G1, G2, G3, y las de la subunidad menor o pequeña, como P1, P2, P3.

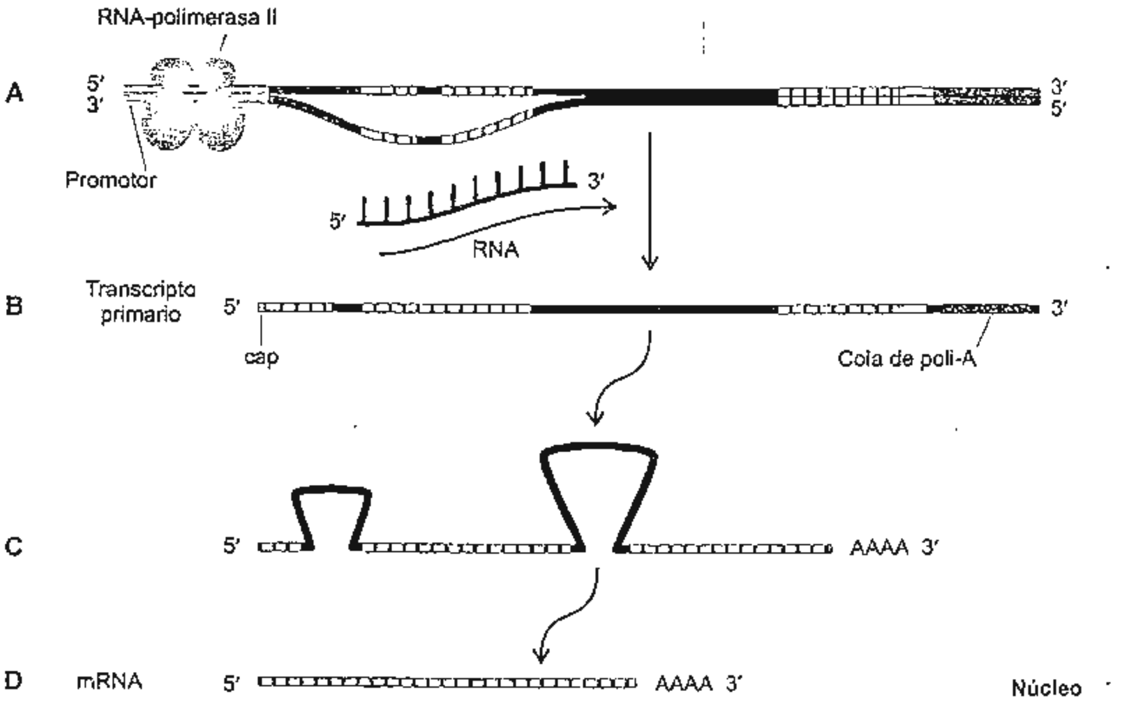


Fig. 43-10. Esquema simplificado del proceso de síntesis del RNA mensajero (*mRNA*). *A*. El DNA contiene tres exones (representados por *rayas verticales*) y dos intrones (*segmentos negros*). La síntesis de RNA procede siempre en dirección 5'→3', mientras que en la cadena codificadora del DNA va de 3' a 5'. La RNA-polimerasa II se une a la región del promotor (*gris claro*) situada unos 200 a 300 pares de bases en dirección 5' del sitio donde comienza la síntesis del mRNA. *B*. El transcripto primario comienza con un residuo modificado de 7-metilguanosina (*5' cap*) que incluye una región que no se traduce (en *gris*), luego los intrones, los exones y finalmente una secuencia que no se traduce. En el extremo 3' se acopla la cadena de poli-A. *C*. Después que se sintetizó el RNA y antes de dejar el núcleo se produce la separación de los intrones y la unión entre los exones para formar el mRNA definitivo (*D*), que abandona el núcleo y pasa al citoplasma donde tiene lugar finalmente la síntesis de la proteína.

situada a cierta distancia de donde se inicia la síntesis del RNA. El RNA copiado es el *transcripto primario*, que tiene una longitud mayor que la del mRNA que va a originar la síntesis de proteínas. El transcripto primario se modifica en ambos extremos. En el extremo inicial 5' se agrega un nucleótido metilado, la 7-metilguanosina, denominado *cap* (fig. 43-11), cuya función es proteger al mRNA de la degradación enzimática. En el extremo 3' del transcripto primario una *endonucleasa* deja un grupo hidroxilo libre en el cual una *poli-A-polimerasa* agrega una serie de residuos de ácido adenílico. De acuerdo con la especie, esta cola de *poli-A* puede ser de 100 a 250 bases de longitud. En los mamíferos es de aproximadamente 250 residuos A.

En el DNA se encuentran secuencias de nucleótidos no codificadoras denominadas *intrones*. Las secuencias codificadoras se denominan *exones*. Luego de la formación del RNA (transcripto primario) se produce un corte y empalme (*splicing* en inglés) en la cadena del transcripto primario que consiste en eliminar los intrones y dejar solamente los exones para formar así el mRNA definitivo. Muchos mRNA también contienen regiones no codificadoras en cada extremo, que se denominan "regiones no traducidas" de los extremos 5' y 3'.

Traducción del mRNA: síntesis proteica. En la síntesis de proteínas se consideran fundamentalmente tres etapas: iniciación, elongación y terminación.

La etapa de *iniciación* comienza con la unión de una molécula de metionina (Met) a un *tRNA*^{Met} por medio de una *aminoacil-tRNA-sintetasa* específica. Hay por lo menos dos tipos de tRNA^{Met}: uno designado tRNA$_i^{Met}$, que inicia la síntesis de proteínas, y otro que puede incorporar metionina en el péptido en crecimiento. La misma enzima,

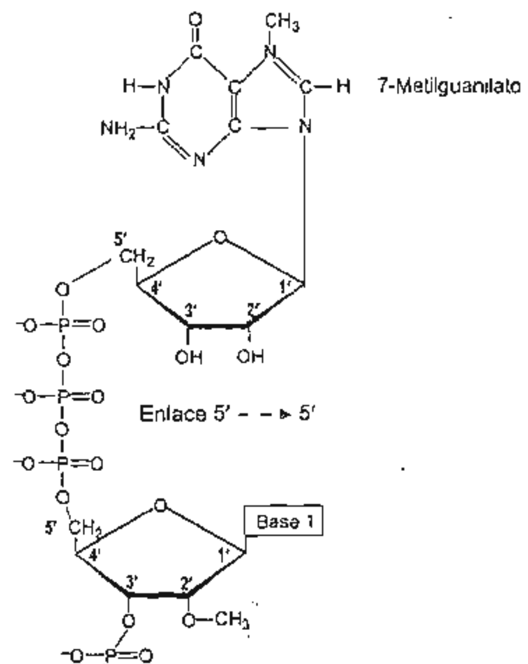
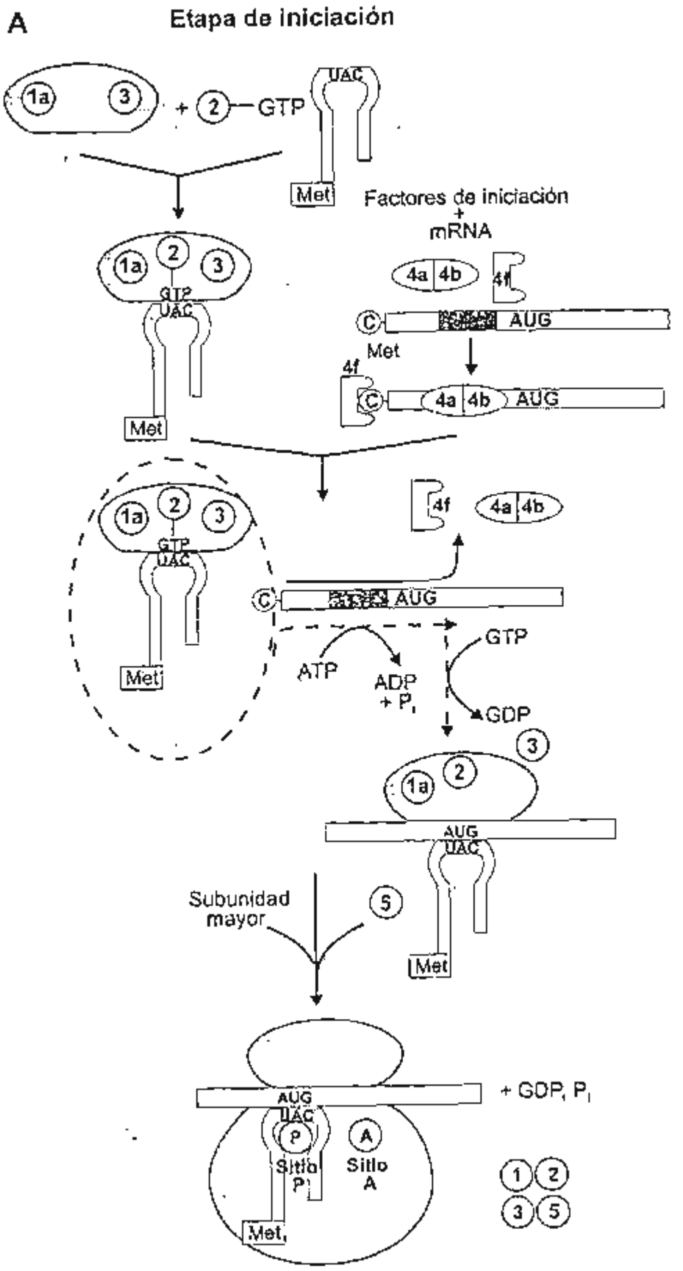


Fig. 43-11. Estructura del nucleótido 5' cap.

metionil-tRNA-sintetasa (MetRS), puede agregar metionina a ambos tRNA, pero solamente el *metionil-tRNA*$_i^{Met}$ (metionina unida al tRNA$_i^{Met}$) puede unirse a la subunidad menor del ribosoma para comenzar el proceso de síntesis de proteínas. El Met-tRNA$_i^{Met}$, en presencia de un complejo *proteína-GTP* y una *subunidad ribosómica menor,* se une a un sitio específico del mRNA localizado cerca del *codón de iniciación AUG* (fig. 43-12, *A*). No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la subunidad menor del ribosoma encuentra el sitio de unión en el mRNA en las células eucariotas. Casi todas las células tienen un único sitio en el mRNA en el cual se inicia la síntesis. Un grupo de proteínas denominadas *factores de iniciación* (IF) ayudan a la subunidad menor del ribosoma a hallar el sitio de comienzo de la síntesis. Sin estas proteínas, no se forma la unión del complejo mRNA, Met-tRNA$_i^{Met}$ y la subunidad menor del ribosoma. En los eucariotas se conocen por lo menos cinco IF (fig. 43-12, *A*). El IF4 sirve para unirse al 5′ cap y también asegura que el extremo 5′ del mRNA esté en condiciones adecuadas para que la subunidad menor del ribosoma localice al codón AUG. Sólo después que la subunidad menor se unió al AUG se puede agregar al complejo la *subunidad mayor* del ribosoma. La hidrólisis del GTP provee la energía necesaria para que se produzcan estas reacciones.

Examinemos ahora la etapa de *elongación*, ilustrada en la figura 43-12, *B*. En el ribosoma hay dos sitios de fijación del tRNA. Uno de llegada, denominado *sitio A* (por aminoacil-tRNA), y un *sitio P* (por peptidil-tRNA), donde es translocado el nuevo peptidil-tRNA formado con cada sucesiva unión peptídica. Como contribuyente del primer aminoácido del péptido, el Met-tRNA$_i^{Met}$ ingresa en el sitio P. En el péptido hipotético que se muestra en la figura 43-12, *B*, el segundo aminoácido de la cadena es arginina y llega como arginil-tRNA^{Arg} que se une al sitio A en presencia de GTP y factores de elongación (EF). Se forma entonces una unión peptídica entre el grupo carboxilo de la metionina y el grupo amino de la Arg-tRNA^{Arg} que da lugar al péptido metionilarginil-tRNA^{Arg}. En este proceso, el tRNA^{Arg} se mueve del sitio A al P y desplaza de este último al tRNA$_i^{Met}$ ahora inactivado. La hidrólisis de GTP provee la energía necesaria para la translocación desde el sitio A al sitio P. En este ejemplo, el codón siguiente es CUG; por lo tanto, el aminoácido que llega es leucina. Para polipéptidos de tamaño mayor el proceso de agregado de aminoácidos continúa hasta que se completa el péptido. En el ejemplo de la figura 43-12, *B*, las tres bases que siguen al codón de leucina son UAG. Este codón, así como los codones UAA y UGA, señalan la liberación del complejo peptidil-tRNA cuando son reconocidos por los *factores de terminación* o *de liberación* (TF o RF, por *releasing factor*). Cuando esto ocurre estamos en la etapa última o de *terminación*, y casi simultáneamente el complejo se divide en un *tRNA libre*, sin estar ligado a un aminoácido, y una cadena de proteína recientemente sintetizada. Después de liberar su peptidil-tRNA los ribosomas se "desenganchan" del mRNA y se dividen en sus dos subunidades que están listas para comenzar otra síntesis (fig. 43-12, *C*).



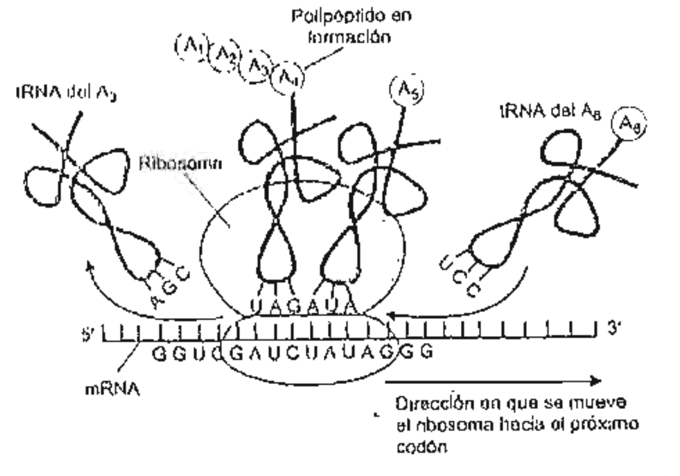


Fig. 43-13. Se esquematiza la participación de los tres RNA en la síntesis de proteínas. El RNA mensajero (*mRNA*) se traduce en proteínas por la acción conjunta del RNA de transferencia (*tRNA*) y el ribosoma, que tiene una estructura bipartita compuesta por numerosas proteínas y dos moléculas principales de RNA ribosómico (rRNA).

En la figura 43-13 se señalan sintéticamente las distintas reacciones en las cuales participan los tres RNA que conducen a la formación de una proteína en el citoplasma de la célula. El aminoácido que está unido al tRNA es seleccionado en cada paso de la formación del péptido porque cada tRNA específico puede leer, por apareamiento de bases, la secuencia de bases complementarias en el mRNA.

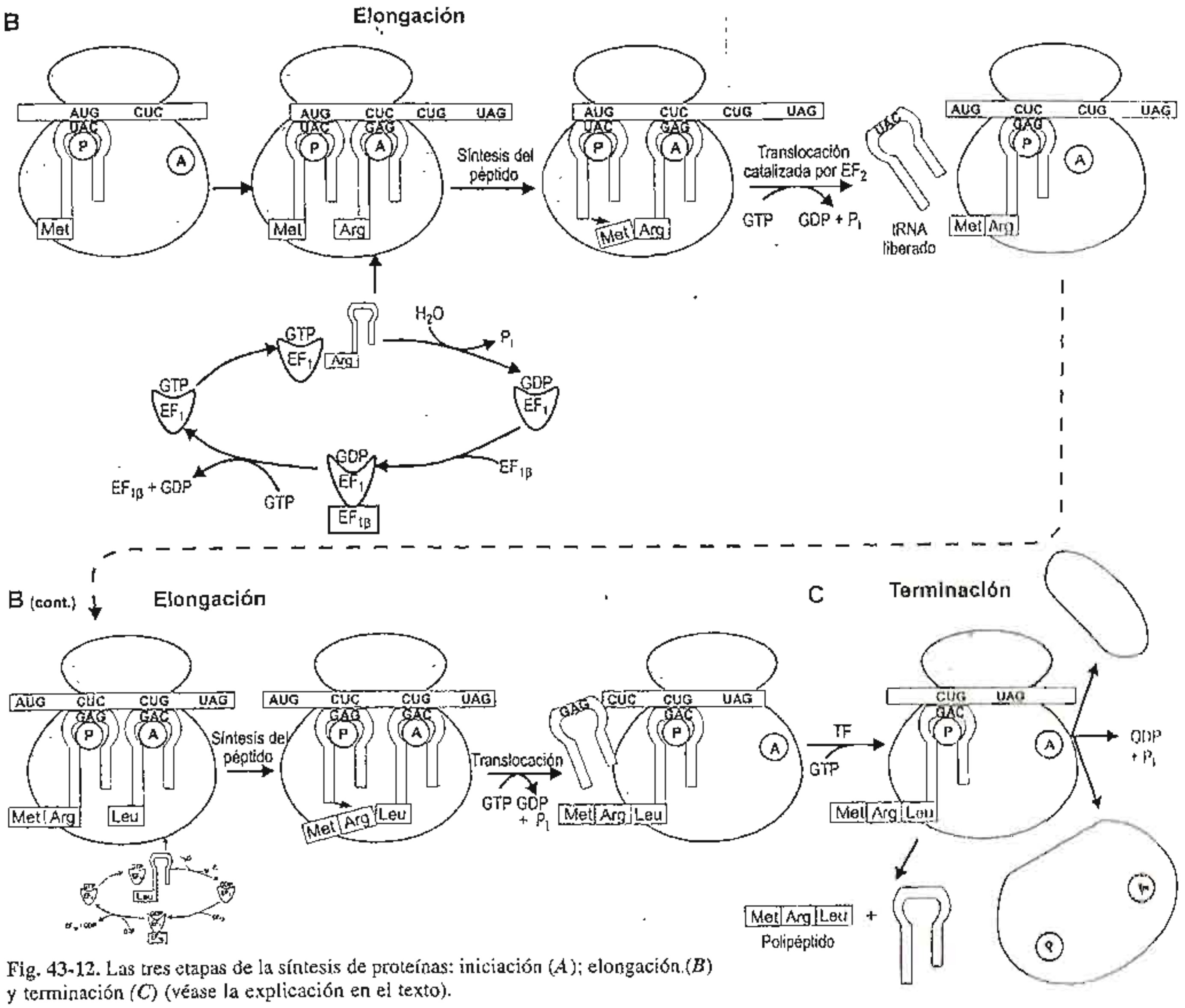

B
Elongación
AUG
CUC
CUG
UAG
UAC
GAG
GAC
P
A
Met
Arg
Síntesis del péptido
Translocación catalizada por EF_2
GTP
GDP + P_i
tRNA liberado
H_2O
P_i
GTP
EF_1
GDP
$EF_{1\beta}$
$EF_{1\beta}$ + GDP
B (cont.)
Elongación
Leu
Síntesis del péptido
Translocación
GTP GDP + P_i
C
Terminación
TF
GTP
GDP + P_i
Polipéptido

Fig. 43-12. Las tres etapas de la síntesis de proteínas: iniciación (*A*); elongación (*B*) y terminación (*C*) (véase la explicación en el texto).

La figura 43-14 muestra un resumen de la localización celular de las distintas etapas que conducen a la síntesis de proteínas.

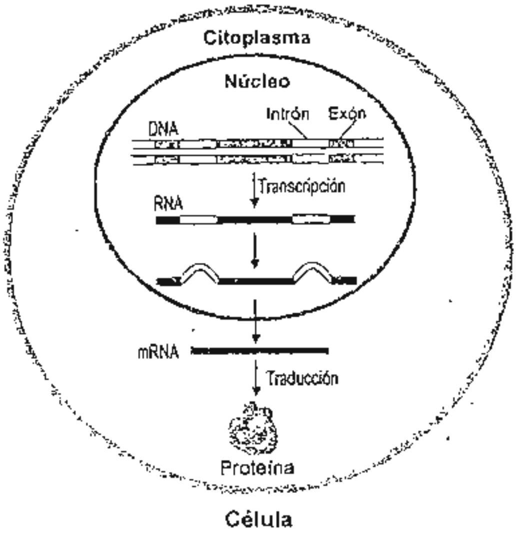

Citoplasma
Núcleo
Intrón
Exón
DNA
Transcripción
RNA
mRNA
Traducción
Proteína
Célula

Fig. 43-14. Representación esquemática de la localización celular de los distintos pasos de la síntesis de proteínas.

DEGRADACION DE LAS PROTEINAS

Las proteínas se degradan al cabo de un tiempo que varía según su vida media. La vida media de las proteínas se relaciona con el aminoácido ubicado en el extremo aminoterminal (extremo N) de la molécula. Así, las proteínas que poseen en el extremo N al aminoácido metionina, glicina, serina, alanina, treonina o valina poseen una vida media más larga en comparación con aquellas que tienen otros aminoácidos. La degradación también es importante para eliminar las proteínas anormales. En el proceso de proteólisis desempeña un papel importante la proteína *ubiquitina*, que se combina con las moléculas destinadas a ser destruidas.

DEGRADACION DE LOS AMINOACIDOS

Los aminoácidos que exceden de los necesarios para la síntesis de proteínas no se almacenan ni se excretan, sino que se degradan. Su degradación tiene lugar principalmente en el hígado y el riñón. Entre los productos finales que se obtienen del catabolismo de los aminoácidos se encuentra el ion amonio (NH_4^+), el cual se utiliza para la síntesis de compuestos nitrogenados; cuando se halla en exceso se transforma en urea que se excreta con la orina.

El resto hidrocarbonado de los aminoácidos se puede convertir en piruvato, acetil-CoA, acetoacetil-CoA o intermediarios del ciclo de Krebs (fig. 41-13). Así, los aminoácidos, de acuerdo con los requerimientos metabólicos, pueden convertirse en fuente de energía o dar lugar a la formación de glucosa, cuerpos cetónicos o ácidos grasos.

Los aminoácidos que tienen un grupo amino (NH_2) en posición α, o sea, en el carbono siguiente al del carboxilo (COO^-), son desaminados por transferencia del grupo amino a un cetoácido (el α-cetoglutarato) que se convierte en *glutamato*. Las enzimas que participan en estas reacciones son las *transaminasas* o *aminotransferasas*. Por ejemplo:

a) Aspartato + α-Cetoglutarato ⟶ Oxalacetato + Glutamato

b) Alanina + α-Cetoglutarato ⟶ Piruvato + Glutamato

A partir del glutamato, por acción de una *glutamato-deshidrogenasa*, se forma el ion NH_4^+:

$$\text{Glutamato} \underset{\text{NAD}^+ \text{ (o NADP}^+) + H_2O}{\overset{\textit{Glutamato-deshidrogenasa}}{\rightleftharpoons}} \alpha\text{-Cetoglutarato} + \underset{\text{(o NADPH)}}{\text{NADH}} + NH_4^+ \qquad (1)$$

Resumiendo las reacciones a) o b) y (1) tenemos:

$$\alpha\text{-Aminoácido} + \underset{\text{(o NADP}^+)}{\text{NAD}^+} + H_2O \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \alpha\text{-Cetoácido} + \underset{\text{(o NADPH)}}{\text{NADH}} + H^+ + NH_4^+$$

Formación de urea. Cuando en la sangre están elevados los niveles de ion NH_4^+, éste se convierte en un producto tóxico. La principal vía de eliminación de NH_4^+ es a través de la síntesis de *urea* en el hígado.

La serie de reacciones que conducen a la formación de urea se denomina *ciclo de la urea*, el cual se halla esquematizado en la figura 43-15. Se puede ver que el precursor inmediato de la urea es el aminoácido arginina (fig. 43-16). Los átomos de N de la urea provienen del aminoácido aspartato y del carbamoilfosfato sintetizado a partir de CO_2 y NH_4^+ (fig. 43-17, *A*). En la figura 43-17, *B* se ilustran además todas las reacciones que componen el ciclo de la urea. La formación de NH_4^+ por acción de la *glutamato-deshidrogenasa* descrita anteriormente, la incorporación de NH_4^+ al carbamoilfosfato y la síntesis de citrulina se realizan en la matriz mitocondrial; el resto de las reacciones hasta la formación de urea tiene lugar en el citoplasma de la célula. El fumarato que se forma en el ciclo se transforma, por hidratación, en malato, y éste a su vez se convierte en oxalacetato. El oxalacetato puede, por transaminación, convertirse en aspartato, o, mediante el mecanismo de la gluconeogénesis, transfomarse en glucosa (véase fig. 41-12), o reaccionar con acetil-CoA para formar citrato e ingresar en el ciclo de Krebs (véase fig. 41-3), o bien convertirse en piruvato (véase fig. 42-1).

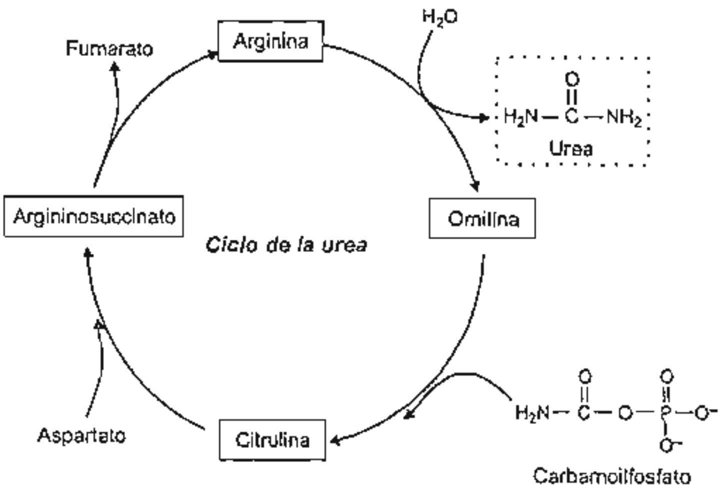

Fumarato
Arginina
H_2O
$H_2N-C(=O)-NH_2$
Urea
Argininosuccinato
Ciclo de la urea
Ornitina
Aspartato
Citrulina
$H_2N-C(=O)-O-P(=O)(O^-)-O^-$
Carbamoilfosfato

Fig. 43-15. Ciclo de la urea: reacciones que conducen a la formación de urea.

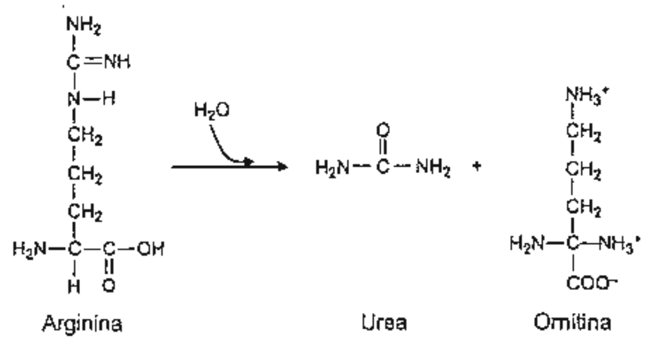

H_2O
Arginina
Urea
Ornitina

Fig. 43-16. Formación de urea a partir de su precursor inmediato, el aminoácido arginina.

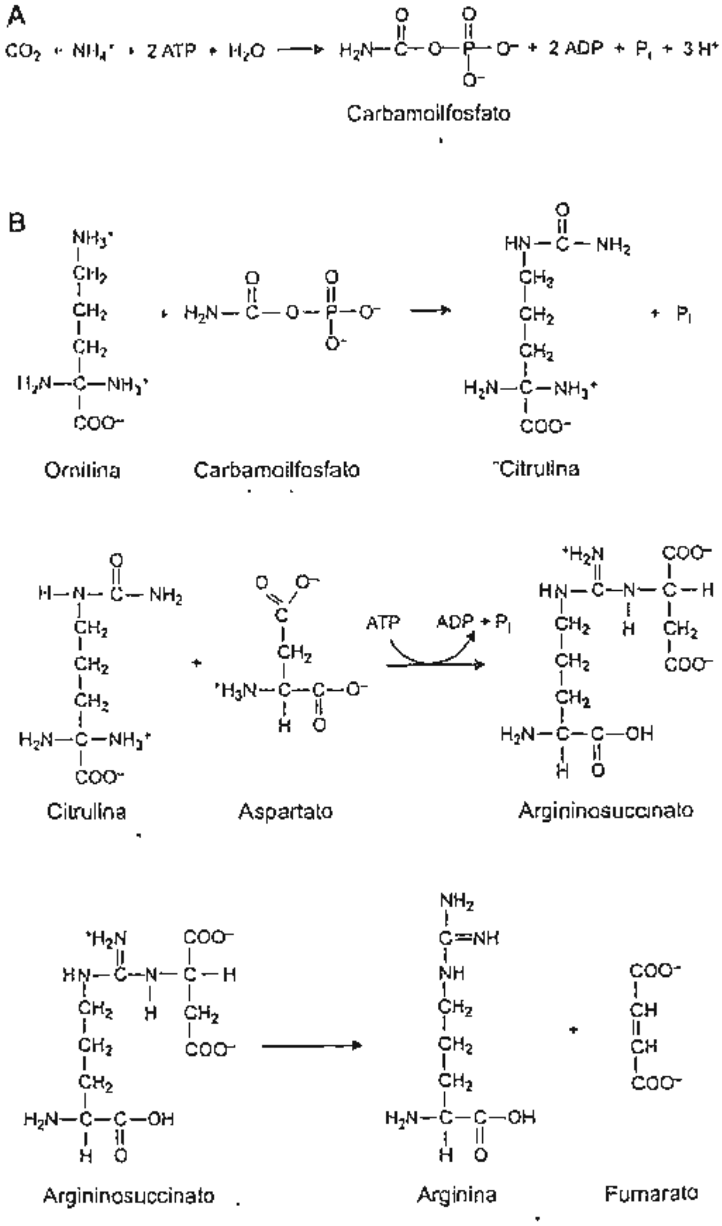

A
$CO_2 + NH_4^+ + 2\,ATP + H_2O \longrightarrow H_2N-C(=O)-O-P(=O)(O^-)-O^- + 2\,ADP + P_i + 3\,H^+$
Carbamoilfosfato
B
Ornitina
Carbamoilfosfato
Citrulina
P_i
Citrulina
Aspartato
ATP
ADP + P_i
Argininosuccinato
Argininosuccinato
Arginina
Fumarato

Fig. 43-17. *A*. Síntesis de carbamoilfosfato, que junto con la citrulina ingresa en el ciclo de la urea. *B*. Reacciones que completan el ciclo de la urea.

DEGRADACION DE NUCLEOTIDOS

Los nucleótidos de la célula están en continuo recambio. La degradación de los nucleótidos se produce por acción de *nucleotidasas* y *fosforilasas* que liberan las bases y ribosa-1-fosfato (o desoxirribosa-1-fosfato). Parte de las bases pueden ser usadas nuevamente para la síntesis de nucleótidos y el resto son degradadas.

En el ser humano, el producto final de la degradación de las purinas es el *ácido úrico* (fig. 43-18). Este compuesto posee propiedades benéficas como antioxidante, pero sus niveles sanguíneos elevados (la concentración normal en sangre es de 4 a 5 mg/dl) llevan a la precipitación de cristales de urato de sodio en las articulaciones y en el riñón. A esta enfermedad se la denomina *gota;* es causada por una disminución de la excreción o un aumento de la degradación de las bases púricas. El alopurinol interfiere en la síntesis de ácido úrico y mejora a los enfermos de gota. Este fármaco inhibe la síntesis de ácido úrico por dos mecanismos: 1) predomina como sustrato para la acción de la *xantina-oxidasa,* que convierte a la xantina en ácido úrico (fig. 43-18), y 2) la xantina-oxidasa convierte al alopurinol en *aloxantina* (fig. 43-19), compuesto que inhibe a la xantina-oxidasa e impide la síntesis de ácido úrico.

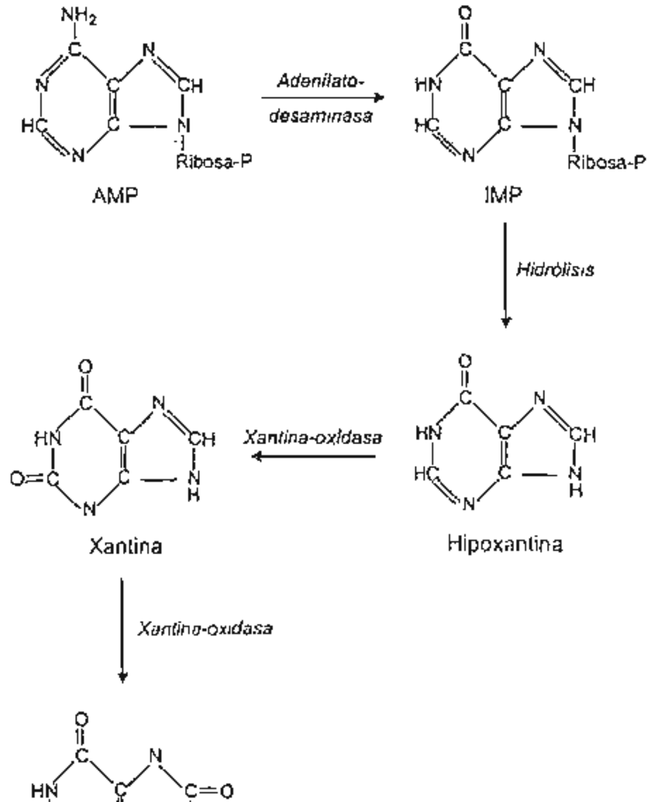


Fig. 43-18. Formación de ácido úrico como producto final de la degradación de las purinas.

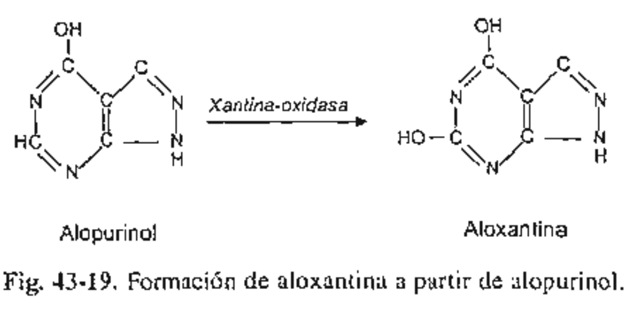


Fig. 43-19. Formación de aloxantina a partir de alopurinol.

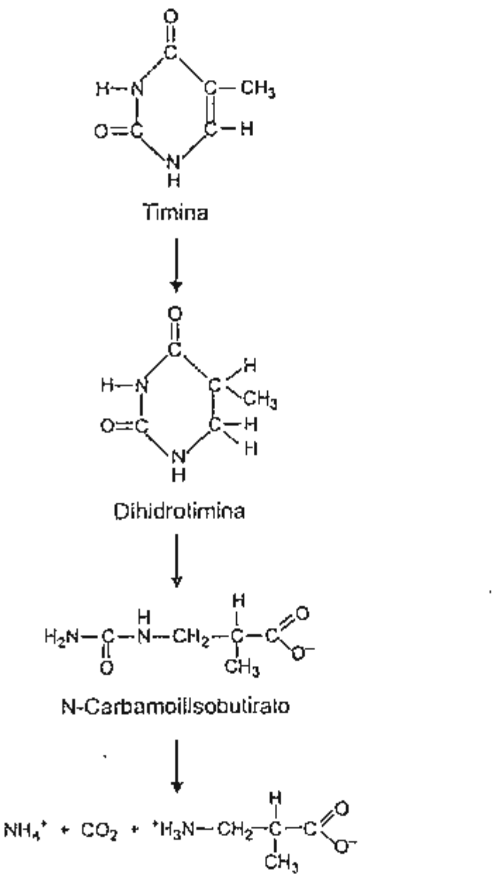


Fig. 43-20. Degradación de una pirimidina (timina).

La degradación de las bases pirimidínicas lleva a la formación de productos cuyo resto hidrocarbonado puede oxidarse en el ciclo de Krebs y los átomos de nitrógeno excretarse como urea. En la figura 43-20 se muestran las reacciones que conducen a la degradación de una pirimidina, la timina. El producto final de la degradación de la timina es el β-isobutirato, que luego de una serie de transformaciones se convierte en succinil-CoA que finalmente se metaboliza en el ciclo de Krebs.

BIBLIOGRAFIA

Baldwin, J. E. and Krebs, H. E.: The evolution of metabolic cycles. Nature 291:381-382, 1981.

Barlow, D. J. and Thornton, J. M.: Helix geometry in proteins. J. Mol. Biol. 201:601, 1988.

Caskey, T. H.: Peptide chain termination. Trends Biochem. Sci. 5:234-237, 1980.

Hershey, J. W. B.: Translational control in mammalian cells. Annu. Rev. Biochem. 60:717-755, 1991.

Jones, M. E.: Pyrimidine nucleotide biosynthesis in animals: genes, enzymes, and regulation of UMO-biosynthesis. Annu. Rev. Biochem. 49:253-279, 1979.

Kalusner, R. D. and Sitia, R.: Protein degradation in the endoplasmic reticulum. Cell 62:611-614, 1990.

Landry, S. J. and Gierasch, L. M.: Recognition of nascent polypeptides for targeting and folding. Trends Biochem. Sci. 16:159-163, 1991.

Pabo, C. O. and Sauer, R. T.: Transcription factors: structural families and principles of DNA recognition. Annu. Rev. Biochem. 61:1053-1095, 1992.

Srere, P. A.: Complexes of sequential metabolic enzymes. Annu. Rev. Biochem. 56:89-124, 1987.

44

Endocrinología: principios generales

Juan José Gagliardino

www.el12cirujano.blogspot.com

El proceso evolutivo que produjo la transformación de organismos unicelulares en multicelulares condicionó a las células individuales a adquirir funciones especializadas, lo cual generó una división del trabajo entre ellas para satisfacer sus propias necesidades y las de todo el organismo. La especialización de las funciones celulares se acompañó de menor tolerancia ante las variaciones del medio ambiente celular. Como consecuencia de este proceso evolutivo, los organismos desarrollaron sistemas de control compuestos por células altamente especializadas, cuya función es mantener la constancia del medio interno dentro de límites estrechos, independientemente de las variaciones ocurridas en el medio externo. Este proceso vital de mantenimiento de la constancia del medio interno se denomina *homeostasis*, y los responsables de su control son el sistema nervioso y el sistema endocrino.

Para que las células especializadas del sistema nervioso y endocrino puedan cumplir eficiente y coordinadamente su función, es necesario que dispongan de alguna forma de comunicación. Las células se comunican entre sí mediante señales químicas. La comunicación entre células adyacentes es relativamente sencilla y en ella las señales pueden ser compuestos que forman parte de la membrana celular o moléculas que pasan desde el citosol de una célula al de otra a través de comunicaciones intercelulares (uniones en hendidura).

La comunicación entre células más alejadas, en cambio, implica que las señales químicas sean liberadas al medio extracelular y luego reconocidas por otras células que reaccionan ante su presencia de manera característica. Estas señales pueden ser moléculas tan simples como aminoácidos modificados, o más complejas como péptidos, proteínas o esteroides.

Cuando las células están próximas entre sí y comparten un mismo intersticio, las señales pueden trasladarse de una célula a otra por simple difusión a través del líquido extracelular. A este mecanismo de liberación de señales, de comunicación y de regulación intercelular se lo denomina *paracrino* o local.

En ocasiones, las células responden al estímulo de sus propias secreciones; en estos casos se habla de un mecanismo de comunicación y de control *autocrino*.

Para establecer una comunicación eficiente entre células que están muy alejadas, la señal química debe pasar al intersticio, de allí a la circulación y ser transportada por la sangre para tomar contacto con todas las células del organismo. La liberación de señales químicas a la corriente sanguínea se conoce como secreción *endocrina* (o interna), y la señal secretada recibe el nombre de *hormona*. Podemos definir entonces a una hormona como una *sustancia de naturaleza química variada que, liberada y transportada en la sangre en pequeñas cantidades, desencadena una respuesta fisiológica determinada en otras células*.

Las hormonas son producidas por células especializadas que habitualmente conforman órganos denominados *glándulas endocrinas*, cuya característica común es liberar sus secreciones directamente en la corriente sanguínea, en oposición a las *glándulas exocrinas*, que liberan sus productos a través de conductos hacia el exterior del organismo (luz del tracto gastrointestinal o respiratorio, por ejemplo).

Las glándulas endocrinas clásicas comprenden la hipófisis, la pineal, la tiroides, las suprarrenales (corteza y médula), las paratiroides, las gónadas (ovario y testículo) y los islotes de Langerhans. Pero hoy sabemos que, además de esta lista, virtualmente todos los órganos, incluido el cerebro, el riñón, el corazón y el pulmón, desempeñan una función endocrina además de la comúnmente reconocida.

Las pequeñas cantidades de hormona liberadas se diluyen en el volumen total de la sangre y del líquido extracelular, de modo que sus concentraciones suelen estar en el orden de 10^{-9} a 10^{-7} mol/l, que son efectivas para estimular y desencadenar en sus células blanco una respuesta fisiológica. Un aumento o disminución de estas concentraciones por tiempo prolongado, y en algunos casos aun por períodos breves, produciría respuestas anormales, con lo cual peligraría la homeostasis. Para que ello no ocurra, el organismo dispone de un mecanismo que informa a la célula endocrina cuándo y de qué magnitud debe ser la liberación de hormona, y también en qué momento interrumpirla. Este sistema de regulación está integrado por:

1. Una célula endocrina que sintetiza y libera una hormona en respuesta a una señal captada a través de un detector capaz de identificar cualquier posible desvío del balance homeostático; cuanto más pequeños sean los cambios detectados, mayor será la sensibilidad y, en consecuencia, la eficiencia del detector.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

cGMP	Guanosina-monofosfato cíclico
G_i	Proteína G inhibitoria
G_s	Proteína G estimulatoria
HRE	Elemento de respuesta hormonal
hsp 90	Proteína de resistencia al estrés térmico de 90 kDa

2. Un mecanismo que acopla adecuadamente la señal detectada con la secreción, y en ocasiones también con la síntesis de la hormona.

3. Una célula u órgano blanco que dispone de un detector que reconoce en forma específica a la hormona liberada y que, por un mecanismo similar al descrito en el punto 2, genera en la célula blanco una respuesta metabólica adecuada.

4. La generación de una señal que informa a la célula endocrina que el efecto de su hormona ha ocurrido y que por lo tanto debe interrumpir su liberación.

5. Mecanismos para eliminar el excedente de la hormona de las células blanco y de la sangre.

Identificar y entender el papel desempeñado por cada uno de estos componentes o etapas es fundamental, pues la alteración de cualquiera de ellos puede desencadenar una enfermedad endocrina, y la conducta terapéutica que habrá de seguirse dependerá de cuál sea realmente el eslabón comprometido.

La enfermedad endocrina no es necesariamente consecuencia de un exceso o defecto en la secreción de una hormona; sobreviene cuando existe un balance inadecuado entre factores y hormonas de acción agonista o antagonista, o ante una menor respuesta de los tejidos blanco a una cantidad correcta de hormona. Por esta razón, aunque en el capítulo privilegiamos la descripción de los procesos normales, en ocasiones haremos breves referencias a la enfermedad para facilitar su comprensión y, al mismo tiempo, familiarizar al lector en el empleo de los datos fisiológicos para la elaboración de un diagnóstico y la elección de un tratamiento.

BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS

Clásicamente las hormonas pueden agruparse en tres categorías:

1) derivados del aminoácido tirosina;
2) esteroides, compuestos derivados del colesterol, y
3) péptidos y proteínas, que comprenden la clase más abundante de hormonas.

En la tabla 44-1 se presentan algunos ejemplos de cada categoría. Un gran número de otras pequeñas moléculas, incluso derivados de aminoácidos y ácidos grasos, actúan como neurotransmisores o señales paracrinas, pero no se las considera dentro del grupo de las hormonas clásicas.

Aunque los detalles relativos a la biosíntesis, almacenamiento y regulación de la secreción de las hormonas se describen en los capítulos dedicados a la fisiología de cada glándula, estos procesos comparten ciertos principios que se discutirán aquí.

Todas las hormonas peptídicas o proteicas se sintetizan en los ribosomas como moléculas (prohormonas y preprohormonas) de mayor tamaño que el producto final (hormona) (véase cap. 43). Al salir de los ribosomas, la presencia en sus moléculas de una secuencia hidrofóbica de aminoácidos en el extremo aminoterminal, denominada secuencia o péptido señal, permite a estas preprohormonas entrar en la cisterna del retículo endoplasmático y luego ser translocadas al complejo de Golgi, donde son procesadas y empaquetadas en forma de gránulos para su ulterior secreción.

El procesamiento postsintético incluye la rotura de la larga cadena de polipéptidos para eliminar el péptido señal. En algunas hormonas la rotura ulterior que afecta otros sitios (*loci*) de la molécula lleva a la eliminación de secuencias de aminoácidos que pudieron haber determinado el plegamiento de la molécula para facilitar la formación de puentes disulfuro en lugares apropiados. La rotura o corte en varios sitios de la proteína original puede generar la aparición de más de una molécula biológicamente activa a partir de un solo precursor biosintético, como ocurre con el procesamiento de la proopiomelanocortina (fig. 44-1).

En algunos casos, el procesamiento (corte de la molécula) final tiene lugar en los gránulos secretorios, de modo que en el interior de éstos conviven el precursor, la hormona final y algún producto intermedio; en estas situaciones la secreción de la hormona se acompaña de la liberación de una o más moléculas. En otros casos, el procesamiento de los péptidos puede incluir su glicosilación (añadido de cadenas de carbohidratos a residuos de asparagina) o el agregado de subunidades.

Los errores producidos en el procesamiento de los precursores hormonales pueden provocar algunas enfermedades raras de origen hereditario. Es más común, en cambio, encontrar moléculas precursoras en la circulación, cuyo aumento puede indicar hiperactividad de las células endocrinas o la producción aberrante de hormonas por células tumorales que se comportan en forma anárquica descono-

Tabla 44-1. Naturaleza química de las hormonas clásicas

Derivados de la tirosina

Adrenalina (A)
Dopamina (DA)
Noradrenalina (NA)
Tiroxina (T_4)
Triyodotironina (T_3)

Esteroides

Aldosterona
Cortisol
Estradiol
Progesterona
Testosterona
Vitamina D

Péptidos (< 20 aminoácidos)

Angiotensina (ANG)
Hormona melanocitoestimulante (MSH)
Oxitocina (OXT)
Somatostatina (GHIH)
Hormona liberadora de tirotrofina; tiroliberina (TRH)
Vasopresina (VP)

Proteínas (> 20 aminoácidos)

Adrenocorticotrofina (ACTH)
Calcitonina (CT)
Corticoliberina (CRH)
Polipéptido pancreático (PP)
Hormona foliculoestimulante (FSH)
Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)
Glucagón
Factores de crecimiento insulinosímiles (IGF I y II)
Insulina
Hormona luteinizante (LH)
Prolactina (PRL)
Hormona paratiroidea (PTH)
Somatotrofina (STH) u hormona de crecimiento (GH)
Somatoliberina (GHRH)
Tirotrofina (TSH)

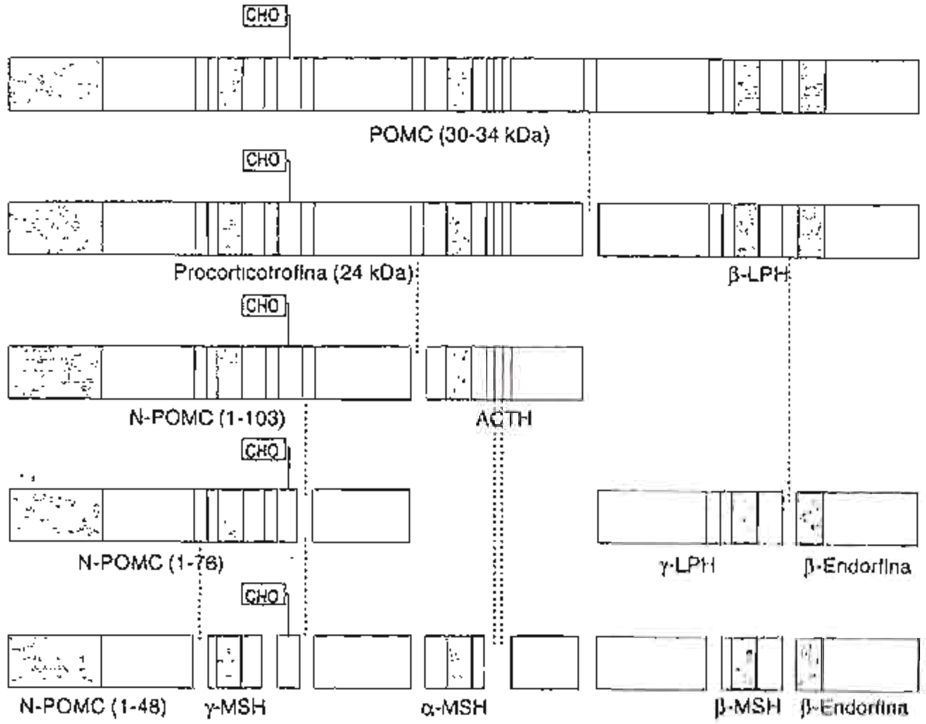

CHO
POMC (30-34 kDa)
CHO
Procorticotrofina (24 kDa)
β-LPH
CHO
N-POMC (1-103)
ACTH
CHO
N-POMC (1-76)
γ-LPH
β-Endorfina
CHO
N-POMC (1-48)
γ-MSH
α-MSH
β-MSH
β-Endorfina

Fig. 44-1. Esquema del procesamiento de la proopiomelanocortina (*POMC*), precursor común de la adrenocorticotrofina (*ACTH*) y su familia de péptidos. En la parte superior se observa la POMC y hacia abajo la secuencia en que se suceden los pasos del procesamiento enzimático que va fragmentando a los péptidos mayores. No se ha asignado nombre a los péptidos que no se describen en el texto. *LPH*, lipotropina; *MSH*, hormona melanocitoestimulante.

ciendo los mecanismos normales de regulación de la secreción. Frecuentemente dichos precursores hormonales tienen actividad biológica, y sus efectos pueden ser la primera manifestación de la neoplasia.

El procesamiento postsintético descrito no se limita a las hormonas polipeptídicas e incluso puede ocurrir después de la secreción; en ese caso las transformaciones tienen lugar en el hígado, el riñón, la grasa o la sangre y también en los propios tejidos blanco. Así ocurre con la tiroxina, el principal producto secretorio de la glándula tiroides, que se convierte en triyodotironina (forma biológicamente activa de la hormona) fuera de aquélla (véase cap. 50). Otro tanto sucede con la testosterona, hormona masculina, que se convierte en dihidrotestosterona en algunos tejidos blanco y hasta puede convertirse en hormona femenina (estrógeno) en otros tejidos (véase cap. 54). La alteración de estas transformaciones puede causar eventualmente enfermedades endocrinas.

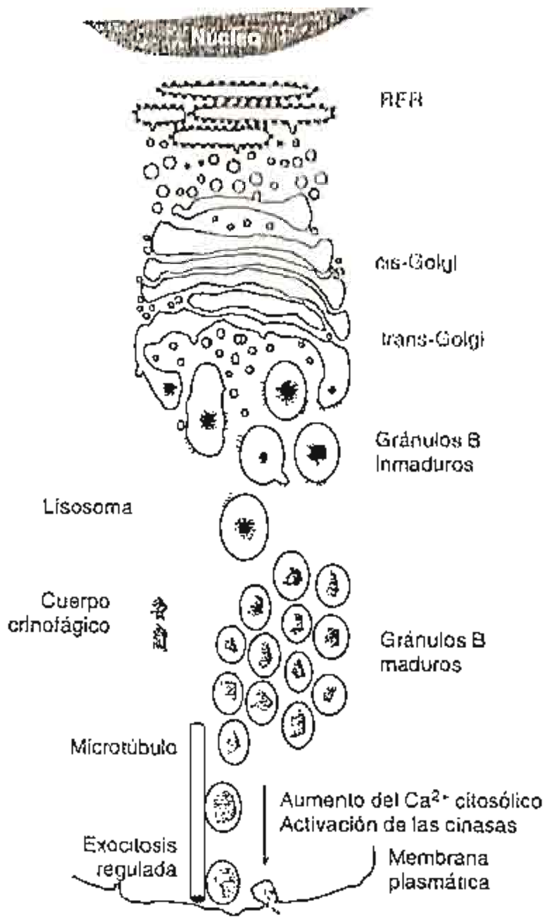

Núcleo
RER
cis-Golgi
trans-Golgi
Gránulos B inmaduros
Lisosoma
Cuerpo crinofágico
Gránulos B maduros
Microtúbulo
Aumento del Ca²⁺ citosólico
Activación de las cinasas
Exocitosis regulada
Membrana plasmática

Fig. 44-2. Esquema del proceso por el cual se produce la liberación de hormonas contenidas en gránulos secretorios (exocitosis). *RER*, retículo endoplasmático rugoso.

ALMACENAMIENTO Y SECRECION

Las hormonas se almacenan, a veces en grandes cantidades, en sus glándulas de origen, lo que facilita su aislamiento y caracterización. Las hormonas proteicas se almacenan en vesículas o gránulos y luego son secretadas por *exocitosis*. En este proceso, los gránulos de almacenamiento se trasladan desde el polo trans del aparato de Golgi hasta la membrana plasmática, sitio donde ocurre la fusión y luego la fisión de ambas membranas (celular y granular), con pasaje final de su contenido (hormona, precursor y productos intermedios) al intersticio (fig. 44-2).

El traslado del gránulo a la superficie celular es un proceso activo y regulado en el que participan en forma coordinada y sincrónica numerosas moléculas de naturaleza proteica (fig. 44-3). Estas proteínas se activan por acción de cinasas o fosfatasas que las fosforilan o desfosforilan en respuesta generalmente a un aumento de la concentración de calcio citosólico. La fosforilación/desfosforilación de estas proteínas induce en ellas cambios conformacionales que facilitan su función.

La síntesis de las hormonas debe acoplarse de alguna manera con su secreción para que las células puedan reponer el volumen de hormona liberado. De hecho, en muchas células una misma señal sirve de estímulo tanto para la síntesis como para la secreción de la hormona.

Los derivados de la tirosina —adrenalina y noradrenali-

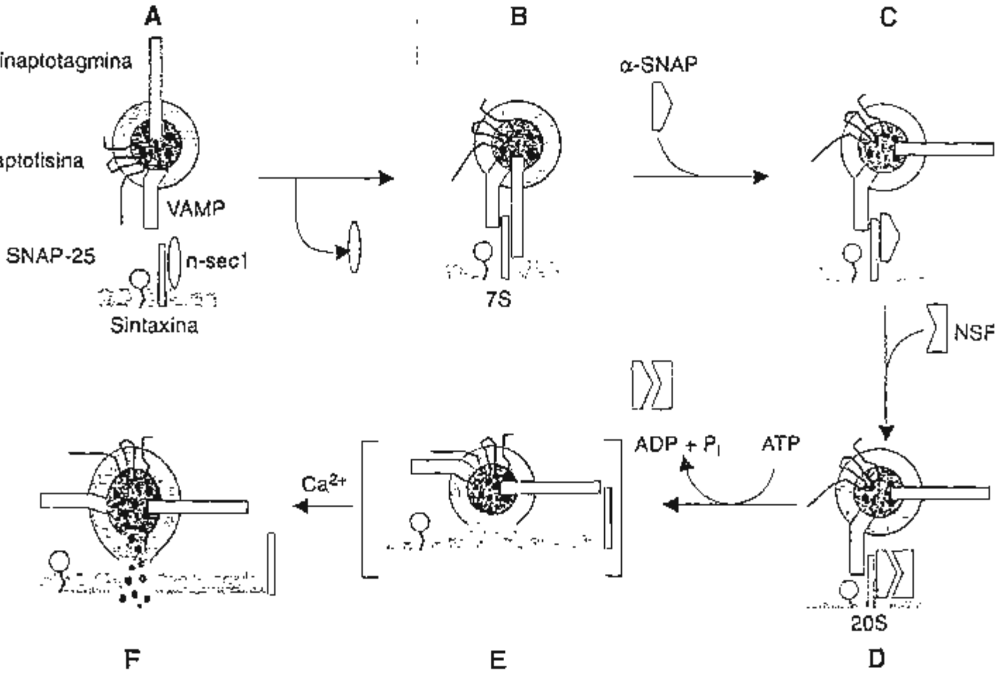


Fig. 44-3. Interacción de diferentes proteínas de la membrana plasmática y granular, que con gasto de ATP y en presencia de Ca^{2+} permiten la fusión de ambas membranas con posterior liberación del contenido granular.

na— se almacenan dentro de las células de la médula suprarrenal en vesículas, y el mecanismo que controla su secreción es similar al descrito para las hormonas polipeptídicas. El modo de almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas es único y se lo discute en detalle en el capítulo 50. Por el contrario, las hormonas esteroideas no se almacenan y, al ser liposolubles, pueden simplemente difundir a través de la membrana plasmática siguiendo su gradiente de concentración.

HORMONAS EN LA SANGRE

La mayoría de las hormonas circulan en la sangre en forma libre a concentraciones nanomolares (10^{-9} mol/l) o hasta picomolares (10^{-12} mol/l). Las hormonas esteroideas y las tiroideas, cuya solubilidad en agua es limitada, circulan unidas específicamente a proteínas transportadoras. Algunas hormonas polipeptídicas también pueden circular unidas a proteínas específicas. La fracción de hormona unida a las proteínas transportadoras está en equilibrio con una fracción pequeña, a veces menor del 1%, libre en el plasma:

[Hormona libre] + [Transportador] = [Complejo hormona-transportador]

Este equilibrio establece un nuevo punto de regulación de la actividad hormonal ya que, en general, sólo la hormona libre puede salir de los capilares para producir su efecto biológico o para ser degradada. En consecuencia, la unión de las proteínas protege contra la pérdida de hormona por el riñón, demora el tiempo de degradación al disminuir su captación celular y regula los cambios de la concentración de hormona libre en el plasma.

Las respuestas biológicas guardan mayor relación con la concentración de la hormona que llega a las células blanco (hormona libre) que con la cantidad total en sangre; por lo tanto, para mantener constante la fracción de hormona libre al producirse un aumento en la cantidad de proteínas transportadoras, tal como ocurre durante el embarazo, o ante la disminución de éstas observada en algunas formas de enfermedad hepática o renal, se requiere un aumento o disminución, respectivamente, de la cantidad de hormona liberada por la glándula productora. En ambos casos, a pesar del cambio en la cantidad total de hormona en sangre, la concentración de su forma libre, fisiológicamente importante, se puede mantener dentro de límites normales.

La mayoría de las hormonas son destruidas rápidamente después de su secreción, de modo que su vida media en la sangre es menor de 30 minutos. Se define como vida media de una hormona en sangre al lapso necesario para que su concentración se reduzca a la mitad; ello depende de la rapidez con que escapa de la circulación y equilibra su concentración con la del compartimiento extravascular y de la velocidad de su degradación. Hormonas como la adrenalina tienen vidas medias del orden de segundos, mientras que la de las hormonas tiroideas es de días.

Es necesario distinguir entre la vida media de una hormona en la sangre y la duración de su efecto biológico. Algunas hormonas producen efectos prácticamente instantáneos y la desaparición de estos efectos coincide con la desaparición de la hormona de la sangre. Otras, en cambio, producen efectos sólo después de un tiempo de latencia (minutos u horas), de modo que hay poca relación entre el tiempo requerido para obtener su efecto biológico máximo y el tiempo en el cual se observa su máxima concentración en sangre. Además, el efecto de una hormona varía mucho; puede durar sólo unos pocos segundos o tomar varios días.

El conocimiento de la aparente disociación temporal entre los niveles circulantes y la persistencia de efectos biológicos de una hormona, así como de la relación entre niveles circulantes de hormonas de acción agonista o antagonista y de las variaciones circadianas de los niveles circulantes de las diferentes hormonas de la economía, es muy importante para entender la fisiología normal, la fisiopatología de las enfermedades endocrinas y la utilización racional de la terapia hormonal.

MECANISMOS DE ACCION HORMONAL

Aunque todas las células del organismo están expuestas a todas las hormonas circulantes, en condiciones normales cada tejido responde sólo a determinadas hormonas. La *es-*

pecificidad de la acción de la hormona depende de la capacidad de discriminación que poseen ciertos componentes de los tejidos blanco, los *receptores*, para reconocer una hormona y poner en marcha una respuesta.

Por lo tanto, podemos definir a un receptor hormonal como una *molécula de elevado peso presente en una célula, que interactúa con una hormona de manera altamente específica y desencadena una respuesta (o varias) característica(s).*

1.) **Propiedades de los receptores.** Los receptores hormonales son proteínas o glicoproteínas que pueden:

a) identificar a una hormona entre otras moléculas con estructuras muy similares;

b) unirse a la hormona aun cuando su concentración sea muy baja (10^{-9} a 10^{-12} mol/l) y

c) sufrir un cambio conformacional como consecuencia de esa unión, que pueda

d) desencadenar un evento bioquímico que produce como resultado una respuesta celular característica.

El receptor puede ser una molécula única o estar compuesto por diferentes subunidades, que se localizan en la membrana plasmática, en el citoplasma o en el núcleo de las células.

Los receptores de hormonas polipeptídicas y de aminas están localizados en la membrana plasmática; poseen un componente de reconocimiento hormonal ubicado en su cara externa y otro en su cara citosólica, que se comunica con otras proteínas de la membrana o del citoplasma.

Los receptores pueden distribuirse uniformemente por toda la superficie de una célula o estar confinados a una región definida, como en el caso de los localizados en la región basal de las células epiteliales tubulares del riñón o del intestino.

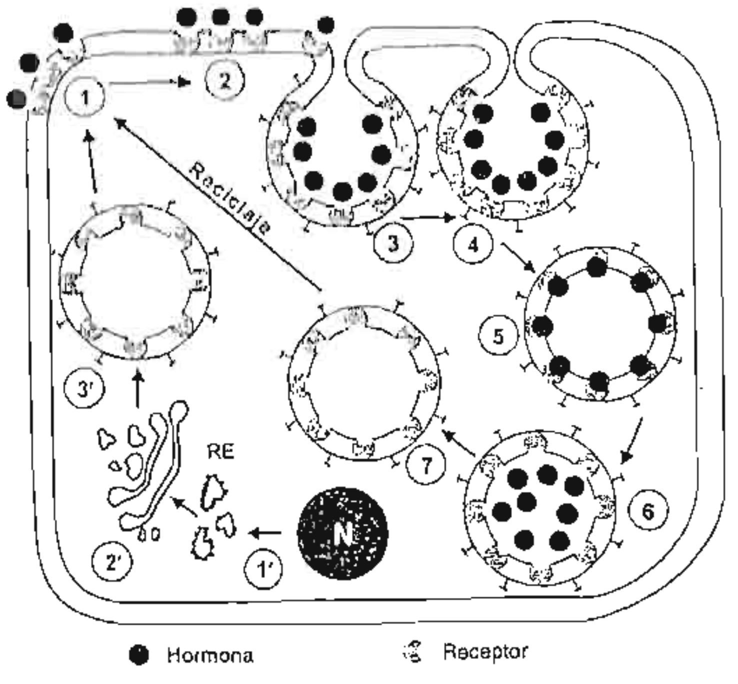


Fig. 44-4. Esquema de la interacción hormona-receptor. *1*. Distribución simétrica de los receptores en la membrana. *2*. Unión de la hormona a su receptor y agregación de los complejos formados. *3*. Invaginación de los complejos. *4*. Endocitosis. *5*. Constitución del receptosoma. *6*. Separación del receptor y de la hormona con degradación de esta última. *7*. Desplazamiento y reinserción de los receptores en la membrana celular. *1', 2' y 3'*. Síntesis *de novo* de receptores y su inserción en la membrana plasmática.

El número de moléculas receptoras presentes en las células blanco es finito (solamente existen unos pocos miles) y variable. Las células pueden modificar el número de receptores así como su afinidad por las hormonas en función de los cambios que se registran en el medio que las rodea. Por ejemplo, el número y la afinidad de los receptores es inversamente proporcional a la concentración de su hormona; en consecuencia, la concentración de la hormona suele ser la principal determinante tanto del número como de la afinidad de sus receptores. De acuerdo con este mecanismo, una célula blanco disminuye o *regula hacia abajo* (*down regulation*) el número de receptores expresados y su afinidad cuando aumenta la concentración circulante de la hormona. A la inversa, las células pueden *regular hacia arriba* (*up regulation*) el número de receptores y su afinidad ante una disminución de la concentración de su hormona.

Otras variables también participan en la regulación de estas propiedades de los receptores; así, algunos receptores sólo se expresan en ciertas etapas del ciclo vital de una célula, o bien cuando la célula es estimulada por otras hormonas.

El complejo hormona-receptor de la membrana se internaliza (endocitosis mediada por el receptor, fig. 44-4) y una vez que ingresa en el citoplasma se disocia, luego de lo cual la hormona es degradada y el receptor también, o es reubicado en la membrana plasmática (reciclado). La velocidad del proceso de reubicación de los receptores incorporados al citoplasma (por endocitosis) en la membrana plasmática es variable y es una de las determinantes de la abundancia relativa de receptores en la superficie celular. Los receptores, al igual que otras proteínas celulares, se degradan y son reemplazados reiteradamente durante el ciclo vital de una célula.

Los receptores de esteroides y de hormonas tiroideas son generalmente intracelulares (citoplasmáticos y nucleares); ellos también se sintetizan y degradan, y su número y afinidad experimentan una regulación similar a la descrita para las hormonas polipeptídicas. Además de poder modular su número, estos receptores pueden activarse o desactivarse en forma temporaria mediante la incorporación o la remoción de grupos fosfato y tal vez de grupos acetilo.

Acciones hormonales mediadas por receptores intracelulares. Las hormonas derivadas del colesterol (los esteroides y la vitamina D) son liposolubles y por lo tanto ingresan en la célula por difusión a través de la bicapa lipídica de la membrana plasmática. En forma similar, las hormonas tiroideas, que son α-aminoácidos, poseen componentes constitutivos no polares que les permiten atravesar las membranas celulares por difusión simple o por transporte mediado por un transportador.

Estas hormonas se unen a receptores ubicados principalmente en el núcleo de la célula blanco y producen la mayoría de sus efectos alterando la expresión génica. Las proteínas receptoras de hormonas esteroideas tienen, cerca del terminal carboxilo, una región (dominio) rica en cisteína que se completa con dos moléculas de cinc para formar las espirales en "dedos de cinc". Este dominio está flanqueado por secuencias de residuos peptídicos característicos necesarios para activar la transcripción. Por su intermedio los complejos hormona-receptor se unen a secuencias nucleotídicas específicas de determinados genes, llamadas *elementos de respuesta hormonal* (HRE), y aumentan o reprimen su transcripción (fig. 44-5). El resultado de

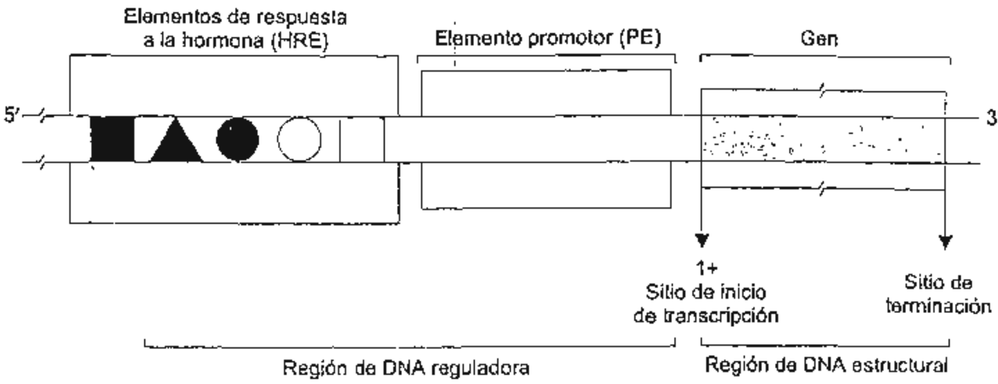

Elementos de respuesta a la hormona (HRE)
Elemento promotor (PE)
Gen
5'
3'
1+
Sitio de inicio de transcripción
Sitio de terminación
Región de DNA reguladora
Región de DNA estructural

Fig. 44-5. Requerimientos estructurales para la regulación hormonal de la transcripción génica.

esta unión es la generación de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y la ulterior síntesis de proteínas celulares.

Cuando los receptores de hormonas esteroideas no están unidos a éstas (estadio basal), forman complejos no covalentes con otras proteínas, entre ellas un dímero de la proteína de resistencia al estrés térmico de 90 kDa (hsp 90, del inglés *heat-shock protein*) (fig. 44-6). Las hsp se encuentran en células procariotas y eucariotas y se las llama así porque su síntesis aumenta abruptamente cuando las células son expuestas a altas temperaturas o a otras condiciones de estrés. La hsp 90 mantendría al receptor en una configuración capaz de unirse a la hormona, pero no al DNA. La activación del receptor mediante su unión a la hormona implica un cambio conformacional y la disociación de la hsp 90 y de otras proteínas.

Los receptores para la hormona tiroidea y para los derivados hormonales de la vitamina D pertenecen a la misma familia de proteínas que los receptores de esteroides. A diferencia de estos últimos, se unen a sus HRE en el DNA aun en ausencia de la hormona y no forman complejos con la hsp 90 u otras proteínas. Sin embargo, esta unión de los receptores libres a los HRE no es suficiente para dar inicio a una respuesta, puesto que sólo pueden regular la transcripción del gen después de unirse a sus respectivas hormonas.

Existen numerosos pasos entre la activación de la transcripción y la respuesta celular final. Ellos incluyen el procesamiento del mRNA recién sintetizado, su pasaje al citoplasma para iniciar la síntesis de una proteína, la síntesis proteica propiamente dicha, el procesamiento de la proteína sintetizada y la translocación de la proteína dentro de la célula. La cantidad de proteína sintetizada también depende de la velocidad de degradación del mRNA y de la proteína propiamente dicha (fig. 44-7). Excepto por los posibles efectos sobre la degradación del RNA, las acciones de las hormonas hidrofóbicas se limitarían a la regulación de la transcripción. Sin embargo, como cada uno de estos pasos se cumple de manera secuencial, y como cada uno de ellos consume tiempo, las respuestas biológicas a la estimulación de estas hormonas tienen un período de latencia no menor de 30 minutos.

La unión de los receptores a las hormonas es reversible y se rige por la ley de las masas; por lo tanto, a medida que disminuye la concentración de la hormona circulante, ésta se disocia de sus receptores y es eliminada de la célula por difusión hacia el líquido extracelular, generalmente des-

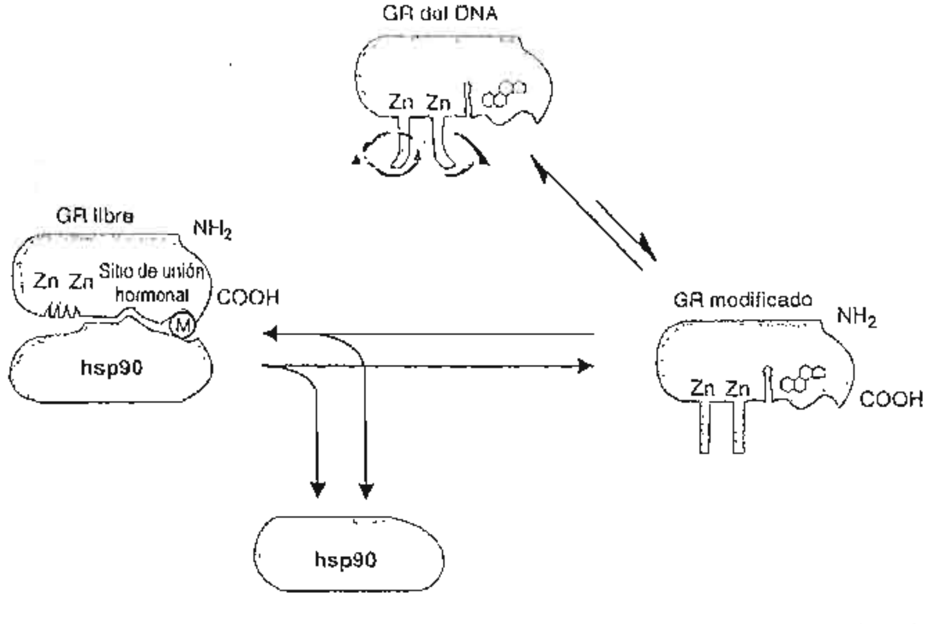


Fig. 44-6. Modelo del receptor de glucocorticoides (*GR*) en el que se observa su interacción con la proteína de resistencia al estrés (*hsp 90*). La unión de un dímero de hsp 90 al dominio de unión de la hormona del GR inactivo es estabilizada por el molibdato (*M*). El agregado de hormona provoca un cambio conformacional en el GR, de manera que el complejo transformado receptor-hormona se puede unir al DNA, más seguramente como un dímero (el dímero no se muestra). Al disociarse del DNA, el GR se puede destruir metabólicamente o volver a asociarse de manera dependiente de energía con la hsp 90 y reciclarse a su forma inactiva. (Modificada de Scherrer, L. C. y col. J. Biol. Chem. 265:21397, 1990.)

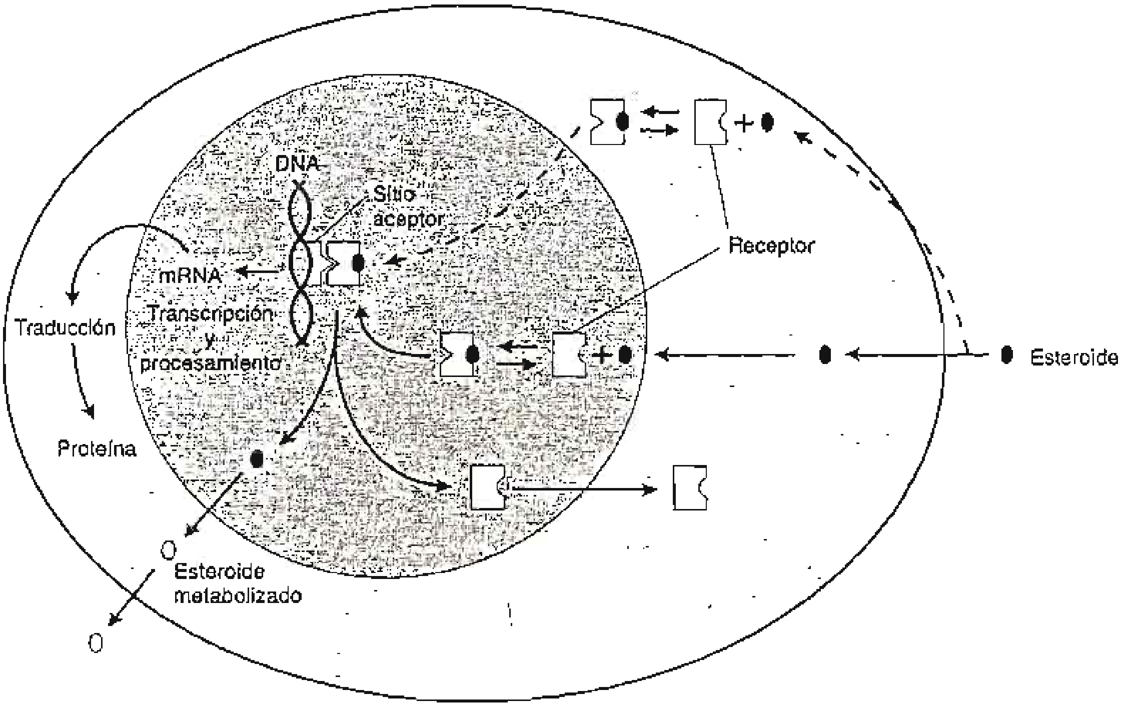


Fig. 44-7. Modelo general de acción de las hormonas esteroideas. Las hormonas esteroideas atraviesan la membrana plasmática y se unen a receptores intracelulares; el complejo hormona-receptor se fija luego a elementos de respuesta hormonal específicos en el DNA para iniciar la transcripción y formación de las proteínas específicas. La hormona esteroidea es eliminada de la célula después de su degradación. (Adaptada de Clark, J. J.; Schrader, W. T. y O'Malley, B. W.: Mechanisms of steroid hormone action. In: Williams Textbook of Endocrinology, 1985.)

pués de convertirse en una forma inactiva (fig. 44-7). Los receptores de esteroides no cargados se disocian de sus sitios de unión al DNA y se reciclan en nuevos complejos con hsp 90 y otras proteínas mediante un proceso activo (dependiente de energía), o son reemplazados por otros sintetizados *de novo*.

Sin estimulación hormonal continuada para su síntesis, los transcriptos de RNA se degradan, generalmente al cabo de minutos u horas de su formación, los moldes de RNA desaparecen y se interrumpe la síntesis de proteínas. Las proteínas ya formadas son degradadas en lapsos que pueden variar de segundos a días. Por lo tanto, los efectos hormonales pueden observarse mucho tiempo después que la hormona ha sido eliminada totalmente de la célula.

Acciones hormonales mediadas por receptores de superficie. El concepto de segundo mensajero. Como las hormonas peptídicas interactúan de manera reversible con sus receptores en la superficie externa de las células blanco, la transmisión de los mensajes hormonales a las enzimas y a los organoides celulares responsables de producir la respuesta biológica final depende de la generación de moléculas intermedias llamadas *segundos mensajeros*.

Los segundos mensajeros actúan en forma de cascada, amplificando las señales hormonales. Una molécula de hormona que interactúa con un solo receptor puede desencadenar la formación de cientos de moléculas de segundos mensajeros, cada una de las cuales activa una enzima que, a su vez, cataliza la formación de cientos y miles de moléculas de producto.

En general, las respuestas mediadas por segundos mensajeros se logran modificando la actividad más que la cantidad de enzimas, mediante su fosforilación o desfosforilación. Los cambios conformacionales resultantes aumentan o disminuyen la actividad enzimática. A diferencia de las respuestas que requieren la síntesis de nuevas proteínas celulares, las respuestas resultantes de las reacciones de fosforilación-desfosforilación (activación o inactivación) ocurren muy rápidamente, de modo que las respuestas mediadas por el segundo mensajero son de aparición (y también de desaparición) rápida o inmediata.

Las enzimas que catalizan la transferencia del fosfato terminal del adenosina-trifosfato (ATP) a un grupo hidroxilo de los residuos tirosina, serina o treonina de las proteínas reciben el nombre de *proteína-cinasas*. Las *proteína-fosfatasas*, en cambio, eliminan los grupos fosfato de estos residuos.

Aunque son muchas las hormonas que actúan a través de receptores ubicados en la membrana plasmática, hasta ahora sólo se han identificado unas pocas sustancias que actúan como segundos mensajeros. Esto se debe a que los receptores de hormonas diferentes pueden utilizar el mismo segundo mensajero; por tanto, la respuesta celular a una hormona es determinada por la maquinaria particular con que está dotada la célula más que por la señal misma. Por ejemplo, el mismo segundo mensajero determina la liberación de glucosa por el hepatocito y la contracción o relajación de la célula de músculo liso.

Sistema adenosina-monofosfato cíclico. El primero de los segundos mensajeros reconocido es la adenosina-3′,5′-monofosfato cíclico (cAMP). Después de que una hormona como el glucagón se une a su receptor en un hepatocito, se activa la enzima adenilato-ciclasa y se forma cAMP a partir de la hidrólisis del ATP. El nexo entre el complejo hormona-receptor y la adenilato-ciclasa se logra merced a una proteína que liga nucleótidos de guanina, a la que se denomina proteína G (fig. 44-8).

Las proteínas G constan de tres subunidades no idénticas: α, β y γ. La unión de la hormona al receptor determina que la subunidad α reemplace su guanosina-difosfato (GDP) por guanosina-trifosfato (GTP) y se disocie de las subunidades β y γ. La α_{GTP} libre tiene tres funciones: a) activa a la adenilato-ciclasa; b) disminuye la afinidad del receptor, lo cual produce la liberación de la hormona unida, y c) hidroliza el GTP en GDP, lo que permite que la subunidad α se vuelva a asociar con las subunidades β y γ y prepara así al sistema para que comience otro ciclo a partir de la unión hormona-receptor (fig. 44-8).

Contrariamente a lo que ocurre con el glucagón, algunas hormonas, como la somatostatina, inhiben la formación de cAMP. Sus acciones se producen de manera análoga e involucran una proteína G que inhibe a la adenilato-ciclasa. Como las proteínas de unión del nucleótido de guanina pueden ser estimulatorias o inhibitorias, se las llama G_s y G_i. Que una proteína G sea estimulatoria o inhibitoria depende de la naturaleza de la subunidad α, ya que la G_s y la G_i comparten las mismas subunidades β y γ.

El cAMP transmite la señal hormonal activando la proteína-cinasa A (PKA). Cuando las concentraciones celulares de cAMP son bajas, la subunidad catalítica de la PKA está firmemente unida a su subunidad regulatoria que la mantiene en estado inactivo. El cAMP formado en respuesta a la interacción hormona-receptor se une de manera reversible a la subunidad regulatoria, la que al disociarse de la subunidad catalítica hace que ésta se active.

El cAMP que no está unido a la subunidad regulatoria es degradado a 5'-AMP por la enzima cAMP-fosfodiesterasa. Cuando la concentración de cAMP retorna a sus valores basales, las subunidades regulatorias de la PKA pierden su cAMP y se vuelven a asociar a las subunidades catalíticas, que de esta manera se inactivan.

Las proteínas fosforiladas por acción de la PKA vuelven a su estado inicial al ser desfosforiladas por acción de la fosfoproteína-fosfatasa, que es constitutivamente activa.

Además de regular la actividad de las enzimas ya presentes en las células, el cAMP puede determinar cambios a largo plazo a través de modificaciones de la expresión génica, en forma similar a las inducidas por las hormonas esteroideas y tiroideas. Los genes regulables por el cAMP presentan en su estructura secuencias de nucleótidos particulares que son reconocidas por factores de transcripción llamados proteínas de unión de elementos de respuesta al cAMP. Esos factores que activan la transcripción son sustratos para la PKA y se activan por fosforilación.

Guanosina-monofosfato cíclico. Aunque menos común que el cAMP, el guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) cumple un rol análogo. Las actividades de guanilato-ciclasa y de proteína-cinasa dependiente de cGMP (PKG) están presentes en muchas células. El incremento de la formación de cGMP en el músculo liso de los vasos sanguíneos produce su relajación y explicaría el efecto vasodilatador de la hormona natriurética auricular (ANP). Al interactuar esta hormona con su receptor de membrana, activa a la guanilato-ciclasa a través de un proceso en el que no participa una proteína G.

Sistema calcio-calmodulina. El calcio es otro segundo mensajero intracelular capaz de desencadenar hechos tan dispares como la contracción muscular, la secreción de hormonas, la polimerización de microtúbulos y la activación de diversas enzimas.

Este elemento se encuentra en las células distribuido en diferentes compartimientos, tal como se ilustra en la figura 44-9, y su concentración es regulada por diferentes procesos que actúan en forma sincrónica. Uno de esos compartimientos es el citosólico, que es muy pequeño, en el cual la concentración de calcio libre en las células en reposo es extremadamente baja (en general < 1 μmol/l), por lo que el ingreso o egreso de pequeñas cantidades del catión modifica rápida y notablemente su concentración. Por tanto, la concentración de calcio en el citosol reúne condiciones apropiadas para actuar como segundo mensajero.

Cuando las células son estimuladas por algunas hormonas, la concentración citosólica de calcio sube rápidamente y aumenta hasta 1.000 veces. Esto se logra mediante la liberación de calcio desde diferentes depósitos intracelula-

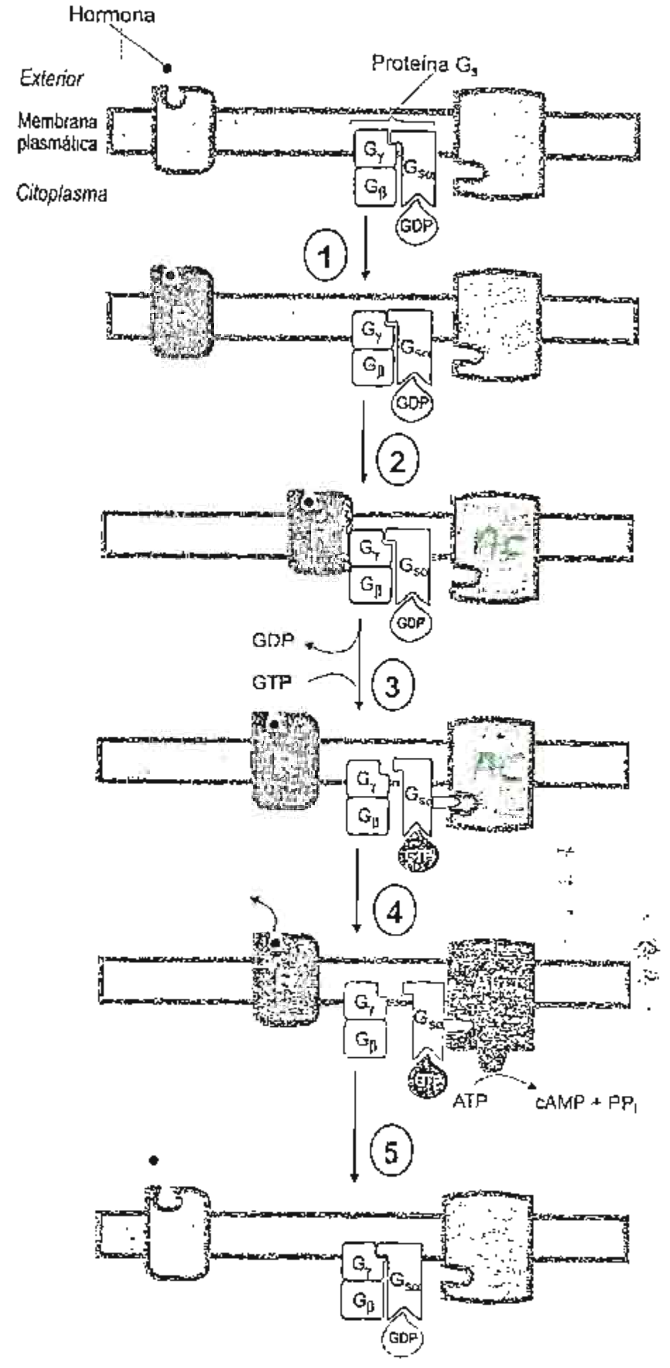


Fig. 44-8. Complejo hormona-receptor. Modelo estructural de la proteína G y su papel en el mecanismo de respuesta mediada por el AMP cíclico. *1.* La unión de la hormona produce un cambio conformacional en el receptor (*R*). *2.* El receptor se une a G_s. *3.* El GDP unido a G_s es reemplazado por GTP y la subunidad $G_{s\alpha}$ se disocia. *4.* La subunidad $G_{s\alpha}$ se une a la adenilato-ciclasa (*AC*) y activa la síntesis de cAMP; la hormona tiende a disociarse del receptor. *5.* La hidrólisis del GTP en GDP hace que la subunidad $G_{s\alpha}$ se disocie de la AC y vuelva a unirse a $G_{s\beta\gamma}$; se regenera así la G_s, que puede ser activada nuevamente por el complejo hormona-receptor.

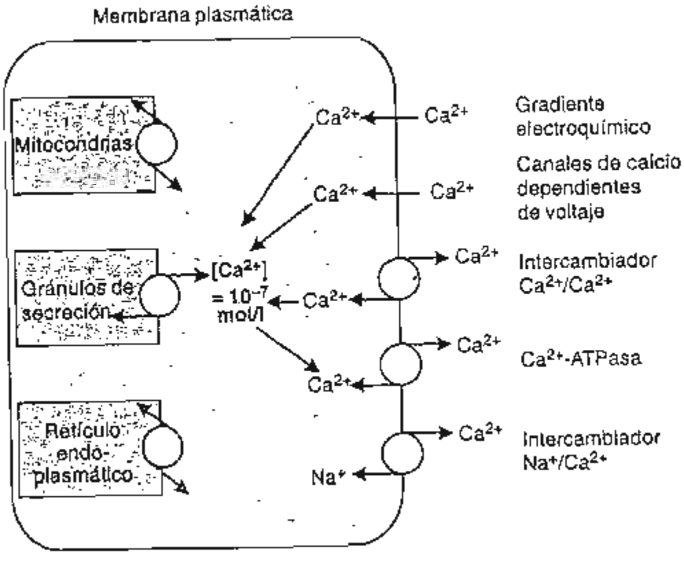

Membrana plasmática
Mitocondrias
Gránulos de secreción
Retículo endoplasmático
Ca^{2+}
$[Ca^{2+}]$ = 10^{-7} mol/l
Gradiente electroquímico
Canales de calcio dependientes de voltaje
Intercambiador Ca^{2+}/Ca^{2+}
Ca^{2+}-ATPasa
Intercambiador Na^+/Ca^{2+}
Na^+

Fig. 44-9. Compartimentalización del calcio intracelular y mecanismos que participan en su movilización. Intercambio con reservorios intracelulares (mitocondrias, gránulos de secreción, retículo endoplasmático) y a través de la membrana plasmática (gradiente electroquímico, canales de Ca^{2+}, Ca^{2+}-ATPasa, intercambio Ca^{2+}-Ca^{2+} y Na^+/Ca^{2+}).

res, principalmente el retículo endoplasmático, y también por su ingreso desde el compartimiento extracelular (fig. 44-9). El calcio es posteriormente eliminado del citosol por "bombas" de calcio e intercambiadores unidos a las membranas celulares, que pueden devolverlo a sus sitios de almacenamiento o eliminarlo hacia el espacio intersticial.

Aunque el calcio puede activar directamente algunas proteínas, en general sólo lo hace luego de unirse a una proteína presente en el citoplasma llamada *calmodulina*, capaz de ligar de manera reversible cuatro iones calcio (fig. 44-10). Cuando se forma el *complejo calcio-calmodulina*, la configuración de la calmodulina se modifica de manera diferente según el número de iones calcio ligados, lo cual le permite unirse a ciertas enzimas (normalmente proteína-cinasas) y activarlas. El complejo calcio-calmodulina también puede activar proteína-fosfatasas (del tipo de la calcineurina) que desfosforilan sustratos, y complementa así el proceso de activación-desactivación de enzimas.

El complejo calcio-calmodulina actúa como "tercer mensajero", ya que se unió al calcio (segundo mensajero) para llevar información desde la superficie celular hasta las enzimas u organoides celulares. Cuando el calcio citosólico retorna a su baja concentración de reposo, la calmodulina libera el calcio unido, y posteriormente el complejo calcio-calmodulina se disocia de las enzimas a las que estaba unido y cesa así su activación.

Sistema fosfatidilinositol-diacilglicerol-inositol-1,4,5-trisfosfato. La unión de algunas hormonas con sus receptores en la membrana celular activa la enzima *fosfolipasa C* (PLC) mediante un mecanismo en el que participa una proteína G. La PLC hidroliza la unión éster del carbono 3 del glicerol del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) presente en la membrana celular, y libera *diacilglicerol* (DAG) e *inositol-1,4,5-trisfosfato* (IP_3), compuestos que actúan como segundos mensajeros (fig. 44-11).

El IP_3 moviliza el calcio almacenado en el retículo endoplasmático y el DAG activa una proteína-cinasa C (PKC). Esta PKC también se denomina proteína-cinasa dependiente de calcio-fosfolípido, porque requiere tanto de la fosfatidilserina como del calcio para completar su activación. El DAG promueve la translocación de la PKC inactiva desde el citosol a la membrana celular, donde puede interactuar con la fosfatidilserina. El aumento de la concentración de calcio que resulta de la acción simultánea del IP_3 complementa la del DAG para activar a la PKC.

El IP_3 es inactivado en las células por desfosforilación secuencial y convertido en inositol. El DAG es eliminado por conversión en ácido fosfatídico mediante el agregado

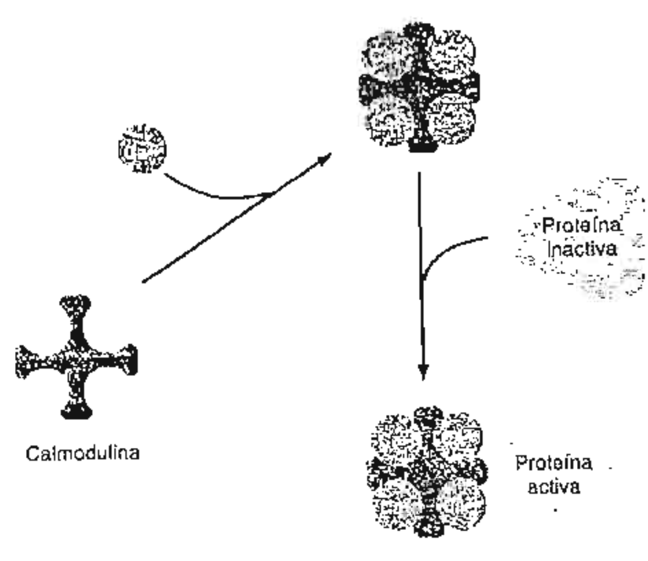


Fig. 44-10. Complejo Ca^{2+}-calmodulina. Los iones Ca^{2+} están representados por círculos. La unión del Ca^{2+} a la calmodulina cambia la conformación de la proteína, lo que le permite unirse a ciertas enzimas y activarlas.

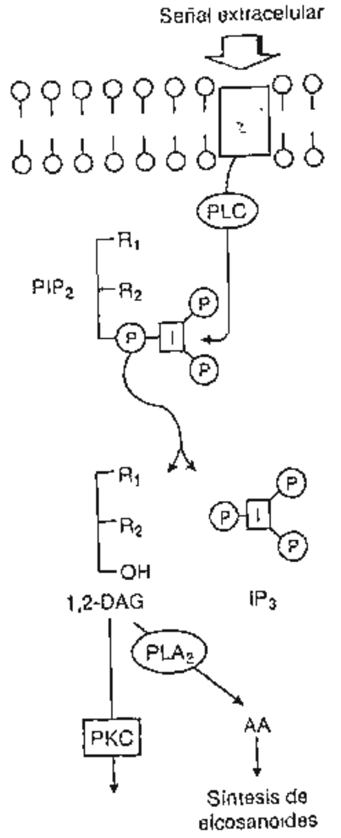


Fig. 44-11. Ciclo de los fosfatidilinositoles. *PLC*, fosfolipasa C; PIP_2, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; *DAG*, diacilglicerol; IP_3, inositol-1,4,5-trisfosfato; PLA_2, fosfolipasa A_2; *PKC*, proteína-cinasa C; *AA*, ácido araquidónico.

de un grupo fosfato, que puede luego ser utilizado para la resíntesis de triglicéridos o de fosfolípidos. Los fosfatidilinositoles de la membrana plasmática se regeneran combinando el inositol con el ácido fosfatídico seguido de una fosforilación en etapas del inositol.

El fosfatidilinositol a partir del cual se forman el IP_3 y el DAG es particularmente rico en un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos llamado *ácido araquidónico*. Este ácido graso se encuentra habitualmente en la unión éster del carbono 2 del glicerol de los fosfolípidos. La liberación de ácido araquidónico por acción de la *fosfolipasa A_2* (PLA_2) es el paso limitante en la formación de *prostaglandinas, tromboxanos* y *leucotrienos* (véase cap. 42). Estos compuestos, producidos en casi todas las células, difunden a través de la membrana plasmática y regulan diversas funciones en otras células. De esta manera, la misma interacción del receptor hormonal que produce DAG e IP_3 como segundos mensajeros para comunicarse con organoides celulares puede también desencadenar la formación de derivados del ácido araquidónico que informan a las células vecinas que se ha iniciado una respuesta. Es importante señalar que el ácido araquidónico no sólo se encuentra en el fosfatidilinositol, sino también en otros fosfolípidos de la membrana celular, desde los cuales puede ser liberado por acción de la PLA_2.

Segundos mensajeros e integración celular. Algunas células tienen en su membrana plasmática varias clases de receptores; por ende, a partir de la acción de distintas hormonas puede generarse una mezcla conflictiva de estímulos excitatorios e inhibitorios. Las células blanco integran todos estos estímulos como una suma algebraica y luego responden según el balance entre los positivos y los negativos. Por ejemplo, en el hepatocito, tanto el glucagón como la adrenalina estimulan a la adenilato-ciclasa mediante la interacción con su respectivo receptor. Por tanto, su acción combinada produce una mayor activación de la enzima que la lograda por la simple acción de una sola de ellas. Algunas células tienen más de una clase de receptor para un solo agente, y cada clase se une a un sistema de segundo mensajero distinto. Así, por ejemplo, las células hepáticas y las células B pancreáticas tienen receptores adrenérgicos α y β. En el hepatocito, la interacción de la adrenalina con los receptores α_1 produce la liberación de DAG e IP_3, mientras que su interacción con los receptores β promueve la formación de cAMP. Ambos sistemas de segundos mensajeros activan la glucógeno-fosforilasa, responsable de la degradación del glucógeno (glucogenólisis), por lo que las dos vías activadas por receptores convergen y se potencian. En la célula B pancreática, en cambio, la adrenalina se une a receptores adrenérgicos α_1, α_2 y β que interactúan con la adenilato-ciclasa de manera opuesta a través de proteínas G_s (receptores α_1 y β) (fig. 44-8) y G_i (receptores α_2). Los receptores transmiten entonces información conflictiva, pero, dado que en las células B pancreáticas predominan los receptores α_2, en este caso prevalece el efecto inhibidor.

Actividad tirosina-cinasa de los receptores. Algunas hormonas, como la insulina y los factores de crecimiento, interactúan con una proteína-cinasa diferente de las descritas para desencadenar su acción biológica. Cuando estas hormonas se unen al dominio extracelular de sus receptores (cadena α), los cambios configuracionales inducidos activan una tirosina-cinasa intrínseca presente en el componente citosólico del receptor (cadena β). Esta cinasa del receptor cataliza la fosforilación de grupos hidroxilo de los residuos tirosina de diferentes proteínas y promueve una serie de fosforilaciones en cascada que amplifican la señal (para más detalles véase cap. 46).

ADAPTACION DE LA SECRECION HORMONAL A LAS NECESIDADES DEL ORGANISMO. SISTEMAS DE RETROALIMENTACION

Para adecuar la secreción hormonal a las necesidades cambiantes del organismo, las células endocrinas utilizan sistemas de retroalimentación de complejidad variable.

Retroalimentación negativa. Mediante este mecanismo, y como consecuencia de la acción biológica de la hormona segregada en respuesta a un estímulo, se producen cambios que directa o indirectamente actúan sobre la célula secretora e inhiben la liberación ulterior de la hormona.

Un modelo simple para comprender este sistema, utilizado en la vida cotidiana, es el termostato de la calefacción. Cuando en una habitación la temperatura cae por debajo del nivel preestablecido, el termostato da la señal de encendido para que el calefactor produzca calor. Cuando la temperatura ambiente sube se produce el mecanismo inverso. Este es un sistema de retroalimentación de circuito cerrado simple y es análogo al que regula la secreción de glucagón. El descenso de la glucemia es detectado por las células A de los islotes de Langerhans, productoras y secretoras de glucagón; el aumento de la liberación de esta hormona estimula la liberación de glucosa por el hígado y eleva de esta manera la glucemia (fig. 44-12). Al retornar la glucemia al valor predeterminado, se inhibe la posterior secreción de glucagón.

En el ejemplo anterior intervinieron como señales en el sistema de retroalimentación un metabolito (la glucosa) y una hormona (el glucagón), pero el sistema de retroalimentación puede involucrar otro tipo de señales: hormonas (en el caso del eje corticoliberina hipotalámica-ACTH hipofisaria-cortisol de la corteza suprarrenal), un electrólito (el aumento o disminución de la concentración plasmática de calcio, que estimula o inhibe respectivamente la secreción de hormona paratiroidea) o un cambio fisicoquímico (el aumento o disminución de la osmolaridad del plasma, que estimula o inhibe respectivamente la secreción de hormona antidiurética).

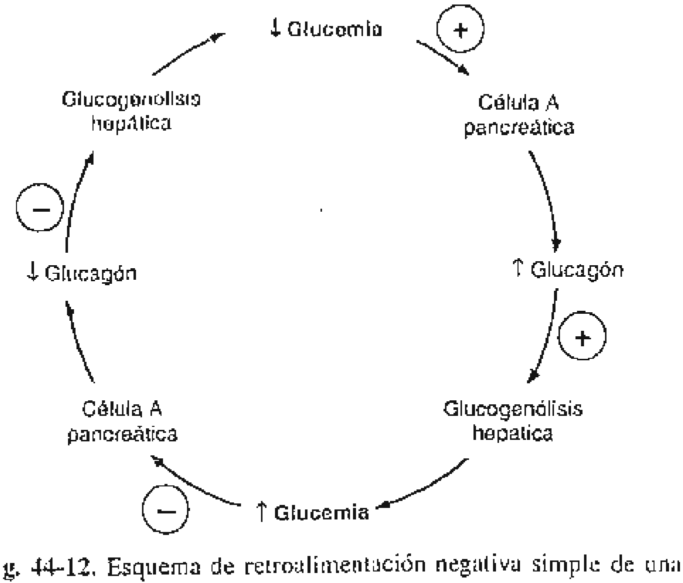


Fig. 44-12. Esquema de retroalimentación negativa simple de una sola espiral con participación de una sola hormona.

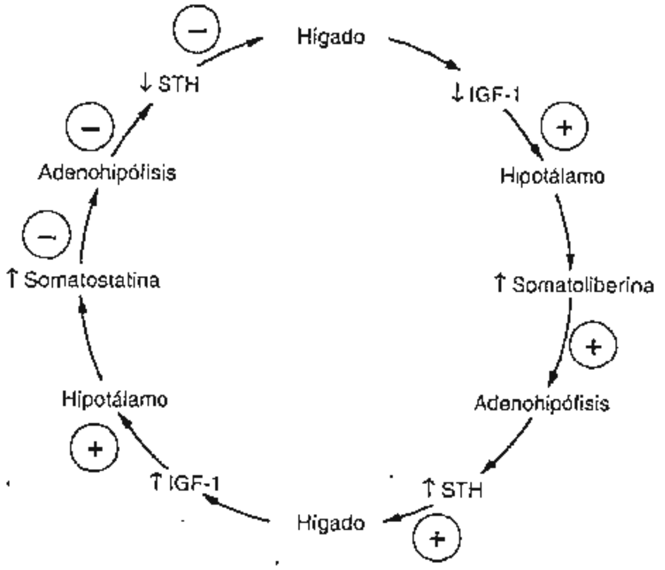


Fig. 44-13. Esquema de retroalimentación negativa de una sola espiral con participación de varias hormonas.

En ocasiones el sistema puede ser más complejo e involucrar uno o más eventos intermediarios, como el descrito en la figura 44-13, pero la esencia de la regulación por retroalimentación negativa es la misma, es decir, *las hormonas producen efectos biológicos que directa o indirectamente inhiben su posterior secreción.*

Un problema inherente a este sistema de control es que el termostato mantiene una temperatura ambiente constante sólo si la tendencia natural de la temperatura es a bajar. Si la temperatura aumenta, no podría ser controlada simplemente apagando la fuente de producción de calor. En el sistema endocrino este problema se resuelve parcialmente, porque a valores fisiológicos fijos el rango basal de secreción en general no es cero. En el ejemplo del glucagón y la glucemia, cuando aumenta la glucemia la secreción de glucagón disminuye, de modo que también disminuye el estímulo para la liberación hepática de glucosa. En consecuencia, se puede obtener la regulación por encima y por debajo del valor de glucemia preestablecido con un solo circuito de retroalimentación. La regulación es más eficiente, sin embargo, si se incorpora un segundo circuito activado por las desviaciones de variables controladas en dirección opuesta. En el ejemplo de la regulación de la glucosa en sangre, la segunda espiral es provista por la insulina. Esta inhibe la producción de glucosa por el hígado y es secretada en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre (fig. 44-14). Por lo general, en los sistemas biológicos la protección contra desviaciones en cualquier dirección se logra por la acción opuesta de sistemas de control antagónicos.

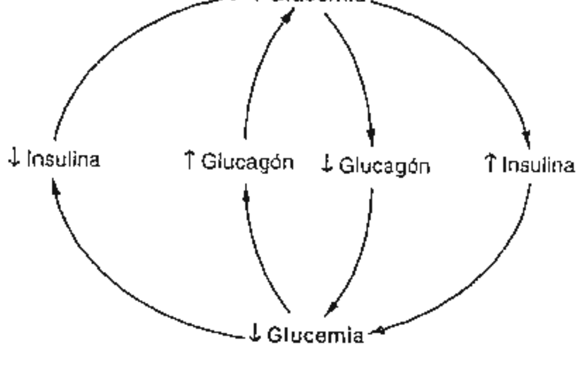


Fig. 44-14. Sistema de retroalimentación negativa compuesto por dos espirales y con participación de varias hormonas.

Los sistemas de control por retroalimentación negativa de circuito cerrado como el descrito son efectivos para evitar desviaciones en más o en menos a partir de un punto predeterminado, es decir, tienden a mantener la constancia del medio interno o de un proceso. Pero las demandas cambiantes del medio externo requieren en ocasiones apartarse bastante, aunque temporariamente, de esa constancia. En estos casos, las alternativas consisten en ajustar el punto fijo o en introducir una señal que lo ignora. Por ejemplo, la adrenalina secretada por la médula suprarrenal en respuesta a una emergencia inhibe la secreción de insulina y aumenta la secreción de glucagón aun cuando la glucemia esté elevada. Independientemente de que el punto fijo se cambie o se ignore, la desviación de la constancia se logra por la intervención de una señal adicional originada fuera del sistema de retroalimentación negativa. En ocasiones esa señal adicional se genera en el sistema nervioso.

Las hormonas también inician o regulan procesos que no se limitan a condiciones de equilibrio o constantes y que también involucran por lo general al sistema nervioso. En estos casos también se utiliza un tipo de regulación de circuito cerrado de retroalimentación negativa. Un ejemplo es el de la oxitocina, cuya secreción es necesaria para el pasaje de la leche desde la luz del alvéolo mamario hacia los conductos secretorios cuando el lactante succiona el pezón para alimentarse. En este caso, las terminaciones nerviosas sensitivas localizadas en el pezón detectan la señal y transmiten información al sistema nervioso central, que a su vez da la señal para liberar la oxitocina sintetizada en las neuronas hipotalámicas a través de los terminales axónicos en la neurohipófisis (véase cap. 57). La oxitocina produce la contracción de las células mioepiteliales mamarias, y el niño recibe la leche. Cuando el niño está satisfecho, deja de succionar y el circuito estímulo-respuesta se interrumpe.

Retroalimentación positiva. A diferencia de la retroalimentación negativa, que tiende a mantener la constancia del medio interno y por lo tanto adapta la secreción de una hormona a ese objetivo, la retroalimentación positiva tiende a un aumento progresivo de la secreción. En lugar de ser autolimitante como la retroalimentación negativa, el estímulo para la secreción se hace progresivamente más intenso.

Los sistemas de retroalimentación positiva en biología son escasos, porque terminan en alguna suerte de cataclismo. Un ejemplo de sistema de retroalimentación positiva es el de la secreción de oxitocina durante el parto. En este caso, el estímulo para la secreción de oxitocina es la dilatación del cuello uterino; esta señal, transmitida al cerebro por vía nerviosa aferente, estimula la secreción de oxitocina que aumenta la contracción uterina y produce mayor dilatación del cuello, lo que refuerza la señal para la liberación de oxitocina y así sucesivamente hasta que el niño sale de la cavidad uterina y concluye el ciclo.

Las células nerviosas se comunican entre sí o con sus células efectoras empleando un mecanismo aparentemente distinto. Liberan sus señales (neurotransmisores) muy cerca de las células receptoras, y de este modo obtienen una especificidad elevadísima a la vez que consiguen economizar la cantidad de transmisor necesaria para lograr una concentración efectiva dentro de un espacio (el sináptico) muy circunscrito. Aunque el mecanismo de propagación del potencial de acción para desencadenar la secreción no es privativo de las células nerviosas, la onda de despolarización que viaja a lo largo de los axones permite que estas células transmitan rápidamente información a largas distancias.

A pesar de esta especialización de las células nerviosas, vale destacar que los mismos mecanismos celulares son usados para la producción y liberación de señales así como para su recepción y la puesta en marcha de respuestas durante la comunicación neural, endocrina y paracrina. Las diferencias entre estos modos de comunicación se limitan sólo al sitio de liberación de la señal hacia las células blanco, y en ocasiones ni siquiera estas diferencias son tan claras. Algunas veces los neurotransmisores se propagan a distancias considerables y actúan de manera paracrina o pasan a la sangre y actúan como hormonas, caso en el cual se los denomina *neurohormonas*. Además, las mismas señales químicas pueden ser secretadas tanto por células endocrinas como nerviosas, y muchos péptidos que fueron considerados clásicamente como hormonas o neurohormonas también pueden actuar como reguladores paracrinos en una gran variedad de tejidos.

DEGRADACION HORMONAL

Cualquier sistema regulatorio hormonal o de cualquier otra señal implica la necesidad de que la señal desaparezca una vez cumplido su objetivo de transmitir información. Así como los neurotransmisores son degradados rápidamente en la hendidura sináptica o captados por las terminaciones nerviosas, la hormona debe ser inactivada y eliminada tras haber producido su efecto biológico.

La degradación de las hormonas y su posterior eliminación son procesos tan importantes como la secreción para la regulación de su concentración sanguínea y de la magnitud de su acción. La inactivación de las hormonas se produce enzimáticamente en la sangre o en los espacios intercelulares, en sus propias células blanco y en las células hepáticas o renales.

La inactivación puede implicar la metabolización completa de la hormona de manera que no aparezca ningún producto reconocible en la orina. En estos casos participan procesos como la oxidación, la reducción, la deshalogenación, la desaminación, la descarboxilación, la rotura de puentes disulfuro o de uniones peptídicas. Pero también puede limitarse a algún proceso simple como el agregado de un grupo metilo o de ácido glucurónico. En estos últimos casos, los productos de degradación reconocibles se encuentran en la orina y su determinación puede utilizarse como indicador del grado de producción de la hormona.

MODULACION DE LA RESPUESTA DE LOS TEJIDOS A LAS HORMONAS

Al hablar de la respuesta de los tejidos a la estimulación hormonal, solemos considerar que una determinada cantidad de hormona produce siempre una respuesta de igual magnitud, es decir, que tanto la *sensibilidad* (o *afinidad*) de los tejidos blanco a la estimulación hormonal como la magnitud de la *respuesta* (*respuesta máxima*) son constantes. Esto no siempre es así. Aunque relacionadas, la sensibilidad al estímulo y la respuesta máxima son dos aspectos diferentes de la respuesta hormonal.

La *sensibilidad* describe la concentración mínima de hormona capaz de generar una respuesta en una célula y responder en proporción al aumento de dicha concentración. Definimos la sensibilidad de un tejido a una hormona refiriéndonos a la concentración de esa hormona que produce el 50% de la respuesta máxima. Una alteración de esta propiedad, por ejemplo, su disminución, hará que necesitemos una mayor concentración de hormona para obtener la respuesta observada en condiciones normales, y viceversa. Esto se puede ver claramente en la figura 44-15, en la que se grafica la curva dosis-respuesta de una hormona hipotética. Aunque es posible obtener la respuesta máxima del tejido a esa hormona, al disminuir la sensibilidad del tejido efector la curva se desplaza hacia la derecha (se requieren mayores concentraciones de hormona).

La *respuesta máxima* de un tejido depende de factores tales como la cantidad de hormona o de células diferenciadas del tejido así como del nivel de desarrollo de su maquinaria enzimática. Las hormonas regulan tanto la sensibilidad como la respuesta máxima de los tejidos blanco para responder a ellas mismas o a otras hormonas. Cuando disminuye la respuesta máxima, ésta no se alcanza ni aun aumentando la concentración de la hormona (fig. 44-15).

Un mecanismo por el cual las hormonas determinan la sensibilidad de los tejidos blanco es mediante la *regulación de los receptores hormonales*. Debe recordarse que el hecho inicial para producir una respuesta hormonal es la interacción de la hormona con su receptor. Cuanto más alta es la concentración de la hormona, mayor es la posibilidad de que interactúe con sus receptores. Sin embargo, si hay pocos receptores hormonales o éstos están ausentes, la respuesta será escasa o nula, mientras que, por el contrario, si hay muchos receptores para interactuar con una cantidad determinada de hormona, mayor podrá ser la respuesta. Es decir que la posibilidad de que ocurra una interacción hormona-receptor es proporcional a la abundancia de hormona y de receptores. Aunque la afinidad del receptor por la hormona también puede ser regulada, en general es el número de receptores, más que su afinidad por la hormona, lo que cambia.

Como ya mencionamos anteriormente, la concentración de hormona circulante es el principal regulador del núme-

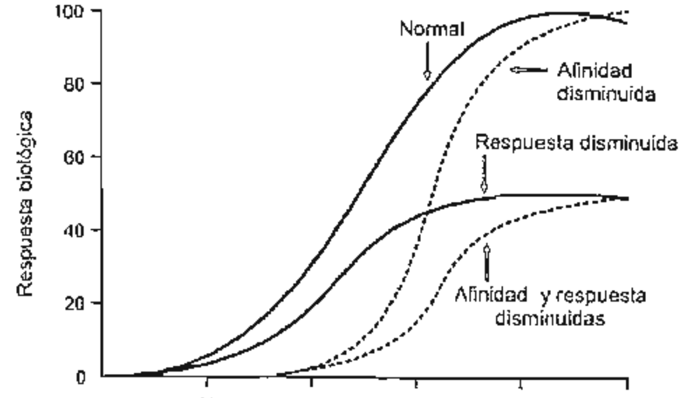


Fig. 44-15. Curvas dosis-respuesta de un tejido a una determinada hormona. La magnitud de la respuesta varía en función de los cambios de la sensibilidad y la capacidad máxima de respuesta del tejido a la hormona.

Tabla 44-2. Factores que condicionan la magnitud de la respuesta biológica a una hormona

Estímulo
(aumento brusco del nivel
circulante de una hormona)

Compartimiento extracelular

Nivel de sustratos circulantes
Nivel de hormonas agonistas y antagonistas

Compartimiento celular

Receptores (afinidad y número)
Actividad de enzimas acopladas al receptor
Producción de mensajeros intracelulares (cantidad)
Disponibilidad de sustratos para interactuar con los mensajeros
Procesos de fosforilación (magnitud de la activación o inhibición de las enzimas)
Disponibilidad de sustratos para las enzimas

→ **Respuesta biológica**

La tabla destaca que al considerar el mecanismo de producción de la respuesta biológica a una hormona, su nivel circulante es tan sólo uno de los factores que determinan la magnitud de dicha respuesta. En consecuencia, la respuesta a una misma cantidad de hormona variará en función de los cambios operados en cada uno de los otros factores que participan en su producción.

ro y afinidad de sus receptores celulares ("hacia arriba" y "hacia abajo"). El fenómeno de la *taquifilaxia*, o pérdida de respuesta a un agente farmacológico a causa de una exposición repetida o constante, es otro ejemplo de regulación de los receptores.

La regulación de los receptores no se limita a los efectos de una hormona sobre su propio receptor. Una hormona puede regular a los receptores de otra hormona, tal como sucede con la progesterona, que puede disminuir tanto su propio receptor como el de estrógenos.

La sensibilidad a la estimulación hormonal también puede ser modulada sin involucrar a los receptores. La *modulación posreceptor* puede afectar cualquiera de los pasos de las cascadas metabólicas desencadenadas por los diferentes segundos mensajeros. Por ejemplo, si aumenta la actividad de la fosfodiesterasa, enzima que cataliza la degradación del AMP cíclico, después de la estimulación de la adenilato-ciclasa por una hormona como la adrenalina, se acumulará menos cAMP. Por tanto, si el resto de los factores se mantiene constante y midiéramos la respuesta del tejido adiposo a la hormona, se requeriría una concentración más alta de adrenalina para producir una lipólisis comparable a la lograda cuando la actividad de la fosfodiesterasa era menor. En este caso, la sensibilidad del tejido adiposo a la adrenalina habrá disminuido sin que participe en el proceso un cambio del número de receptores.

La respuesta a una hormona también depende de la *cantidad de sustrato celular* sobre el que actúan las enzimas. Por ejemplo, la cantidad de glucosa que libera el hígado ante una misma concentración de glucagón, manteniendo constante el número de sus receptores y la cantidad de segundos mensajeros formados, depende de la reserva de glucógeno que tenía en el momento de la estimulación.

Asimismo, se puede modificar la magnitud de la respuesta a una hormona *aumentando o disminuyendo el número de células de los tejidos blanco*. Por ejemplo, el aumento gradual de la secreción de estradiol que se observa en la primera parte del ciclo menstrual refleja la actividad de un número creciente de células de la granulosa antes que un cambio en la secreción de gonadotrofina.

Otra forma de regulación hormonal es la llamada *acción permisiva*. Una hormona actúa de manera permisiva cuando su presencia permite o es necesaria para que ocurra una respuesta biológica, aun cuando ella no inicia la respuesta. Los efectos permisivos, originalmente descritos para las hormonas de la corteza suprarrenal, se observan también con otras hormonas e involucran cualquier respuesta celular a una señal.

Finalmente, la magnitud del efecto biológico de una hormona depende también de la *concentración en ese momento de otras hormonas o sustancias* cuya acción puede ser de tipo agonista o antagonista con la de la hormona considerada. Por ejemplo, el descenso de la glucemia inducido por la administración (o secreción) de una cantidad fija de insulina dependerá de la concentración plasmática en ese momento de hormonas de acción hiperglucemiante como, por ejemplo, glucocorticoides, somatotrofina y catecolaminas. Dado que la concentración plasmática de glucocorticoides y catecolaminas es mayor en las primeras horas del día, mientras que la STH muestra picos de secreción durante el sueño nocturno, el efecto hipoglucemiante de la insulina es mayor en horas de la tarde que por la mañana. Los cambios fisiológicos que ocurren tanto en los niveles circulantes como en el efecto de las hormonas a lo largo del día reciben el nombre de *variaciones circadianas* (de *circa*, alrededor, y *día*).

La tabla 44-2 resume los factores que influyen en la magnitud de la respuesta biológica a una hormona.

Lo anteriormente descrito implica que frente a la aparente disminución o falta de efecto de una hormona, por ejemplo, ante una hiperglucemia, debemos considerar no sólo la posibilidad de una disminución en la cantidad de hormona (insulina) secretada, sino repasar todas las etapas involucradas en la acción de esta hormona: desde la secreción de compuestos de baja actividad, la presencia de antagonistas circulantes, la alteración de la afinidad y el número de sus receptores o de la cadena de fenómenos intracelulares desencadenados por ella en el tejido blanco. Sólo la identificación precisa de la etapa alterada permitirá determinar la correcta fisiopatología del trastorno —en nuestro caso, la hiperglucemia— e implementar una terapia adecuada y efectiva.

PRINCIPIOS DE INTEGRACION HORMONAL

Si bien es clásico estudiar la función de las distintas glándulas endocrinas en forma individual, ello es sólo una abstracción pedagógica. En el animal intacto, el fenómeno es más complejo ya que están presentes todas las glándulas y un mismo estímulo puede afectar simultáneamente la secreción de varias de ellas. Esto genera una serie de variantes que consideraremos a continuación.

Redundancia. Así como cada sistema o glándula tiene una capacidad de reserva que le permite responder a una demanda mayor que la habitual, del mismo modo existe una capacidad regulatoria extra proporcionada en forma de controles que aparentemente se duplican o se superponen. Por ejemplo, la liberación de glucosa hepática a partir de la glucogenólisis puede ser desencadenada por lo menos por dos hormonas, el glucagón de las células A del páncreas y la adrenalina de la médula suprarrenal. Ambas hormonas aumentan la producción de AMP cíclico en el hígado, y activan por este mecanismo la *fosforilasa* que cataliza la glucogenólisis. Así, dos hormonas secretadas por dos glándulas diferentes, a veces en respuesta a diferentes estímulos o situaciones, producen el mismo resultado final.

Se puede observar redundancia también a nivel molecular. Usando el mismo ejemplo de la glucogenólisis hepática, existen dos caminos para que la adrenalina active la fosforilasa. Al estimular los receptores β-adrenérgicos aumenta la formación de AMP cíclico, pero al interactuar con los receptores α-adrenérgicos también activa la fosforilasa a través del aumento de la concentración de calcio intracelular producido por la liberación de IP_3.

Los mecanismos redundantes no sólo aseguran que un proceso crítico se lleve a cabo adecuadamente, sino que permiten que sea más flexible y armónico. Por otra parte, aunque dos hormonas diferentes pueden tener efectos superpuestos, sus acciones no son por lo general totalmente idénticas. Dentro del rango fisiológico de sus concentraciones en sangre, la acción del glucagón se restringe al hígado, mientras que la adrenalina, además del estímulo para la glucogenólisis hepática, aumenta por ejemplo la frecuencia cardíaca, y asegura de esta manera un mayor aporte de sangre rica en glucosa a los tejidos.

Dos hormonas que producen efectos comunes pueden diferir no sólo en su rango de acción sino en su secuencia temporal. Puede ser que el efecto de una sea inmediato y fugaz, mientras que la acción de la otra tenga un comienzo tardío pero de mayor duración. Por ejemplo, la adrenalina aumenta la concentración sanguínea de ácidos grasos libres (AGL) en segundos o minutos, y este efecto se disipa rápidamente al interrumpirse la secreción de la hormona. La hormona de crecimiento también aumenta las concentraciones en sangre de AGL, pero sólo después de un período de latencia de dos o tres horas, y esta acción persiste por muchas horas. En este caso, la adrenalina cubriría las demandas inmediatas, mientras que la hormona de crecimiento cubriría las de largo plazo.

La redundancia también concierne a los procesos en los que se puede lograr un mismo objetivo por diferentes mecanismos fisiológicos. Por ejemplo, la concentración de calcio en sangre puede incrementarse por acción de la hormona paratiroidea, que moviliza el calcio almacenado en el hueso en forma de cristales, o por acción de la vitamina D, que promueve la absorción de calcio en el intestino. Ambos procesos presentan asimismo distintas constantes temporales.

Finalmente, la redundancia también puede conducir al fenómeno del *sinergismo* o *potenciación*. Se dice que dos o más hormonas actúan de manera sinérgica cuando la respuesta a su administración simultánea es mayor que la suma de las respuestas individuales. Por ejemplo, la hormona de crecimiento y el cortisol aumentan modestamente la lipólisis en los adipocitos, pero su administración simultánea produce un incremento de la producción de glicerol casi dos veces mayor que la suma de los efectos de cada una de ellas.

Una de las implicancias de la redundancia es que el defecto parcial, o aun total, de un mecanismo puede ser compensado por la función vicariante de otro. De esta manera, la deficiencia funcional puede ser sólo sutil y manifestarse únicamente cuando se somete el sistema a un esfuerzo o sobrecarga.

Complementación. Las hormonas raramente actúan sobre una sola célula provocando un efecto único. Habitualmente afectan varios procesos dentro de una sola célula o en diferentes tejidos u órganos para producir respuestas complementarias. En ocasiones una hormona puede generar respuestas aparentemente distintas en diferentes órganos que, sin embargo, se complementan desde la perspectiva del organismo en su conjunto. A modo de ejemplo, consideremos las acciones de la insulina en el adipocito para promover el almacenamiento de triglicéridos:

1. Aumenta la captación de glucosa que sirve como sustrato para la síntesis de ácidos grasos y para la provisión de α-glicerofosfato necesaria para esterificar ácidos grasos libres formados a partir de la lipólisis espontánea de los depósitos de triglicéridos.
2. Activa varias enzimas necesarias para la síntesis de ácidos grasos (piruvato-deshidrogenasa, piruvato-carboxilasa y acetilcoenzima A-carboxilasa).
3. Inhibe la ruptura de los triglicéridos ya formados.
4. Induce la síntesis de la enzima extracelular —lipoproteína-lipasa— necesaria para captar lípidos circulantes.

Estos efectos, diferentes entre sí, se complementan para lograr el objetivo de aumentar la síntesis y el depósito de triglicéridos en un lapso más breve.

Mecanismos de facilitación-inhibición. Muchos procesos críticos están bajo el control dual de hormonas o agentes que actúan de manera antagónica para estimularlos o inhibirlos a fin de obtener una regulación más precisa y efectiva. Un ejemplo de ello es la producción hepática de glucosa, que es aumentada por el glucagón e inhibida por la insulina. En situaciones de emergencia o durante la actividad física, la adrenalina y la noradrenalina liberadas por la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas simpáticas intervienen en la regulación de dicho proceso. Las catecolaminas favorecen *directamente* la liberación de glucosa por el hígado estimulando la glucogenólisis, e *indirectamente* mediante la inhibición de la secreción de insulina y la estimulación de la secreción de glucagón. En consecuencia, el producto final es una liberación mayor y más rápida de glucosa que la que se podría lograr por la sola acción de las catecolaminas sobre el hígado.

Este tipo de acción complementaria por efecto antagónico también se puede observar a nivel molecular. La síntesis neta de glucógeno a partir de glucosa depende de la actividad de dos enzimas, la *glucógeno-sintasa*, que cataliza la formación de glucógeno a partir de glucosa, y la *glucógeno-fosforilasa*, que cataliza el proceso opuesto. El producto neto final resulta del balance de la actividad de estas dos enzimas. La actividad de ambas es regulada por la fosforilación, pero en direcciones opuestas: el agregado de un grupo fosfato activa la fosforilasa o inactiva la sintasa. En este caso, un solo mediador intracelular, el AMP cíclico que activa a la PKA, aumenta la actividad de la fosforilasa y simultáneamente inhibe la sintasa.

MEDICION DE HORMONAS

Tanto a nivel clínico (con fines diagnósticos) como experimental (para conocer la fisiología endocrina) es necesario determinar, en cierto momento, la concentración de una hormona en sangre. Esta determinación requiere una alta sensibilidad y especificidad dada la baja concentración que ellas presentan habitualmente (del orden de 10^{-9} mol/litro).

Los primeros métodos desarrollados para medir hormonas fueron los bioanálisis, que se basan en el principio de que toda hormona es capaz de producir una respuesta biológica característica. Por ejemplo, la inducción de la ovulación en la coneja en respuesta a una inyección de orina de mujer embarazada indica la presencia de gonadotrofina coriónica, y es la base del test empleado durante años como indicador de embarazo.

Dado que en muchos casos la acción biológica de una hormona se conoció antes de identificar su estructura química, las respuestas biológicas producidas se cuantificaban en unidades. Así, por ejemplo, una unidad de insulina se define como un tercio de la cantidad necesaria para bajar la glucemia en conejos de 2 kg a niveles convulsivos dentro de las 3 horas de su inyección. Aunque la mayoría de los bioensayos ya no se emplean debido a su baja sensibilidad, algunas hormonas, como la insulina, siguen estandarizándose en términos de unidades biológicas.

Análisis de unión competitiva. Radioinmunoanálisis. El conocimiento de la estructura de las hormonas peptídicas permitió identificar diferencias entre especies que en muchos casos no alteraban significativamente su actividad biológica, por lo que las hormonas de origen animal podían utilizarse como terapia sustitutiva en clínica humana. Sin embargo, estas diferencias, que en ocasiones involucran sólo uno o dos aminoácidos, son suficientes para afectar su inmunogenicidad y generar anticuerpos cuando se las administra por tiempo prolongado.

Cuando las hormonas aisladas de una especie son inyectadas a ejemplares de otra especie, son reconocidas como sustancias extrañas (antígenos) por el animal receptor, lo cual desencadena la producción de anticuerpos. Los anticuerpos pueden reconocer y reaccionar con cantidades muy pequeñas de antígeno, aun en presencia de grandes cantidades de otras sustancias de estructura similar.

Por otra parte, la yodación con yodo radiactivo de los residuos tirosina de una hormona peptídica permite su fácil detección y la cuantificación aun de pequeñas cantidades. Finalmente, la reacción de una hormona con un anticuerpo genera un complejo hormona-anticuerpo que puede precipitar en una solución o ser separado mediante electroforesis o adsorción a carbón u otras sustancias. El uso combinado de hormonas yodadas y anticuerpos específicos permite disponer de una técnica muy sensible para la detección de hormonas en sangre denominada *radioinmunoanálisis*.

Para realizar un radioinmunoanálisis se mezcla en un tubo de ensayo una muestra de plasma, que contiene una cantidad desconocida de hormona, con una cantidad conocida de anticuerpo y de hormona radioyodada. La hormona no marcada presente en el plasma compite con la radioyodada para unirse al anticuerpo. Cuanta más hormona esté presente en la muestra de plasma, menos hormona radioyodada se unirá al anticuerpo. La hormona radioyodada unida al anticuerpo se separa luego de la no unida mediante una variedad de medios mencionados anteriormente, de modo que puede inferirse la cantidad de hormona presente en el plasma por comparación con una curva estándar (fig. 44-16).

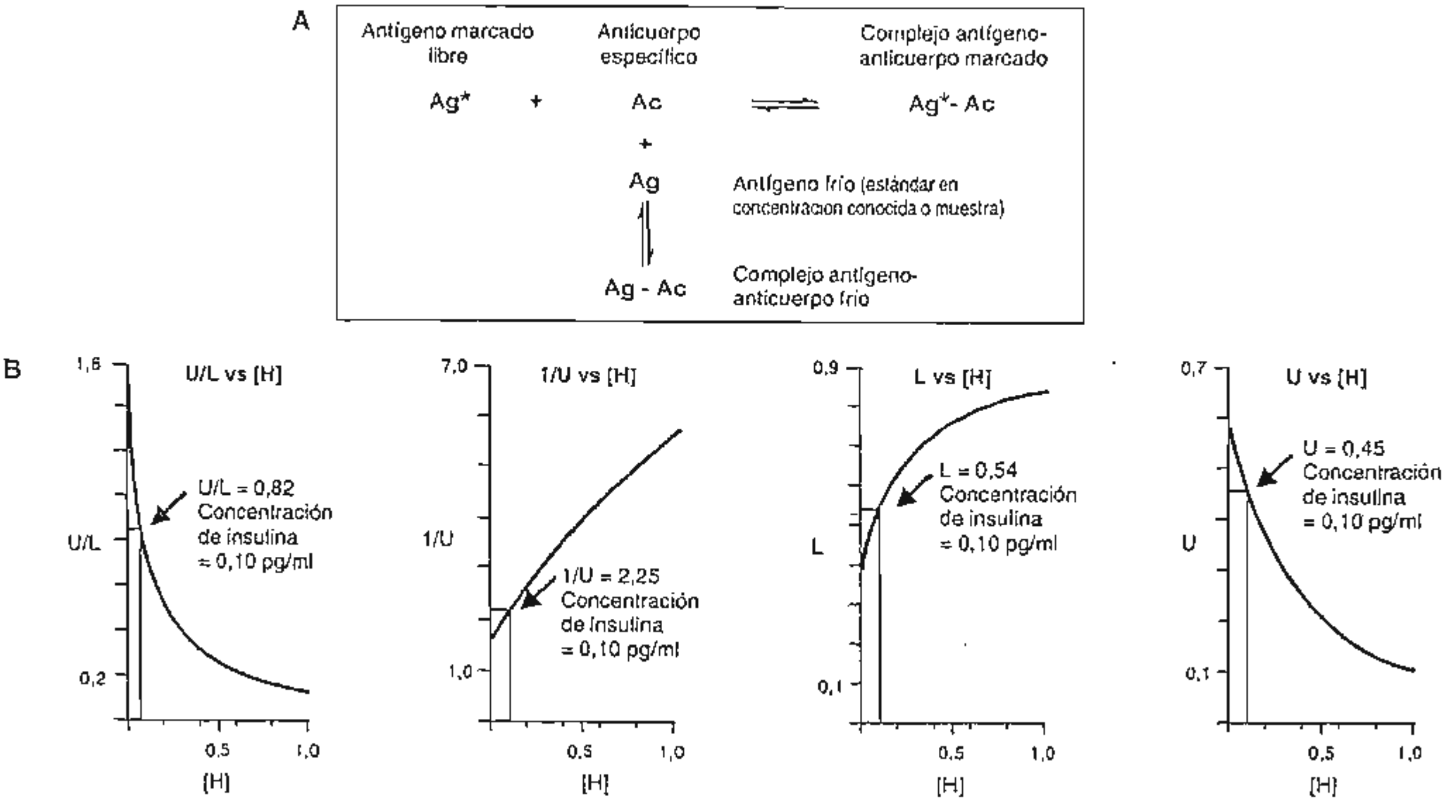


Fig. 44-16. *A*. Reacciones competitivas que constituyen la base del radioinmunoanálisis (RIA). *B*. Distintas maneras de graficar curvas estándar del RIA, basado en el agregado de una cantidad conocida y fija de insulina marcada. *U/L*, relación de la hormona (*H*) unida (*U*) con la libre (*L*). El gráfico de la izquierda muestra el método usual de graficar una curva estándar. (Adaptada de Berson, S. A. y Yalow, R. S.: Methods of Investigative and Diagnostic Endocrinology. North Holland, Amsterdam, 1973.)

Aunque el radioinmunoanálisis originalmente se diseñó para la determinación de hormonas peptídicas, actualmente se lo utiliza para la determinación de todo tipo de hormonas. Para producir anticuerpos específicos contra hormonas no peptídicas se las suele unir a alguna proteína, como albúmina sérica. Para las hormonas que carecen en su estructura de residuos tirosina, como los esteroides, se les puede incorporar dicho residuo o utilizar un isótopo distinto del yodo.

La limitación más importante del radioinmunoanálisis es que mide la actividad *inmunológica* y no la *biológica*, ya que la porción de la molécula de la hormona reconocida por el anticuerpo probablemente no sea la misma que la porción reconocida por su receptor celular. En consecuencia, una hormona peptídica que es biológicamente inactiva puede retener toda su actividad inmunológica. Por ejemplo, la hormona paratiroidea se degrada y, si bien el fragmento que contiene la porción aminoterminal es el biológicamente activo, la porción carboxiloterminal es responsable de casi el 80% de la hormona paratiroidea detectada por radioinmunoanálisis en el plasma humano. Del mismo modo se pueden detectar prohormonas biológicamente inactivas. Estas posibles discrepancias entre actividad biológica e inmunológica no representan un serio obstáculo para la detección de hormonas por radioinmunoanálisis.

Análisis de radiorreceptores. Una variante de radioinmunoanálisis se basa en la unión específica de hormonas a sus receptores; en ella se reemplaza el anticuerpo por el receptor hormonal aislado de una célula blanco. Este método tiene la ventaja teórica de medir sólo la hormona biológicamente activa, porque la unión al receptor refleja la unión al sitio biológicamente activo de la hormona y no al inmunorreactivo. Sin embargo, los procedimientos son tan complejos que no son utilizados rutinariamente para la detección de hormonas en sangre.

BIBLIOGRAFIA

Archer, T. V.; Deroo, B. T. and Fryer, C. J.: Chromatin modulation of glucocorticoid and progesterone receptor activity. Trends Endocrinol. Metab. 8:384, 1998.

Braun, A. P. and Schulman, H.: The multifunctional calcium/calmodulin-dependent protein kinase: from form to function. Annu. Rev. Physiol. 57:417, 1995.

Burgoyne, R. D.: Secretory vesicle-associated proteins and their role in exocytosis. Annu. Rev. Physiol. 52:647, 1990.

Calandra, R. S. y De Nicola, A. F.: Endocrinología Molecular, 2ª ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1980.

Exton, J. H.: Phosphoinositide-phospholipases and G protein in hormone action. Annu. Rev. Physiol. 56:349, 1994.

Funder, J. W.: Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. Ann. Rev. Med. 48:231, 1997.

Goodman, H. M.: Basic Medical Endocrinology, 2nd ed. Raven Press, 1994.

Murray, R. K.; Mayes, P. A.; Granner, D. K. and Rodwell, V. W.: Bioquímica de Harper, 13ª ed. Manual Moderno, 1994.

Rega, A. F. and Garrahan, P. J.: The Ca^{2+} pump of plasma membranes. CRC Press, 1985.

Weidemann, C. and Cockcroft, S.: The role of phosphatidylinositol transport proteins (PITPs) in intracellular signalling. Trends Endocrinol. Metab. 9:324, 1998.

Weinstein, H. and Mehler, E. L.: Ca^{2+}-binding and structural dynamics in the function of calmodulin. Annu. Rev. Physiol. 56:213, 1994.

45

Nutrición

Saúl Senderey

www.el12cirujano.blogspot.com

Según la Organización Mundial de la Salud, "la nutrición es la suma de procesos por los cuales los organismos vivos toman y transforman las diversas sustancias que son necesarias para el mantenimiento y normal funcionamiento del organismo y la producción de trabajo".

Para la escuela argentina, "la nutrición es el conjunto de funciones, armónicas y solidarias entre sí, cuya finalidad es mantener la estructura característica de la especie, permitir su reproducción, prolongar la vida individual y la de la especie".

Ambas definiciones se complementan y completan el concepto de que todo ser vivo toma del medio ambiente los elementos materiales y energéticos necesarios para su constitución y la producción de energía, indispensables para su existencia y su reproducción.

Las funciones de nutrición pueden agruparse en tres tiempos (fig. 45-1): 1) la alimentación, 2) el metabolismo y 3) la excreción.

La *alimentación* agrupa todos los procesos necesarios para el aporte de los elementos proveedores de los materiales y la energía indispensables para la organización de las células y sus funciones.

El *metabolismo* toma y modifica los elementos provistos por la alimentación o extraídos de las reservas, ordenándolos para mantener cuantitativa y cualitativamente la composición de las células, y libera asimismo energía para las diversas funciones del organismo, como la conducción nerviosa, la contracción muscular, la síntesis y secreción de hormonas y enzimas, etcétera.

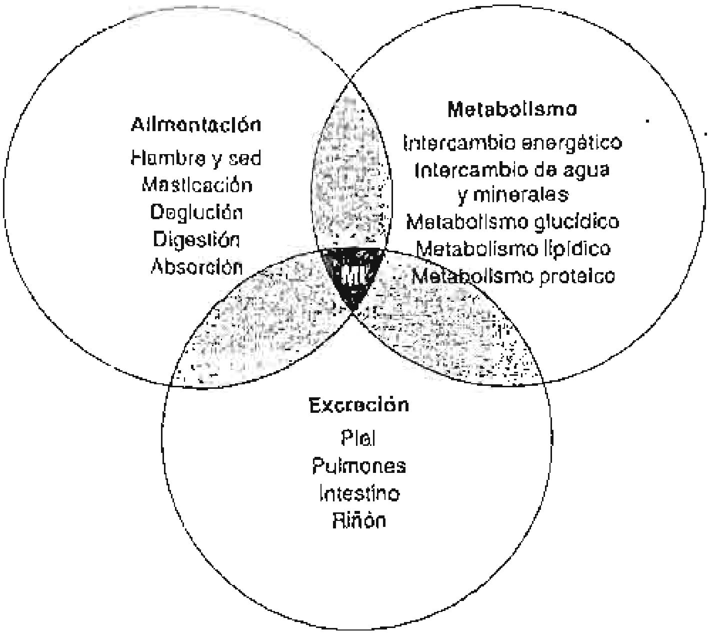


Fig. 45-1. Tiempos de la nutrición. *MI*, medio interno.

La *excreción* elimina del organismo los productos finales de los procesos metabólicos que no son útiles o que resultan dañinos para las células, a fin de mantener la constancia del medio interno. También elimina los restos de los alimentos no absorbidos.

Los tres tiempos son simultáneos y su sincronismo asegura la salud. Cuando cualquiera de ellos se altera, la función de los otros dos se deteriora y el resultado es la situación que conocemos como enfermedad. Si la alteración es de cierta cuantía, lleva a la cesación de la vida.

Dado que el estudio detallado de los procesos de digestión y absorción de los alimentos por el aparato digestivo y los de excreción a través del aparato nefrourinario, el intestino, el pulmón y la piel, así como el metabolismo de los glúcidos, los lípidos, las proteínas y los intercambios de agua y minerales son abordados en otros capítulos de este libro, aquí sólo nos ocuparemos de la estructura corporal (anatomía química del organismo) y de la alimentación preabsortiva, que comprende los fenómenos primarios de la motivación para la búsqueda de alimento y para su ingestión, los requerimientos energéticos y materiales y la forma de satisfacerlos a fin de obtener una nutrición normal.

COMPOSICION CORPORAL

El estudio de la estructura corporal (anatomía química) del cuerpo humano ha permitido comprender cuáles son las proporciones más adecuadas para el mejor funcionamiento del organismo y determinar qué modificaciones pueden ser causa de enfermedad.

El análisis químico directo de cadáveres de individuos presuntamente sanos, fallecidos por accidentes o suicidios, es un procedimiento lento y trabajoso, que se ha realizado en varias oportunidades.

Progresivamente se han ido incorporando métodos incruentos, que han facilitado y ampliado los conocimientos acerca de la estructura corporal mediante exploraciones indirectas como la densitometría, las diluciones de diversas sustancias, la activación neutrónica, la ultrasonografía, la roentgenometría, la isotopometría y la resonancia magnética (tabla 45-1), realizados en un número apreciable de individuos vivos sanos o que padecen diversas patologías.

GLOSARIO

Alimento	Toda sustancia o mezcla de ellas que, ingerida, aporta al organismo la energía y los materiales necesarios para el desarrollo de los procesos biológicos, o que se ingiere por hábito o costumbre, tenga o no valor nutritivo (Código Alimentario Argentino)
Anorexia	Ausencia patológica de hambre o apetito
Apetito	Conjunto de sensaciones, no molestas y a veces agradables, por las cuales el organismo induce a consumir alimentos por sus características organolépticas o a veces por un deseo específico. No es congénito, sino adquirido, a consecuencia de experiencias anteriores placenteras
Ayuno	Falta de consumo de alimentos por un período mayor que el absortivo
Caloría	Unidad de energía calórica necesaria para elevar en un grado centígrado (14,5 a 15,5°C) 1 ml de agua. En nutrición se emplea la kilocaloría (kcal), también denominada gran caloría (C, Cal), equivalente a 1.000 calorías
Carencia	Trastorno ocasionado por la falta o aporte insuficiente de un principio nutritivo (o nutriente)
Equivalente mecánico del calor	Cantidad de trabajo (medida en joules [J]) obtenida por la energía de 1 caloría. Es de 4,16 J por caloría. En nutrición se emplean el kilojoule (kJ) o el megajoule (MJ), que equivalen a 1.000 J o 1.000.000 J, respectivamente
Energía	Fuerza capaz de producir trabajo
Hambre	Sensación molesta, que aparece después de un período más o menos prolongado, que impulsa a consumir alimentos sólidos aunque para obtenerlos haya que buscar, trabajar o luchar, y que se calma comiendo
Jerarquía de un nutriente (o principio nutritivo)	Orden de importancia de un principio nutritivo en relación inversa al tiempo que el organismo puede sobrevivir sin él. El primero es el oxígeno (minutos); el segundo es el agua (días); en cambio, se puede sobrevivir sin cianocobalamina (vitamina B_{12}) de 2 a 3 años
Nutriente o principio nutritivo	Sustancia que integra el organismo y cuya falta o aporte insuficiente ocasiona una enfermedad (por ejemplo, oxígeno, aminoácidos, calcio, vitaminas, etc.)
Principio alimenticio	Sustancia que no integra el organismo, pero cumple una función de nutrición (por ejemplo, celulosa o compuestos celulósicos que estimulan la excreción por vía intestinal; condimentos, que sólo aportan aroma y/o sabor a las comidas)
Requerimiento	Cantidad de un principio nutritivo necesario para evitar su carencia
Recomendación	Cantidad de principio nutritivo mayor que el requerimiento, que asegura que se cubran los requerimientos de una población; toma en cuenta las diferencias entre las necesidades individuales y los requerimientos determinados por factores ambientales
Saciedad	Sensación que induce a dejar de comer, por desaparición del hambre o el apetito, aunque haya alimentos disponibles
Sed	Sensación molesta que incita a beber agua o a ingerir sustancias que la contengan
Trabajo	Valor del producto de una fuerza por la distancia recorrida sin que se produzca aceleración. La unidad es el ergio (erg), equivalente a 1 dyn.cm (1 J = 10^7 erg)

La masa total de un individuo puede descomponerse en distintos compartimientos; en un varón tipo sano, de 65 kg de peso, la masa corporal presenta la composición que se detalla en la tabla 45-2. Estas proporciones son algo distintas en la mujer, cuya masa grasa es un 10% mayor que la del varón y con una disminución proporcional de la masa hídrica y proteica.

No todas estas cantidades integran las estructuras esenciales del organismo. En un varón de 65 kg de peso existen reservas constituidas por 4 kg de agua, 2 kg de proteínas, 8 kg de grasas, 0,7 kg de glúcidos y 1,3 kg de minerales, de los que puede disponer el organismo sin alterarse cuando el aporte alimentario no es suficiente.

La *masa hídrica* es inversamente proporcional a la masa grasa. Varía en diversos momentos biológicos. Representa un 97% del peso total en un embrión de 2 meses y el 94% en un feto de 3 meses. Baja al 66% en el recién nacido y entre un 55 y 61% en el adulto (mujer o varón). Disminuye progresivamente desde el fin de la adultez. A los 70 años es un 10% menor que la de un adulto del mismo sexo.

Esta masa hídrica, única sustancia continua del organismo, está compartimentalizada por membranas semipermeables en agua *intracelular*, que representa un 70% del total, y agua *extracelular*, que forma el 30% restante, separadas por las membranas celulares. El agua extracelular, a su vez, está dividida por el endotelio y la membrana basal del árbol vascular en agua *intersticial* (23%) y agua *endovascular* (7%). Así, de los 40 kg de agua total de un varón tipo

Tabla 45-1. Técnicas de estudio de la composición del organismo: ventajas e inconvenientes

Técnica	*Ventajas*	*Inconvenientes*
Densidad	Aparato barato Calcula simultáneamente la masa corporal magra y la grasa Inocua Puede repetirse con frecuencia	Requiere la cooperación del individuo para determinar el peso bajo el agua Inadecuada para niños pequeños y para ancianos El gas intestinal provoca errores
Métodos de dilución	Calcula los volúmenes de líquido corporal Baratos Gran variedad: determina Na, K, Cl(Br), H_2O	Exposición a la radiación (algunos materiales) Necesidad de muestras de sangre (algunos materiales) Equilibración incompleta de Na, K; sobrestimación por deuterio, tritio; el valor del líquido intracelular depende del método empleado; el análisis de $^{18}O_2$ exige equipos complicados
Recuento de ^{40}K	Inocuo Necesita mínima cooperación del individuo Puede repetirse con frecuencia	Instrumento caro Necesidad de calibración adecuada Problemas de interpretación en personas con deficiencia de K
Balance metabólico	Inocuo Adecuado para muchos elementos Permite identificar pequeños cambios del contenido corporal (< 1 %)	Sólo mide el *cambio* de composición del organismo Exige la cooperación minuciosa del individuo Sala metabólica costosa Errores inducidos por pérdidas cutáneas no valoradas Necesita múltiples análisis de laboratorio
Excreción de creatinina	Inocua Cálculo de la masa muscular	Exige la cooperación minuciosa del individuo Es influida por la dieta El momento de la recolección es crítico Variaciones de un día para otro (5-10 %)
Antropometría (espesor del pliegue cutáneo, circunferencias)	Barata Cálculo directo de la grasa corporal y del músculo regional	Escasa precisión en individuos obesos y en los que tienen tejido subcutáneo firme Variaciones regionales en la capa de grasa subcutánea, incertidumbre sobre el cociente grasa subcutánea/grasa total
TAC	Delimita el tamaño de las vísceras, la distribución de la grasa, el tamaño de los huesos	Instrumento caro Exposición a la radiación
Conductividad eléctrica (CET, EMME)	Inocua Cálculo de la masa corporal magra	Aparato caro
Impedancia bioeléctrica	Aparato barato Inocua Cálculo de la masa corporal magra	Su precisión se está investigando
Activación de neutrones	Necesita mínima cooperación del individuo Contenido corporal de Ca, P, N, Na, Cl	Aparato muy caro Calibración muy difícil Exposición a la radiación
Resonancia nuclear magnética	Delimita el tamaño de los órganos, el músculo, la grasa, la distribución de la grasa, el agua corporal total	Aparato muy caro
Absorciometría fotónica dual	Calcula el contenido mineral del hueso, total y regional, la grasa corporal, los tejidos blandos magros	Cara Exposición a la radiación

Basada en Forbes, G. B.: Conocimientos Actuales sobre Nutrición, 6ª ed., 1991, p. 9.

de 65 kg de peso, 25 litros están en las células, 12 litros en el espacio intersticial extracelular y 3 litros en el plasma sanguíneo (véase cap. 39).

La *masa proteica,* que conforma el 17% del peso total del varón y el 12% de la mujer, es en su mayor parte endocelular y se halla fundamentalmente en el músculo, los órganos glandulares y el colágeno estructural. En el plasma sanguíneo se encuentran entre 180 y 240 g de proteínas.

Los 2 kg de la reserva proteica estarían en las proteínas de rápido recambio de la mucosa intestinal, del hígado y del bazo.

La *masa lipídica* es cuantitativamente variable según la cantidad acumulada en el tejido adiposo. Del total, 1 kg corresponde a los lípidos esenciales, conformados por el colesterol, los fosfolípidos y los glicolípidos de las membranas celulares y de la mielina del sistema nervioso.

En un individuo normal se encuentran aproximadamente 2 g de *colesterol* por kg de peso teórico, de los cuales un 23% está en el encéfalo, 21% en los músculos, 6 a 12% en el tejido adiposo, 1% en la corteza suprarrenal y el resto en los eritrocitos y otras células. De 6 a 6,6 g están en las lipoproteínas circulantes.

Los *fosfolípidos* constituyen un 6 a 8‰ de la sustancia blanca y un 4‰ de la sustancia gris del cerebro. En el plasma sanguíneo se hallan 240 mg.

Los *triglicéridos* se encuentran principalmente en los adipocitos, unos 8 kg en el varón y 12 a 14 kg en la mujer. Pueden aumentar significativamente cuando la alimentación es excesiva. En el hígado hay 15 g, y unos 300 g en el tejido muscular del varón y algo menos en el de la mujer.

En el agua extracelular se encuentran unidos a la albúmina alrededor de 1.500 mg de ácidos grasos no esterificados.

La *masa glucídica* está conformada por glucosa libre, de la cual unos 120 a 150 g están en el plasma sanguíneo y el agua intersticial, 5 g en los eritrocitos y 6 g en los hepatocitos.

En los músculos y en el hígado se encuentran de 500 a 800 g de glucógeno como reserva energética, que puede disminuir hasta 200 g después de una actividad física intensa y prolongada, pero que puede llegar a 1.000 g si se administra una alimentación abundante rica en glúcidos al finalizar el esfuerzo realizado. La masa total de glucógeno se renueva hasta tres veces por día.

La *masa mineral* está constituida por más de veinte minerales distintos, de los cuales ocho existen en cantidades mayores de 1 g (tabla 45-3). De yodo hay 40 mg (8 mg en la glándula tiroides y el resto en los músculos); una pequeña cantidad circula en el plasma sanguíneo formando parte de las hormonas tiroideas.

Además se encuentran en el organismo otros elementos en cantidades de 200 mg o menos: boro, cobre, cromo, flúor, manganeso, molibdeno, níquel, selenio, silicio y vanadio. Todos ejercen acciones biológicas como cofactores de diversas enzimas.

Desde un punto de vista *fisiológico* la composición corporal ha sido dividida en:

1) *Masa celular.* Es metabólicamente activa y comprende el tejido muscular, los parénquimas, el sistema neuroendocrino y las células sanguíneas. Representa un 55% de la masa total. También se la conoce como *masa viva,* pues es la que consume energía y realiza todas las funciones de síntesis, secreción de enzimas y hormonas, conducción nerviosa y movilidad.

Tabla 45-2. Composición normal de un varón de 65 kg de peso

	%	*kg*
Masa hídrica (agua)	61,6	40
Masa proteica (proteínas)	17,0	11
Masa grasa (lípidos)	13,8	9
Masa glucídica	1,5	1
Masa mineral (cenizas)	6,1	4
Total	100,0	65

2) *Tejido extracelular de sostén,* constituido por las fibras y la porción amorfa del tejido conectivo y los minerales óseos.

3) Los *triglicéridos de reserva,* contenidos en las células adiposas, representan el 15% de la masa total. Estos dos últimos componentes no consumen ni generan energía.

Otra manera de presentar la conformación del organismo es separando la masa total en una *masa magra* y una *masa grasa.* La primera, compuesta de agua y sus solutos, proteínas, glúcidos y minerales, es el equivalente de la masa celular; y la segunda está conformada por las reservas energéticas y los lípidos de las membranas celulares y los organoides (figs. 45-2 y 45-3).

El conocimiento de la composición corporal permite comprender cuál es del concepto de *nutrición.* El ordenamiento de la estructura química del organismo, la cual se halla en una constante tendencia a descomponerse, necesita de un permanente aporte de materia y energía para recomponerse. Mientras el aporte sea suficiente en cantidad y calidad para equilibrar las pérdidas, el organismo mantiene constante su estructura y sus funciones. Si hay mayor ingreso que egreso, la formación de más masa viva y su organización permite el crecimiento del individuo y su reproducción. Todos los mecanismos que aseguran estos fe-

Tabla 45-3. Composición de la masa mineral

Elemento	*Cantidad (g)*	*Sitios donde se halla en mayor cuantía*
Calcio	1.000 a 1.100	Hueso
Fósforo	580 a 600	Hueso, masa celular
Potasio	140 a 150	Masa celular
Sodio	96 a 100	Agua extracelular
Cloro	60 a 62	Agua extracelular
Magnesio	19 a 24	Hueso, agua intracelular
Hierro	4,2 a 4,5	Hematíes, músculos, sistema hematopoyético
Cinc	2,3	Masa celular
Yodo	40 mg	Músculos, tiroides

Oligoelementos (≤ 200 mg)

Boro, cobre, cromo, flúor, manganeso, molibdeno, selenio, silicio, vanadio

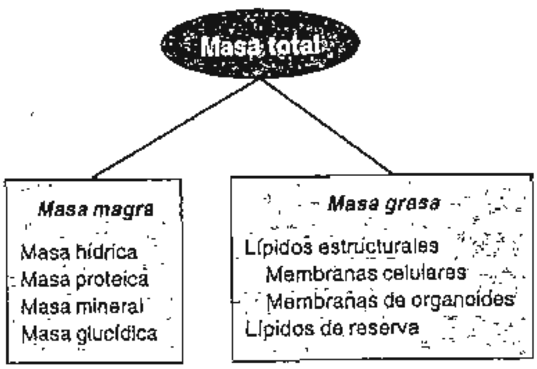


Fig. 45-2. Composición de la masa corporal (enfoque químico).

nómenos se denominan *anabólicos* y su conjunto constituye el *anabolismo*. Todo aquello que genera un balance negativo, con predominio de pérdida de sustancia, se denomina *catabólico* y la suma de estas acciones es conocida como *catabolismo*.

En los distintos momentos biológicos, ambos mecanismos pueden estar en equilibrio o puede predominar uno de ellos. Es mayor el anabolismo en el período intrauterino, en la infancia, en la adolescencia y en la mujer embarazada. En la adultez normal se detiene el crecimiento y la composición corporal se mantiene estable, pues se hallan en equilibrio el anabolismo y el catabolismo. Cuando empieza a predominar el catabolismo se inicia el envejecimiento, y cuando este disbalance pasa de cierto límite, la vida ya no es posible.

ALIMENTACION

> *"Si exceptuamos la parte espiritual e inmortal de nuestro ser y si tenemos en consideración sólo nuestro cuerpo, debe ser verdad que estamos compuestos por las mismas sustancias que nos sirven de nutrimento."*
>
> Giacomo B. Beccari (1682-1766)

> *"El hombre es lo que come."*
>
> Ludwig A. Feuerbach (1809-1872)

La finalidad de la alimentación es la de proveer al organismo de materia y energía para reponer las pérdidas obligadas de ambas y así mantener la integridad de la estructura corporal y, en algunas circunstancias, crear excedentes que permitan los períodos de crecimiento.

El ser humano se alimenta en forma continua desde la concepción hasta el nacimiento. A partir de ese momento lo hace intermitentemente, alternando períodos de ingesta y de ayuno, cubriendo los gastos durante este último período mediante el consumo de reservas. Cuando éstas disminuyen hasta cierto límite y se modifica la mezcla metabólica que se consume, surgen señales endógenas que inducen a la reposición de las reservas. Una vez que éstas se reponen, otras señales indican que ha llegado el momento de cesar de alimentarse.

Estos fenómenos innatos, instintivos e inconscientes de *hambre, sed* y *saciedad* existen en forma pura sólo durante la lactancia exclusiva. Posteriormente se van superponiendo las experiencias adquiridas, ya sea placenteras o desagradables, unidas a la alimentación. A éstas se agregan los hábitos alimentarios del grupo étnico y los tabúes religiosos, que terminan por modular conscientemente la cantidad y la calidad de los alimentos que se ingieren y los ritmos alternantes de alimentación y ayuno.

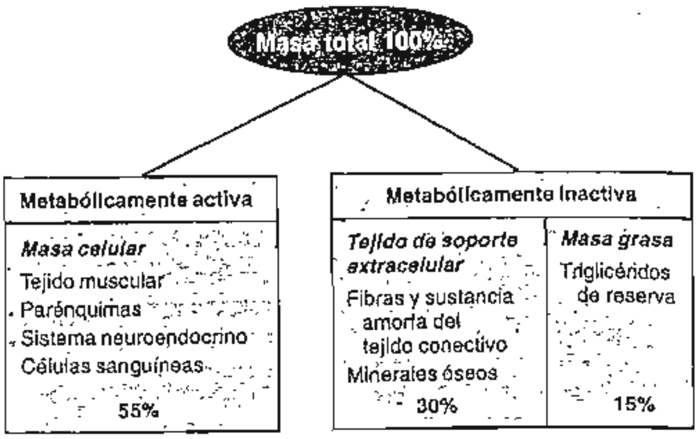


Fig. 45-3. Composición de la masa corporal (anatomía química). (Según Moore.)

Aparte de esa función primordial, la alimentación origina sensaciones placenteras cuya repetición puede ser buscada, y así se crea una selección de alimentos entre aquellos que están disponibles. Esta discriminación configura el *apetito*, que, a diferencia del hambre, no es instintivo sino aprendido. Mientras el hambre es común a todo ser humano, el apetito es distinto en cada individuo y puede llevar a consumir alimentos aun sin sentir hambre y a alterar la respuesta a las señales que promueven la saciedad (figs. 45-4 y 45-5).

Modulación del apetito

El encéfalo es el órgano integrador de las señales que inducen la conducta fágica y que modulan los mecanismos que inducen a comer o cesar la ingesta (fig. 45-5).

La necesidad de reponer energía y materia de modo discontinuo es regulada entre ciertos límites máximos y mínimos por el gasto energético. Esta regulación consta de dos ritmos. Uno que abarca períodos cortos de aproximadamente un día y guarda estrecha relación con el gasto energético dependiente del trabajo muscular, la temperatura del medio ambiente y el ingreso de energía condicionado por el volumen y la densidad calórica de lo ingerido. El otro abarca lapsos mayores y tiende a corregir las variaciones posibles del balance entre gastos e ingresos que, por diversas circunstancias, ocurren en la vida cotidiana y no han sido compensados por el corto ritmo circadiano, que por sí solo no alcanza a mantener la composición corporal y el volumen adecuado de las reservas. Este sistema dual, en condiciones fisiológicas y ambientales constantes, tiende a conservar la estructura corporal propia de cada momento biológico.

La regulación circadiana se ocupa fundamentalmente del equilibrio energético a corto plazo, mientras que el segundo sistema trata de corregir los pequeños disbalances diarios mediante sucesivas compensaciones de mayor plazo para mantener la integridad de las reservas. Si el balance diario entre lo gastado y lo ingerido está equilibrado, el segundo sistema no interviene; pero cuando el balance energético no es mantenido durante un tiempo, ya sea en más o en menos, la regulación tardía trata de compensar el

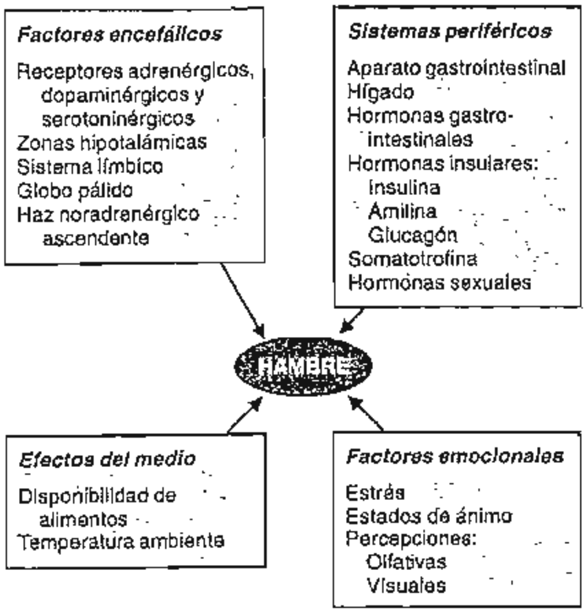

Factores encefálicos
Receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos
Zonas hipotalámicas
Sistema límbico
Globo pálido
Haz noradrenérgico ascendente
Sistemas periféricos
Aparato gastrointestinal
Hígado
Hormonas gastrointestinales
Hormonas insulares:
Insulina
Amilina
Glucagón
Somatotrofina
Hormonas sexuales
HAMBRE
Efectos del medio
Disponibilidad de alimentos
Temperatura ambiente
Factores emocionales
Estrés
Estados de ánimo
Percepciones:
Olfativas
Visuales

Fig. 45-4. Factores que influyen en la sensación de hambre.

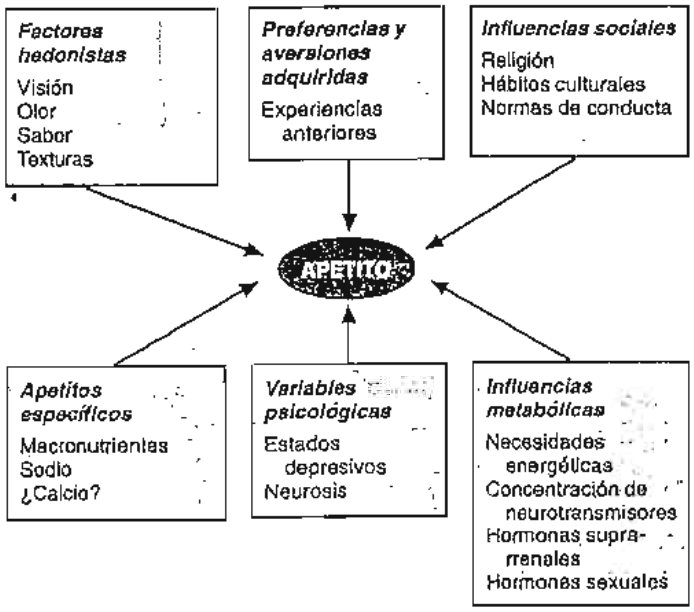

Factores hedonistas
Visión
Olor
Sabor
Texturas
Preferencias y aversiones adquiridas
Experiencias anteriores
Influencias sociales
Religión
Hábitos culturales
Normas de conducta
APETITO
Apetitos específicos
Macronutrientes
Sodio
¿Calcio?
Variables psicológicas
Estados depresivos
Neurosis
Influencias metabólicas
Necesidades energéticas
Concentración de neurotransmisores
Hormonas suprarrenales
Hormonas sexuales

Fig. 45-5. Factores que modulan el apetito.

exceso o el defecto, aunque la precisión de la regulación no siempre es absoluta.

La búsqueda, obtención, preparación e ingestión de alimentos son moduladas por múltiples factores que actúan sobre ciertas zonas encefálicas, de donde parten las órdenes de alimentarse o cesar de hacerlo. Estas zonas están ubicadas en pequeñas regiones del hipotálamo, el *septum*, el globo pálido, el hipocampo, el núcleo *accumbens* y el tegmento del mesencéfalo.

El hipotálamo (fig. 45-6) tiene un papel importante en la conducta fágica. Desde los trabajos de Anand y Brobeck en ratas, se sabe que las lesiones de la zona hipotalámica paraventricular ventromedial generan hiperfagia; por lo tanto, dicha zona constituiría un centro de saciedad. La destrucción de una zona vecina lateralizada, más alejada del tercer ventrículo, trae aparejada afagia, con cesación de la ingesta hasta llegar a la inanición, por lo que constituiría un centro fágico (fig. 45-7).

Trabajos posteriores de Gold mostraron que la lesión de las fibras que pasan por el núcleo ventromedial del hipotálamo, pero no de las fibras propias de esta estructura, produce un síndrome igual al de la lesión del núcleo ventromedial, sin que éste esté afectado. Años más tarde, Leibo-

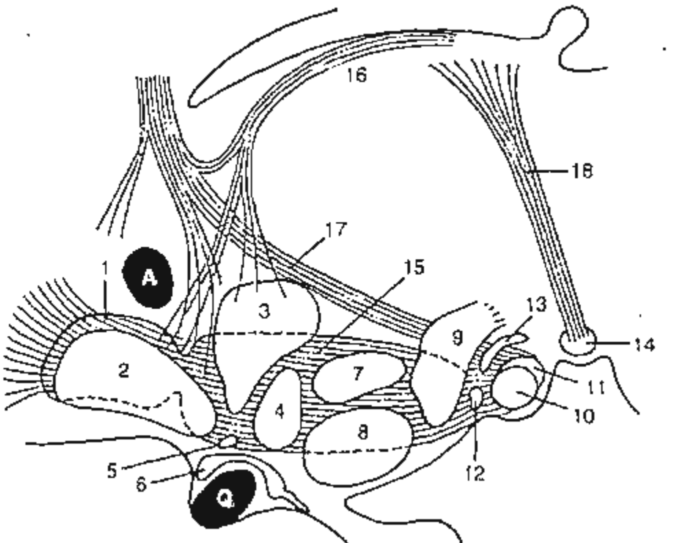

16
18
17
15
1
A
3
13
9
14
2
7
11
4
10
8
5
6
12
Q
Hipófisis

Fig. 45-6. Plano sagital de los núcleos hipotalámicos en el cerebro de mamíferos y su relación con el fórnix, la estría habenular y el fascículo retroflexo. *A*, comisura anterior; *Q*, quiasma óptico; *1*, núcleo preóptico lateral, cruzado por el haz medial del cerebro anterior; *2*, núcleo preóptico medial; *3*, núcleo paraventricular; *4*, núcleo del área hipotalámica anterior; *5*, núcleo supraquiasmático; *6*, núcleo supraóptico; *7*, núcleo hipotalámico dorsomedial; *8*, núcleo hipotalámico ventromedial; *9*, núcleo hipotalámico posterior; *10*, núcleo mamilar medial; *11*, núcleo mamilar lateral; *12*, núcleo premamilar; *13*, núcleo supramamilar; *14*, núcleo interpeduncular (donde termina el haz retroflexo); *15*, núcleo hipotalámico lateral (perforado por el haz medio cerebral anterior); *16*, estría habenular; *17*, fórnix; *18*, fascículo retroflexo de Meynert (tracto habenulopeduncular). (Según Legros, C. y col.: The Hypotalamus. Oliver & Boyd, London, 1938.)

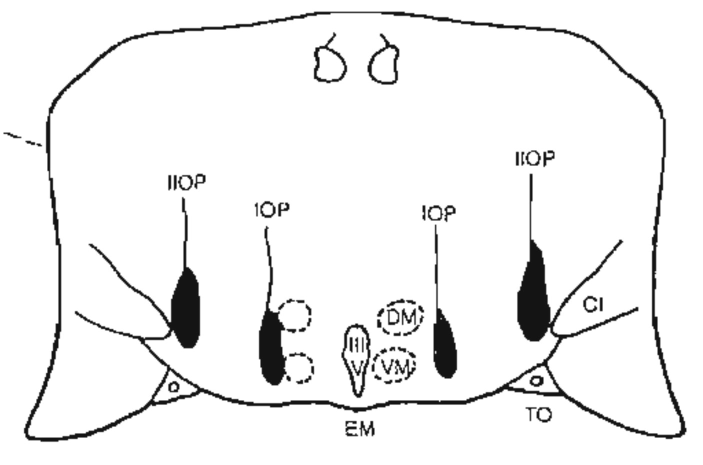

IIOP
IOP
IOP
IIOP
DM
III V
VM
CI
EM
TO

Fig. 45-7. Lesiones hipotalámicas que ocasionan hiperfagia y saciedad. Se esquematiza una sección transversal de la región tuberal del hipotálamo. *IOP*, lesión medial (produce hiperfagia); *IIOP*, lesión lateral (produce afagia); *EM*, eminencia media; *TO*, tracto óptico; *CI*, cápsula interna; *DM*, núcleo dorsomedial; *VM*, núcleo ventromedial; *III V*, tercer ventrículo. (Basada en Anand y Brobeck. Yale J. Biol. Med. 24:123, 1951.)

Tabla 45-4. Efectos de diversos receptores sobre la alimentación

Estimulación	*Acción depresora*
α-Adrenérgicos	β-Adrenérgicos
Serotoninérgicos (5-HT$_{1A}$)	Serotoninérgicos (5-HT$_{1D}$)
Dopaminérgicos D$_2$	Dopaminérgicos D$_2$ (en el hipotálamo lateral)
	Dopaminérgicos D$_1$ (si hay mucha dopamina)

witz planteó la hipótesis de que la conducta alimentaria dependía de dos mecanismos distintos. Uno, que induce a comer, se encuentra bajo control α-adrenérgico, localizado en la región ventromedial paraventricular del hipotálamo, y dependería de estímulos originados en el mesencéfalo que ascienden a través de la región periventricular del diencéfalo. El otro, antifágico, respondería a receptores dopaminérgicos y β-adrenérgicos, y se ubica en la región anterolateral del hipotálamo, que también recibe señales procedentes de áreas mesencefálicas.

Nuevas metodologías permitieron observar hiperfagia cuando aumentan los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens* en animales entrenados para obtener alimento pulsando una palanca conectada con microelectrodos en esa zona encefálica, que es una de las principales zonas de gratificación.

Actualmente se considera al hipotálamo como un centro integrador que reacciona recibiendo y organizando múltiples estímulos que llegan a través de vías neuronales o de modificaciones de las concentraciones plasmáticas de nutrientes o sus metabolitos u hormonas liberadas por los procesos digestivos y metabólicos. Todos ellos pueden actuar por sí mismos o induciendo en grupos de neuronas la formación de diversos neurotransmisores o neuropéptidos, los cuales, al unirse a receptores específicos, dan origen a las respuestas que, al interactuar entre sí, crean los impulsos para alimentarse o dejar de hacerlo.

Tabla 45-5. Neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas moduladores de la ingestión de alimentos

Estimulantes	*Inhibidores*
Acido gamma-aminobutírico (GABA)*	Amilina*
Andrógenos	Calcitonina
Endorfinas	Ceruleína
Dinorfina	Colecistocinina (CCK)
Dopamina*	Dopamina*
Estrógenos	Glucagón
Galanina	Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)
Glucocorticoides	Hormona liberadora de tirotrofina (TRH)
Hormona concentradora de melanina	Insulina* (acción central)
Insulina* (acción periférica)	Leptina
Neuropéptido Y (NPY)	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Noradrenalina	Somatostatina
Polipéptido YY (PYY)	Serotonina*
Serotonina*	

* Las sustancias marcadas con asterisco tienen una acción dual (estimulante o inhibidora) según su sitio de acción.

Se han identificado distintos receptores que modulan la conducta fágica, los cuales motivan la sensación de hambre o saciedad de acuerdo con su número y sensibilidad en un momento dado, y cuyo efecto se expresa en la alimentación (tabla 45-4).

Muchos de los neurotransmisores y neuropéptidos que modulan la ingestión de alimentos se hallan tanto en el sistema nervioso central como en el tracto gastrointestinal. Esto sugiere una correlación entre el encéfalo y el ingreso de nutrientes al intestino para condicionar la conducta fágica según las necesidades del organismo (tabla 45-5).

Algunas investigaciones señalan una posible intervención del hígado en el control alimentario. Los glucorreceptores de los hepatocitos responden al aumento de algunos metabolitos de la glucosa, como piruvato y lactato. Dichos metabolitos tienen un efecto hiperpolarizante de las membranas, y aparece hambre cuando esos aumentos indican una disminución del glucógeno hepático. Por otra parte, un incremento sustancial de lactato en el plasma produce anorexia a corto plazo. Asimismo, la inyección intraportal de fructosa, que no atraviesa la membrana hematoencefálica pero se transforma rápidamente en glucógeno en el hígado, produce una rápida cesación de la ingesta, sin un aumento significativo de la glucemia.

El mantenimiento de la provisión de energía almacenada parece ser el principal inductor de la ingestión de alimentos. Cuando hay un trabajo muscular aumentado o el cuerpo está expuesto al frío, se incrementa cuantitativamente el deseo de comer. Lo mismo sucede después de un período de privación de alimentos, en que se observa hiperfagia durante cierto tiempo. Por lo tanto, puede afirmarse que el mantenimiento del balance energético es una causa primordial del comportamiento alimentario.

También se ha investigado si alguno o los tres macronutrientes dadores de energía (glúcidos, lípidos y proteínas) tienen una acción directa en la regulación de la conducta alimentaria, o indirectamente a través de sus metabolitos, sobre los centros encefálicos. Los resultados, hasta ahora, han sido sugestivos.

La glucosa es un dador rápido de energía; en condiciones normales, es el único sustrato utilizado con este fin por el encéfalo y, desde luego, por los centros reguladores de la ingesta alimentaria. Por lo tanto, se supuso que las fluctuaciones de la glucemia podrían tener influencia en los deseos de comer o en la sensación de saciedad. Sin embargo, los estudios efectuados son en cierto sentido contradictorios. Se ha observado en ratas un descenso de la glucemia de un 7% previamente a la iniciación del acto de comer. Con el ingreso de alimentos sube la glucemia, pero por un tiempo la ingesta continúa. Por otra parte, infusiones de glucosa que elevan la glucemia en 20 a 30 mg/dl no afectan ni la cantidad de alimentos ingerida ni la frecuencia de los períodos fágicos.

No siempre la hipoglucemia induce a comer. Ya se mencionó que la infusión intravenosa de fructosa, que no cruza la barrera hematoencefálica, provoca saciedad, aun cuando persiste la hipoglucemia.

La hiperfagia producida por hipoglucemias inducidas por la inyección de insulina puede deberse más a una acción de esta última, al disminuir la aminoacidemia, la lipoacidemia y la cetonemia, todos ellos con posible influencia en los centros controladores de la conducta alimentaria.

Estos hechos han llevado a hipotetizar que no es la oferta de glucosa sino su grado de consumo por las neuronas lo que puede regular las comidas. Una utilización escasa llevaría al hambre y, por el contrario, una metabolización elevada de glucosa generaría saciedad.

Los efectos del uso hepático de la glucosa podrían producir saciedad, como se ve al infundirla en la vena porta de conejos hambreados, pero esto no sucede si el animal ha sido alimentado previamente. Esto parece indicar que la carga glucogénica hepática podría influir en los centros encefálicos por estímulos transmitidos por vía vagal, pero la desnervación hepática en diversas especies animales no modifica en ellas la cantidad ni el ritmo de las comidas.

De todo lo expuesto se desprende que la ingesta de glúcidos y su metabolismo no explican por sí mismos la regulación de la alimentación.

En cuanto a los lípidos, ninguno de sus componentes, ácidos grasos, glicerol, esfingol, triglicéridos o esteroles, ha podido demostrar un efecto directo sobre la conducta fágica. Indirectamente, las grasas estimulan la secreción de colecistocinina (CCK) en el duodeno, y, a través del nervio vago, pueden producir anorexia. El ayuno prolongado por unos días, que aumenta los cuerpos cetónicos, disminuye sustancialmente los deseos de comer.

Aunque Kennedy postuló en 1950 que las reservas grasas influían en el control de la alimentación, no se aclaró por cuál mecanismo podían hacerlo hasta el descubrimiento de la leptina, hormona secretada por el tejido adiposo que guarda relación directa con el volumen de éste y cumple con los criterios de ser proporcional a la cuantía de los triglicéridos de reserva, circular en el torrente sanguíneo, actuar en el encéfalo y tener efectos claros sobre la ingestión alimentaria y efectos metabólicos, como aumento del gasto energético y del consumo de oxígeno.

La *leptina* es un polipéptido de 146 aminoácidos. Es una molécula muy grande para cruzar la barrera hematoencefálica directamente, pero en los plexos coroideos se encuentran transportadores OB-R, de los cuales hay cinco variantes (OB-Ra, b, c, d y e). La variante OB-Rb parece ser un receptor específico y se halla en gran cantidad en el hipotálamo y en niveles menores en otras áreas encefálicas. Inyectada en el tercer ventrículo cerebral en muy pequeñas dosis (microgramos), la leptina disminuye la ingesta en forma importante, probablemente al reducir la producción de neuropéptido Y (NPY) y aumentar la de hormona liberadora de corticotrofina (CRH). También se ha demostrado que tiene efectos periféricos en el hígado, ya que induce descenso de la lipemia posprandial.

La leptina disminuye durante el ayuno, el adelgazamiento y la exposición al frío, lo cual favorece la ingesta. Aumenta con la inyección de insulina y de NPY o durante la alimentación.

Es probable que la leptina sea un marcador de la cuantía de las reservas energéticas y señale si éstas son suficientes para mantener la estructura corporal o para inducir el crecimiento. Si las mencionadas reservas son insuficientes, disminuye la leptinemia y aumenta el deseo de comer.

Al igual que los glúcidos y los lípidos, las proteínas son dadores de energía, pero no es ésta su única función. Constituyen los componentes fundamentales de los tejidos y los aminoácidos que las forman son el sustrato de muchas sustancias reguladoras del metabolismo que incluyen, entre otras funciones, la capacidad de influir, directa o indirectamente, en la regulación de la alimentación.

Desde hace más de medio siglo se sabe que hay una relación inversa entre la aminoacidemia y la conducta alimentaria. Una dieta no bien balanceada, con una provisión inadecuada de algún aminoácido esencial para el crecimiento, disminuye el apetito, que se recupera al agregarlo a la alimentación deficiente. Esto puede deberse a que es un elemento esencial para la síntesis de algún neurotransmisor necesario para el estímulo fágico. Si en una rata se repite la experiencia anterior, pero en lugar de agregar el aminoácido faltante a la alimentación se lo inyecta en la carótida en una dosis adecuada, de modo que es transportado directamente al encéfalo, el animal recupera el deseo de comer. Si la inyección del aminoácido en la misma cantidad se hace en la vena yugular, éste se distribuye en todo el organismo, llega en menor proporción al cerebro y la conducta fágica sigue siendo deficitaria.

En el ser humano, pequeñas cantidades de aminoácidos administrados media hora antes de comer disminuyen la ingesta. Así, una mezcla de 3 g de fenilalanina, 2 g de metionina, 2 g de valina y 1 g de triptófano ingerida 30 minutos antes del almuerzo por individuos obesos redujo un 22,5% la cantidad de alimento ingerido durante esa comida. Por otra parte, el triptófano por sí mismo, en dosis de 2 o 3 g con la misma metodología, disminuyó la ingesta durante la comida siguiente en personas de peso normal de ambos sexos.

Hay indicios de que regiones encefálicas fuera del hipotálamo son sensibles a las variaciones de la concentración o composición de la aminoacidemia. En ratas, la lesión del centro ventromedial tiene poco efecto sobre la depresión de la ingesta que se observa cuando se consumen dietas con concentraciones disbalanceadas de aminoácidos. Si se lesiona la corteza prepiriforme o la amígdala en estos animales, la ingesta no disminuye con dietas deficitarias o disbalanceadas, mientras que es significativamente menor en ambos casos cuando los animales consumen una dieta rica en proteínas.

Las teorías glucostáticas, lipostáticas y aminostáticas no explican por sí solas la regulación alimentaria para obtener el aporte necesario para cubrir el gasto energético, como lo demuestra el hecho de que los animales, incluido el hombre, son capaces de mantener el balance de energía consumiendo diferentes alimentos, con proporciones diversas de los tres macronutrientes y con distinta densidad calórica, siempre que ingieran suficientes proteínas y cubran sus requerimientos de otros nutrientes esenciales variando las cantidades totales de la ingesta. Por lo tanto, es presumible que la regulación de la alimentación tenga como prioridad el balance de energía y que el organismo pueda detectar las variaciones del flujo de energía y el estado de las reservas, además de evaluar la necesidad de cubrir las pérdidas de otros nutrientes. Así, puede inferirse que el sistema regulatorio de la alimentación toma en cuenta no sólo la cantidad, sino también la calidad de lo ingerido.

Apetencias específicas

En la década de 1940 se comenzaron a investigar las apetencias específicas, cuando Richter demostró que los animales de laboratorio mantenían un estado de nutrición óptimo ingiriendo distintas mezclas de alimento en cantidades variables para cubrir sus requerimientos. Estos apetitos específicos han sido comprobados para los macronutrientes, pero no se han demostrado en forma definitiva para vitaminas y minerales, con ciertas excepciones.

Regulación del consumo de macronutrientes

1) **Proteínas.** El consumo de proteínas en cantidades proporcionales al ingreso energético total ha sido demostrado en ratones, ratas y perros. Cuando en el laboratorio se ofrece a los animales dietas isocalóricas con concentraciones distintas de proteínas y glúcidos y completando los requerimientos energéticos con igual proporción de grasas, las ratas consumen siempre un 33 a 35% del valor energético como proteínas, así la dieta sea rica en proteínas y pobre en glúcidos o viceversa. Esta regulación es tan precisa como la del consumo energético.

La densidad proteica de los alimentos ofrecidos no modifica esta cifra. Si la provisión de proteínas está diluida, las ratas la compensan comiendo más de este alimento, a fin de mantener el consumo proteico constante.

En general, la cantidad de proteínas ingeridas en estos casos depende de la proporción de aminoácidos esenciales que contienen. Si la proteína ofrecida es de menor valor biológico por contener menor proporción de alguno de estos aminoácidos, el agregado del aminoácido en cuestión disminuye la cantidad absoluta de proteína consumida. Esto ha sido comprobado agregando triptófano a la caseína o lisina al gluten. En este caso se compensa la disminución del aporte calórico de las proteínas comiendo mayor cantidad de los otros macronutrientes.

También se ha observado una disociación del consumo energético y proteico. Si la necesidad calórica es mayor, ya sea por exposición al frío o aumento del trabajo, la cantidad absoluta de proteínas se mantiene constante, pero se eleva el consumo de glúcidos o lípidos para nivelar el aumento del requerimiento energético.

Por esta experiencia, se puede afirmar que los mecanismos de control del consumo proteico y energético son distintos, aunque de alguna forma interactúan entre sí.

En el hombre, cuando dispone de una provisión adecuada de alimentos, la proporción de proteínas consumida es generalmente de alrededor del 11 al 16% del valor calórico total de la dieta, aun cuando los alimentos ingeridos varíen en su tenor proteico de 5 a 95%. La carga energética necesaria para cubrir la totalidad del gasto total es provista por proporciones variables de glúcidos y de lípidos.

Estudios en mellizos univitelinos, criados en distintos ambientes familiares, mostraron que el consumo proteico era similar, mientras que en mellizos bivitelinos en las mismas condiciones no existe tal similitud. Esto parecería indicar que hay un factor genético que determina el mecanismo de control del consumo de proteínas.

En ratas, la composición de los alimentos ingeridos actúa sobre la comida siguiente. Si la primera es rica en proteínas, en la siguiente, si el animal tiene varios y distintos alimentos a su disposición, elegirá aquellos que contienen menos proteínas y más glúcidos.

2) **Glúcidos.** También parece existir una regulación del consumo de glúcidos. Si a las ratas se les ofrece durante tres semanas dos dietas distintas isocalóricas, una muy rica (75%) y otra pobre en glúcidos (25%), con la misma cantidad de proteínas, consumen, con cualquiera de ellas, un 60 a 65% del valor calórico total de lo ingerido en glúcidos, en volúmenes necesarios para cubrir el requerimiento energético. El sabor de la dieta no influye en la alimentación consumida, así esté conformada por hidratos de carbono, glucosa, sacarosa o dextrinomaltosa, que tienen distinto grado de dulzura.

La ingestión glucídica previa modifica la composición de la comida siguiente. Si a las ratas se les administra después de un ayuno una comida frugal de 6 kcal, compuesta de glúcidos exclusivamente o de una mezcla de glúcidos y proteínas, y 90 minutos después tienen acceso a dos comidas isocalóricas e isoproteicas, una con 25% y otra con 75% de glúcidos, las que comieron previamente la dieta compuesta de glúcidos solamente prefieren la comida con menos hidratos de carbono, aunque la cantidad total de glúcidos consumidos sea la misma en ambos casos.

3) **Lípidos.** Se dispone de menos estudios sobre la regulación de la ingesta de grasas, aunque algunas experiencias demuestran una selección del consumo de lípidos. Cuando las ratas son alimentadas con una dieta de 32% de proteínas y rica en glúcidos y lípidos, consumen como grasas el 60% del valor calórico de la dieta. Si, en cambio, ingieren una dieta con solamente el 10% de las calorías como proteínas, las ratas eligen con predilección una alimentación más rica en glúcidos (70%) y más pobre en grasas (20%). Este cambio en la composición alimentaria cuando la ingesta de proteínas está por debajo del requerimiento, es decir, el consumo aumentado de la proporción de glúcidos en la dieta, se debería a la acción ahorradora de proteínas de los glúcidos, que es muy superior a la de igual cantidad de energía obtenida de las grasas.

Todas estas investigaciones demostrarían que el organismo no sólo regula el aporte energético, sino que también dispone de mecanismos para controlar cuánto se come de cada macronutriente.

Regulación de la ingesta de micronutrientes

1) **Minerales.** Se ha observado que la selección de alimentos varía en algunas circunstancias y señala una depleción orgánica de algunos minerales.

Ratas adrenalectomizadas, que pierden mucho sodio, prefieren beber soluciones de cloruro de sodio y no agua y compensar así el disbalance sódico. Lo mismo sucede si el animal ha consumido durante un tiempo dietas muy pobres en sodio. Parecería que la selección de sal se debe a una variación del umbral para el sabor salado.

Un fenómeno similar se observa en ratas paratiroidectomizadas, que por no poder movilizar el calcio óseo para mantener la calcemia dentro de límites normales muestran mayor apetencia por alimentos o sustancias ricos en calcio.

En ratas normales bien alimentadas, ya sea con dietas pobres o ricas en fósforo, los animales en crecimiento consumen, en forma constante, 0,23 a 0,24% de su dieta en fósforo, mientras que las adultas lo hacen en un 0,64 a 0,69%. Hasta ahora no se ha explicado satisfactoriamente el porqué de esta regulación tan precisa del consumo de este elemento.

Experiencias similares efectuadas con otros minerales como el calcio y el cinc no mostraron la misma respuesta que para el sodio, sin poder hallar un patrón que hiciera suponer una regulación de otros nutrientes minerales.

2) **Vitaminas.** Se ha postulado un apetito específico para la tiamina. Ratas sometidas a una dieta deficiente en este nutriente, puestas frente a dos comidas, la habitual y otra rica en tiamina, aprenden a elegir la segunda. Pero se ha

cuestionado la explicación de que la selección de la dieta rica en tiamina se deba al estado de carencia. Parece que las ratas carentes de tiamina manifiestan una predilección por alimentos nuevos. Si en lugar de su dieta habitual pobre en vitamina B_1 se les ofrece elegir entre dos dietas nuevas, una carente y otra rica en tiamina, el animal no muestra preferencia por ninguna de ellas. Aparentemente, la dieta deficitaria es rechazada frente a una nueva debido a un recuerdo del animal de los efectos perniciosos de la dieta habitual y la mejoría que siente al comer otros alimentos.

La regulación de la conducta alimentaria por los macronutrientes está bien definida. En cambio, en el caso de los micronutrientes todavía no es posible arribar a una conclusión definitiva. Salvo para el sodio, se ha puesto en duda que existan apetitos específicos para micronutrientes, cualquiera que sea la carencia de alguno de ellos, ya que sólo se demuestran en algunas condiciones experimentales.

Mecanismos cerebrales que modulan la ingesta alimentaria

Para que la situación metabólica intervenga en la conducta fágica, debe ser informada al cerebro que tiene a su cargo la coordinación de las acciones necesarias para modular la ingestión de alimentos.

Los centros ventromediales y laterales del hipotálamo actúan como coordinadores de las diversas señales que le llegan de diversas regiones del encéfalo, sensibles a los cambios que se suceden en el medio interno, dependientes del ingreso de nutrientes.

Todavía no se conoce con exactitud cómo recibe y ordena el cerebro las señales que emanan del metabolismo de los alimentos. Estas señales pueden ser preabsortivas o posabsortivas, pero arriban al encéfalo a través del neumogástrico o por vía hemática, e informan de las fluctuaciones en la concentración de nutrientes, metabolitos y hormonas derivadas del acto alimentario.

Señales preabsortivas. Podrían ser factores ambientales o producto de la ingesta y digestión de los alimentos.

1) *Temperatura ambiente.* La exposición al frío estimula la ingesta, aunque la baja temperatura se sienta por un breve período. En cambio, el calor disminuye los deseos de comer.

2) *Ejercicio físico.* La alimentación varía según la intensidad y duración del trabajo muscular. En el período de reposo desciende el consumo de alimentos. En personas moderadamente activas, el trabajo muscular sostenido aumenta la ingestión calórica. En cambio, ante un ejercicio intenso y prolongado que llega al agotamiento se observa anorexia, sobre todo inmediatamente después de finalizarlo (fig. 45-8).

3) *Preferencias o aversiones por ciertos alimentos y preparaciones.* Estas derivan de experiencias anteriores del aroma, el sabor y la presentación de las comidas. Los sabores dulces favorecen la aceptación de las comidas y los amargos la disminuyen. Los olores suaves inducen a comer y los acres y nauseabundos deprimen el apetito. Los colores también influyen. Un plato con componentes de un solo color disminuye la ingesta y otro de colores variados la estimula.

4) *Señales generadas durante la ingestión y digestión de los alimentos.* Con la digestión los alimentos se disocian en glucosa, aminoácidos y monoglicéridos, que tienen la capacidad de enviar informaciones al cerebro a través de la vía vagal, ya que existen en el aparato gastrointestinal receptores para la glucosa y los aminoácidos. Por otra parte, las grasas, los aminoácidos y la glucosa provocan la secreción de hormonas gastrointestinales, diez de las cuales actúan moderando la ingesta alimentaria, como la bombesina, la colecistocinina, la gastrina, el glucagón, la insulina, la neurotensina, el polipéptido pancreático, la secretina, la somatostatina y la sustancia P (véase cap. 19).

Señales posabsortivas. Después de absorbidos, los nutrientes que ingresan por la vena porta al hígado proveen al encéfalo de información a través del nervio vago. Un ejemplo claro lo da el hecho de que el aporte de glucosa o fructosa al hígado y la síntesis de glucógeno influyen en la ingesta alimentaria.

Las fluctuaciones de la concentración de nutrientes en el plasma sanguíneo se reflejan en las cantidades que llegan al cerebro. Estas son variables por la acción selectiva que realiza el sistema de transportadores de la barrera hematoencefálica, lo que permite monitorear el medio interno. Asimismo, modifican la disponibilidad de las sustancias que las neuronas tienen a su alcance y que están en concentración distinta de la plasmática, ya que se incorporan por diversos mecanismos. La glucosa y los aminoácidos tienen receptores específicos. La glucosa modifica el aporte energético neuronal, mientras que la provisión de aminoácidos facilita la formación de neurotransmisores; en ambos casos puede alterarse la actividad de varios sistemas de neuronas. Por ende, la conducta fágica es regulada para mantener la homeostasis nutricional del organismo.

El conocimiento de la orden cerebral para empezar a comer o cesar de hacerlo es de fundamental importancia. Actualmente se acepta que ambas acciones comienzan por señales específicas, en contra de la teoría más antigua de que el centro hipotalámico lateral tenía una actividad constante, impulsando a comer, y que la regulación alimentaria estaba a cargo del centro hipotalámico central, que inhibía ese impulso fágico.

La multiplicidad de factores que estimulan el acto de comer y el dejar de hacerlo sugiere que existe una redundancia y que todos ellos intervienen en un momento dado en forma sucesiva, y que posiblemente no tienen una acción independiente, sino que son componentes de un sistema complejo, todavía no completamente dilucidado.

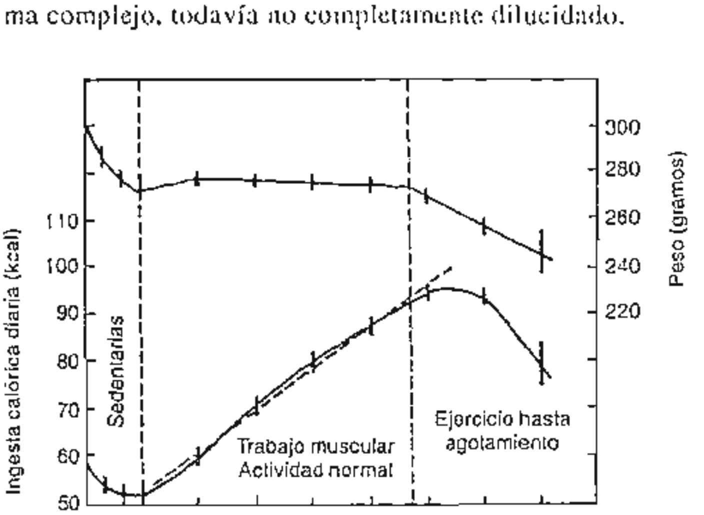


Fig. 45-8. Peso e ingesta calórica voluntaria en función del ejercicio en ratas normales. (Según Mayer, J.: The physiological basis of obesity and leanness. Nutr. Abst. Rev. 25:597-781, 1955.)

El hipotálamo desempeña un papel coordinador. No sólo regula el balance energético sino también la selección de los macronutrientes. Como ya se señaló, la lesión del centro ventromedial hipotalámico provoca hiperfagia, pero si se ofrece al animal operado acceso ilimitado a fuentes separadas de glúcidos, lípidos y proteínas, la hiperfagia es predominante para los glúcidos.

Resumiendo, para que las modificaciones metabólicas influyan en las sensaciones de hambre, apetito y saciedad, deben ser detectadas por el sistema nervioso central. La cantidad de sustancias ya reconocidas como inductoras de búsqueda y consumo de alimentos o del cese de comer demuestra la complejidad de los mecanismos que regulan la conducta alimentaria. El concepto simplista de los centros hipotalámicos ventromediales y laterales no explica totalmente la conducta fágica. Hoy día se los puede considerar centros integrativos de estímulos que actúan en distintas zonas del encéfalo. Las señales que el cerebro recibe pueden producirse antes o después de ingerir alimentos, y le llegan ya sea por vía neuronal o hemática, originadas por productos de la digestión, glucosa, aminoácidos, ácidos grasos, etc., o por hormonas liberadas en el aparato digestivo o por otros órganos y sistemas.

Evidentemente, tantos factores que intervienen en una misma función tienen una relación todavía no bien comprendida. Es poco probable que todos actúen simultáneamente, y se ha sugerido que uno de ellos iniciaría una cascada con intervención sucesiva de los otros.

La alimentación no puede considerarse el resultado exclusivo de la interacción de las sensaciones básicas de hambre y saciedad, que dependen de los centros hipotalámicos ventromediales y laterales, conectados entre sí y con otras zonas encefálicas. Intervienen en la conducta alimentaria otros factores que están indirectamente ligados sólo con la composición corporal o con las necesidades energéticas o materiales propiamente dichas. La intervención de los centros vinculados con las sensaciones placenteras no puede desecharse. Estos centros se hallan próximos al centro hipotalámico ventromedial y su estímulo está relacionado con el apetito, que por definición no es la sensación molesta y hasta dolorosa que es el hambre. El tono dopaminérgico aumentado en el núcleo *accumbens* está ligado con estas sensaciones. Además, las β-endorfinas se cuentan entre los factores que estimulan la conducta alimentaria.

Por otra parte, también elementos psicológicos contribuyen a modular la conducta fágica. El estado depresivo producido por un déficit serotoninérgico leve induce la ingestión de alimentos dulces, ricos en glúcidos, que, aparte de ser gratificantes, llevan a un aumento del tono serotoninérgico en el núcleo hipotalámico ventromedial a través de una sucesión de acontecimientos que comienza por la hiperglucemia que genera la secreción aumentada de insulina. La hiperinsulinemia, al favorecer la síntesis proteica y oponerse a la proteólisis, disminuye la aminoacidemia, en mayor grado de los aminoácidos neutros grandes, como la fenilalanina, la tirosina y los aminoácidos ramificados, que del triptófano; se invierte así la relación triptófano/aminoácidos neutros a favor del primero, lo que permite un mayor transporte de éste a través de la barrera hematoencefálica porque dispone de más transportadores, dada la disminución de los aminoácidos neutros que compiten por ellos con el triptófano. Una vez en el cerebro, el triptófano, por acción de la enzima triptófano-hidroxilasa, se transforma en 5-hidroxitriptófano, que luego se descarboxila y deviene en serotonina, que en el centro hipotalámico lateral produce saciedad y, posteriormente, una preferencia por los alimentos proteicos, lo cual invierte el proceso.

Las depresiones intensas producen anorexia y ocasionan pérdida de peso con un círculo vicioso en que disminuyen los factores estimulantes de la alimentación y predominan los factores antifágicos.

Los antidepresivos tricíclicos, el litio y otros fármacos antidepresivos tienen una acción estimulante α_2-adrenérgica que induce a comer y a elevar la ingesta de alimentos dulces, con ganancia de peso junto a la mejoría del estado tímico.

Los múltiples y diversos factores que intervienen en la decisión de ingerir alimentos están esquematizados en las figuras 45-4 y 45-5. La etapa siguiente está expresada en la selección y consumo de alimentos, que constituye el período prandial o fágico de la alimentación.

Período prandial de la alimentación

El hombre es un ser omnívoro capaz de vivir y proliferar con distintas variedades y combinaciones de alimentos cualesquiera que sean éstos.

Una alimentación adecuada es aquella que permite una expresión máxima del potencial genético y debe:

1) Mantener la estructura corporal.

2) Permitir la función adecuada de todos los órganos y sistemas.

3) Brindar la máxima capacidad defensiva frente a las agresiones ambientales de cualquier naturaleza.

4) Facilitar un crecimiento y desarrollo óptimos.

5) Asegurar la capacidad reproductiva, facilitar el embarazo, el desarrollo de un hijo normal y la lactancia.

6) Asegurar la capacidad para las actividades físicas e intelectuales.

7) Producir una sensación de bienestar que impulse a la actividad.

Las condiciones que debe reunir una alimentación correcta fueron codificadas por Escudero en lo que se conocen como leyes de la alimentación:

Primera ley	La alimentación debe ser suficiente para cubrir el gasto energético del organismo y mantener el equilibrio de su balance.
Segunda ley	El régimen alimentario debe ofrecer al organismo, que es una unidad indivisible, todas las sustancias que lo integran en cantidad necesaria.
Tercera ley	La cantidad de los nutrientes que integran la alimentación debe guardar una relación proporcional entre éstos para facilitar la absorción.
Cuarta ley	La finalidad de la alimentación está supeditada a su adecuación al organismo, al individuo y al medio ambiente.

La adecuación significa tomar en cuenta la actividad física, los usos y costumbres alimentarios del individuo y su situación socioeconómica.

Estas leyes suponen que se tiene conocimiento del gasto energético de cada individuo y de las pérdidas de los componentes de sus estructuras en un lapso determinado, para poder ofrecer en cantidad y calidad los nutrientes que se necesita reponer y para cubrir el gasto energético diario. Asimismo, debería saberse con precisión la composición energética de los alimentos de que se dispone.

Tabla 45-6. Recomendaciones nutricionales para la República Argentina, 8° Congreso Argentino de Nutrición* (actualizadas en 1983)

	Edad	*Peso*	*Talla*	*Energía*		*Proteínas*	B_1	B_2	*Niacina*	B_{12}	*Acido fólico*	*C*	*A*		*D*		*Calcio*	*Hierro*
		(kg)	*(cm)*	*(kcal)*	*(MJ)*	*(g)*	*(mg)*	*(mg)*	*(mg)*	*(µg)*	*(µg)*	*(mg)*	*(µg)*	*(UI)*	*(µg)*	*(UI)*	*(g)*	*(mg)*
Infantes	Menos de 3 m	4,5	55	750	3,14	2,40/kg	0,2	0,3	4,0	0,3	60	20	300	1.000	10	400	0,5	7-9
(meses)	3-5 m	6,5	63	750	3,14	2,00/kg	0,3	0,4	5,0	0,3	100	20	300	1.000	10	400	0,5	7-9
	6-8 m	8,2	68	900	3,77	2,00/kg	0,4	0,5	6,0	0,3	100	20	300	1.000	10	400	0,5	7-9
	9-11 m	9,9	73	1.050	4,40	2,00/kg	0,5	0,6	7,0	0,3	100	20	300	1.000	10	400	0,5	7-9
Niños y	1 año	11	81	1.150	4,82	19	0,5	0,7	8,0	0,9	100	20	250	830	10	400	0,5	12
niñas	2 años	14	92	1.400	5,87	23	0,6	0,8	9,0	0,9	100	20	250	830	10	400	0,75	12
	3 años	15	100	1.500	6,28	23	0,6	0,9	10,0	0,9	100	20	250	830	10	400	0,75	12
	4-6	20	114	1.850	7,75	27	0,7	1,0	12,0	1,5	100	20	300	1.000	10	400	1,00	12
	6-8	24	122	1.950	8,17	29	0,8	1,2	13,0	1,5	100	20	350	1.150	2,5	100	1,00	12
	8-10	31	129	2.300	9,63	35	1,0	1,4	15,0	2,0	100	20	450	1.500	2,5	100	1,00	12
Varones	10-12	38	142	2.700	11,31	41	1,1	1,6	18,0	2,0	100	30	575	1.920	2,5	100	1,00	15
	12-14	46	152	2.800	11,73	47	1,2	1,7	19,0	2,0	200	40	700	2.330	2,5	100	1,00	15
	14-18	55	161	2.800	11,73	47	1,2	1,7	19,0	2,0	200	40	725	2.420	2,5	100	1,00	15
	18-22	69	172	3.200	13,41	52	1,3	1,9	21,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,7	10
	22-35	69	172	3.200	13,41	52	1,3	1,9	21,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,7	10
	35-40	69	170	2.900	12,15	52	1,2	1,8	20,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,7	10
	40-50	69	170	2.600	10,89	52	1,1	1,6	18,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,7	10
	50-60	69	168	2.400	10,06	52	1,0	1,5	17,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,7	10
	60-70 o más	69	168	2.400	10,06	52	1,0	1,5	17,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,7	10
Mujeres	10-12	39	143	2.450	10,26	40	1,0	1,5	16,0	2,0	100	30	575	1.920	2,5	100	1,00	10
	12-14	48	151	2.500	10,47	44	1,0	1,5	17,0	2,0	200	40	700	2.330	2,5	100	1,00	10
	14-16	50	155	2.400	10,06	40	1,0	1,5	16,0	2,0	200	40	725	2.420	2,5	100	1,00	16-18
	16-18	53	157	2.300	9,63	40	1,0	1,4	14,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	1,00	16-18
	18-22	57	160	2.300	9,63	40	1,0	1,4	14,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,6	16-18
	22-35	57	160	2.300	9,63	40	1,0	1,4	14,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,6	16-18
	35-40	57	157	2.100	8,79	40	0,9	1,3	14,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,6	16-18
	40-50	57	157	1.850	7,75	40	0,8	1,2	13,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,6	16-18
	50-60	57	154	1.800	7,54	40	0,8	1,2	12,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,6	10
	60-70 o más	57	154	1.800	7,54	40	0,8	1,2	12,0	2,0	200	40	750	2.500	2,5	100	0,6	10
Embarazo (2° y 3er trimestre)				+400	+1,67	+12	+0,2	+0,3	+3,0	+1,0	+200	+10	+300	+1.000	+7,5	+300	+0,9	+4
Lactación (hasta 6 meses)				+600	+2,51	+20	+0,2	+0,6	+4,0	+0,5	+100	+10	+450	+1.500	+7,5	+300	+1,4	+4

* Comité ad hoc: Dres. J. A. Landa, R. D. Salinas, S. Senderey y C. A. González.

Tabla 45-7. Recomendaciones alimentarias del Comité de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (revisión de 1989)[1]

	Edad	*Peso*[2]	*Talla*[2]	*Proteínas*	*Vitaminas liposolubles*				*Vitaminas hidrosolubles*							*Minerales*						
	(años)	*(kg)*	*(cm)*	*(g)*	*A*	*D*	*E*	*K*	*C*	*Tiamina*	*Riboflavina*	*Niacina*	*B₆*	*Folato*	*B₁₂*	*Calcio*	*Fósforo*	*Magnesio*	*Hierro*	*Cinc*	*Yodo*	*Selenio*
					(μg)[3]	*(μg)*[4]	*(mg)*[5]	*(μg)*	*(mg)*	*(mg)*	*(mg)*	*(mg)*[6]	*(mg)*	*(μg)*	*(μg)*	*(mg)*	*(mg)*	*(mg)*	*(mg)*	*(μg)*	*(μg)*	*(μg)*
Lactantes	0,0-0,5	6	60	13	375	7,5	3	5	30	0,3	0,4	5	0,3	25	0,3	400	300	40	6	5	40	10
	0,5-1,0	9	71	14	375	10	4	10	35	0,4	0,5	6	0,6	35	0,5	600	500	60	10	5	50	15
Niños	1-3	13	90	16	400	10	6	15	40	0,7	0,8	9	1,0	50	0,7	800	800	80	10	10	70	20
	4-6	20	112	24	500	10	7	20	45	0,9	1,1	12	1,1	75	1,0	800	800	120	10	10	90	20
	7-10	28	132	28	700	10	7	30	45	1,0	1,2	13	1,4	100	1,4	800	800	170	10	10	120	30
Varones	11-14	45	157	45	1.000	10	10	45	50	1,3	1,5	17	1,7	150	2,0	1.200	1.200	270	12	15	150	40
	15-18	66	176	59	1.000	10	10	65	60	1,5	1,8	20	2,0	200	2,0	1.200	1.200	400	12	15	150	50
	19-24	72	177	58	1.000	10	10	70	60	1,5	1,7	19	2,0	200	2,0	1.200	1.200	350	10	15	150	70
	25-50	79	176	63	1.000	5	10	80	60	1,5	1,7	19	2,0	200	2,0	800	800	350	10	15	150	70
	51-	77	173	63	1.000	5	10	80	60	1,2	1,4	15	2,0	200	2,0	800	800	350	10	15	150	70
Mujeres	11-14	46	157	46	800	10	8	45	50	1,1	1,3	15	1,4	150	2,0	1.200	1.200	280	15	12	150	45
	15-18	55	163	44	800	10	8	55	60	1,1	1,3	15	1,5	180	2,0	1.200	1.200	300	15	12	150	50
	19-24	58	164	46	800	10	8	60	60	1,1	1,3	15	1,6	180	2,0	1.200	1.200	280	15	12	150	55
	25-50	63	163	50	800	5	8	65	60	1,1	1,3	15	1,6	180	2,0	800	800	280	15	12	150	55
	51-	65	160	50	800	5	8	65	60	1,0	1,2	13	1,6	180	2,0	800	800	280	10	12	150	55
Embarazo				60	800	10	10	65	70	1,5	1,6	17	2,2	400	2,2	1.200	1.200	320	30	15	175	65
Lactancia																						
1^er^ semestre				65	1.300	10	12	65	95	1,6	1,8	20	2,1	280	2,6	1.200	1.200	355	15	19	200	75
2° semestre				62	1.200	10	11	65	90	1,6	1,7	20	2,1	260	2,6	1.200	1.200	340	15	16	200	75

---

[1] Las recomendaciones, expresadas como promedio de ingesta diaria a lo largo del tiempo, son propuestas para cubrir variaciones individuales en la mayoría de la población normal que vive en los Estados Unidos de Norteamérica con las tensiones ambientales usuales. Las dietas deben basarse en una variedad de alimentos comunes a fin de proveer otros nutrientes cuyos requerimientos en el ser humano no han sido aún bien definidos.

[2] Los pesos y tallas de los adultos de referencia son las medianas reales para la población de los Estados Unidos de Norteamérica, de la edad consignada, como han sido propuestas en el estudio NHANES II. Las medianas de los pesos y tallas de la población menor de 19 años son tomadas de Hamill, P.V.V. y col.: Crecimiento físico. Centro Nacional para Percentilos Estadísticos de Salud. Am. J. Clin. Nutr. 32:607, 1979. El uso de estos valores no implica que los índices peso:talla sean los ideales.

[3] Equivalentes del retinol: 1 equivalente de retinol = 1 μg de retinol = 6 μg de β-caroteno.

[4] Como colecalciferol: 10 μg de colecalciferol = 400 UI de vitamina D.

[5] Equivalentes de α-tocoferol: 1 mg de α-tocoferol = 1 equivalente de α-tocoferol.

[6] Un equivalente de niacina es igual a 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano de la dieta.

Este conocimiento es imperfecto ya que, por razones genéticas, salvo en los mellizos univitelinos, los requerimientos varían de una persona a otra lo mismo que las circunstancias ambientales a que está expuesto el individuo. Por lo tanto, en la práctica se toman valores que pueden ser apropiados dentro de ciertos límites y que abarcan a la mayoría de la población de personas sanas de diversos grupos etarios, separadas por sexo. Estos valores son los llamados *requerimientos* y son calculados a partir de observaciones empíricas, estudios epidemiológicos y ciertos casos experimentales. Los requerimientos sufren frecuentes correcciones de acuerdo con los nuevos conocimientos que se van adquiriendo.

Requerimientos nutricionales. Con fines sanitarios y en concordancia con estudios epidemiológicos de distintos grupos humanos, se tiende a recomendar el consumo de nutrientes que puedan cubrir con cierto exceso los requerimientos de una población para asegurar una alimentación correcta y adecuada en cualquier circunstancia. Grupos de expertos estudian los problemas vinculados con este tema y publican periódicamente tablas numéricas con las cantidades de energía y de nutrientes aconsejadas para conservar la salud. Estas tablas son modificadas frecuentemente para adecuarlas a los nuevos conocimientos adquiridos, y sus indicaciones reciben el nombre de *recomendaciones* (tablas 45-6 y 45-7). Sirven de orientación para una política alimentaria, y en los casos individuales deben ser corregidas de acuerdo con los resultados que se obtienen con su aplicación.

El consumo energético ha podido ser estudiado en distintas circunstancias con métodos directos (cámara calorífera) e indirectos (cámaras de calorimetría indirecta o método de agua doblemente marcada). El gasto está constituido por varios componentes: a) índice metabólico en reposo; b) efecto térmico de los alimentos; c) efecto térmico del trabajo físico, y d) termogénesis adaptativa.

De la energía gastada en un día, el 60 al 70% del total corresponde al *índice metabólico en reposo,* que representa la energía utilizada para el mantenimiento de las funciones orgánicas normales más un componente empleado en la activación del sistema simpático. Es equivalente al metabolismo basal. Se mide en un individuo que se encuentra en ayunas desde 12 a 18 horas antes, acostado en un ambiente confortable y sin desarrollar ninguna actividad física o psíquica. Las diferencias observadas por las variables del tamaño, la edad y el sexo casi desaparecen si el índice metabólico en reposo se correlaciona con la masa magra del sujeto en estudio; existe un factor familiar que puede hacer variar hasta en un 11% el índice metabólico en reposo a igual masa magra.

Tabla 45-8. Gasto energético de diversas actividades (determinado por el consumo de oxígeno)

Actividad	*Gasto energético* (kcal/kg/hora)
Dormir	0,9
Estar sentado quieto	1,2
Leer en voz alta	1,5
Coser a mano o con máquina eléctrica	1,5
Escribir a mano (trabajo de oficina)	1,5
Estar de pie	1,7
Manejar un automóvil	2,1
Planchar ropa (de pie)	2,2
Mecanografía rápida	2,2
Tocar el violoncelo	2,5
Tocar el piano	2,6
Caminar (4,8 km/h)	3,3
Ir en bicicleta (15 km/h)	3,8
Caminar (6,4 km/h)	4,9
Patinar	4,9
Nadar crol (3,2 km/h)	9,8

Valores calculados después de adicionar 1 kcal/kg/h como gasto energético de reposo y un 10% por efecto térmico de los alimentos. (Adaptada de Taylor, McLeod y Rose: Foundations of Nutrition, 5th ed. Macmillan, New York, 1956.)

Del total del gasto de energía correspondiente al índice metabólico en reposo, un 40% es consumido por el encéfalo y el hígado, un 25% por los músculos y un 3 a 5% por el tejido adiposo. El resto es empleado por las bombas y transportadores que mantienen las diferencias de pH y de concentraciones iónicas en los distintos compartimientos del organismo. La actividad del sistema simpático tiene una influencia importante sobre el gasto energético de reposo, ya que existe una relación entre éste y el índice de recambio de noradrenalina.

El *costo energético del trabajo* ha sido determinado para distintas actividades físicas sobre la base del promedio de mediciones en gran número de personas sanas (tablas 45-8 y 45-9). Sirve como valor de referencia indicativo para cal-

Tabla 45-9. Gasto energético de distintas actividades

Tipo de trabajo			
Liviano (2,5 a 4,9 kcal/min)	*Mediano* (5 a 7,3 kcal/min)	*Pesado* (7,4 a 14,6 kcal/min)	*Muy pesado* (más de 14,6 kcal/min)
Trabajo de oficina	Cavar zanjas	Minero	Leñador con hacha
Labores domésticas	Trabajo agrícola no mecanizado	Jugar al fútbol	Nadar crol (*crawl*)
Pintar paredes	Marcha militar (5 km/h con equipo)		Carrera a campo traviesa
Albañilería	Ciclismo (16 km/h)		Montañismo
Trabajo agrícola (mecanizado)	Jugar tenis (no profesional)		
Conducir camiones			
Calistenia			
Jugar golf			

Tomada de E

Tabla 45-10. Método práctico para determinar el valor calórico total de la alimentación en función de la actividad por kilogramo de peso teórico en 24 horas

	Se caracteriza por	*Ejemplos*	*Calorías por kg de peso teórico*
Sin actividad			
Basal	No desplegar ningún tipo de actividad consciente	Persona durmiendo o inconsciente	20-25
Reposo	Pasar la mayor parte del día acostado o sentado, leyendo o hablando normalmente. Ingiere alimentos. Higiene personal	Persona en cama pero despierta. Se levanta para comer y para higiene personal solamente	25-30
Con actividad			
Liviana	Realizar poca actividad muscular. En ambiente cubierto, templado y estando la mayor parte del tiempo de trabajo sentado	Oficinista, empleado, funcionario, escribiente, sastre, relojero, costurera, dibujante, etc.	30-35
Mediana	Realizar una actividad un tanto mayor, en ambiente templado, que puede o no ser cubierto, desplazándose en su lugar de trabajo	Maestro, gran parte de los profesionales (médico, farmacéutico, arquitecto), quehaceres domésticos, cocineros, electricistas, etc.	35-40
Intensa	Desarrollar una actividad física importante, generalmente al aire libre	Albañiles, peones de obra, vendedores ambulantes, etc.	40-50
Muy intensa	Efectuar una actividad muscular de mucha envergadura, trabajando a la intemperie o en ambientes de temperaturas extremas	Leñador, peones de campo, estibadores, foguistas, soldado en maniobras, etc.	

Advertencia: Este método se utiliza con fines prácticos, con el objeto de determinar el valor calórico (necesidades energéticas) de una dieta inicial, a partir del cual se harán las correcciones correspondientes de acuerdo con los resultados obtenidos. Hay que tomar también en consideración las variaciones individuales propias del metabolismo de cada persona. Tener presente que los datos son estimativos. El requerimiento definitivo lo da la evolución individual. Si se mantiene el peso aconsejable se continuará con el mismo valor calórico; si se pierde peso se aconseja aumentar 5 calorías por kg de peso teórico/día, y si se gana peso, disminuirlas. (Burlando, G. y Mazzei, M. L.: Nutrición. El Ateneo, 1992.)

cular con aproximación suficiente, clínicamente valiosa, el valor energético de un plan alimentario de un individuo, ya sea sano o enfermo (tabla 45-10).

El *efecto térmico de los alimentos* se traduce por un aumento por encima del gasto energético en reposo que se presenta algunas horas después de comer. Se debe a la energía consumida en la digestión, transporte, metabolismo y depósito de los nutrientes en las reservas, originados por la alimentación.

De los tres macronutrientes, las proteínas alimentarias producen el mayor gasto energético. Este se debe a la degradación y la síntesis proteica y equivale a un 24% de la energía que aportan las proteínas de la dieta. Los glúcidos aumentan de un 5 a un 7% el gasto metabólico de reposo, y las grasas, un 3%.

El efecto de los alimentos es muy variable entre individuos y aun en la misma persona de un día a otro.

El componente variable más importante del gasto energético diario total depende del grado de actividad muscular desarrollado durante ese lapso. Una actividad moderada puede representar de un 20 a un 30% del gasto total. Un ejercicio intenso puede ser motivo de un aumento diez veces superior al gasto energético durante el reposo.

La *termogénesis adaptativa* es la fracción de energía que se pierde como calor sin ser utilizada en las actividades de órganos y sistemas del organismo. Depende de factores dependientes del medio, como la temperatura ambiental, la alimentación y el estrés psíquico. Puede llegar a representar del 10 al 15% del gasto total. En la rata, la exposición al frío por períodos prolongados genera un gasto de energía sin temblor, con aumento de la producción de calor por el tejido adiposo pardo a consecuencia de un estímulo simpático sobre la oxidación reversible en las mitocondrias de ese tejido, que desacopla la fosforilación oxidativa necesaria para el pasaje de adenosina-difosfato a adenosina-trifosfato. Esto requiere, además de noradrenalina, insulina y hormona tiroidea. Es difícil extrapolar esta experiencia al ser humano adulto, en el que ya se ha atrofiado casi todo el tejido adiposo pardo del feto, pero la exposición prolongada al frío produce una hiperplasia de los restos de ese tejido.

La reducción de la ingesta alimentaria durante períodos prolongados se acompaña de una caída del índice metabólico de reposo mayor de la que correspondería a la merma que sufre la masa magra. Se debe a la disminución de la secreción de insulina y de la actividad de la enzima 5-monodesyodasa, que transforma la tiroxina en su forma activa, la triyodotironina. La administración de esta última no revierte la situación si no se provee simultáneamente de una alimentación suficiente. La comida sola tarda un tiempo mayor en restaurar el índice metabólico de reposo.

Un exceso de ingreso de energía sobre el gasto también demuestra la existencia de la termogénesis adaptativa. En experimentos de obesidad provocada por una alimentación excesiva en seres humanos se observó que los individuos delgados necesitan el doble de calorías que los obesos para sintetizar igual cantidad de triglicéridos de reserva con el consiguiente aumento de peso. Estas personas recuperan rápidamente su peso anterior cuando vuelven a su dieta normal.

Cubrir el gasto energético es la primera prioridad del organismo, y que obtiene de los macronutrientes, glúcidos. lípidos y proteínas ingeridos en distintas proporciones.

Hoy se acepta que la proporción más apta que debe tener la alimentación para permitir el máximo desarrollo del potencial genético de un individuo normal y mantener un estado de salud adecuado en las condiciones de vida actuales es de 15 a 16% de proteínas. 29 a 35% de lípidos y 50 a 59% de glúcidos. Pero según las condiciones ecológicas y los alimentos disponibles, estas proporciones pueden variar, siempre que se cumpla con los requerimientos energéticos, proteicos, minerales y vitamínicos.

Métodos para establecer los requerimientos energéticos individuales. Para determinar la alimentación que cubra el gasto energético total de un individuo durante un día se utilizan varios métodos que son sólo aproximativos, pero que están muy cerca de la realidad. Algunos de los que se emplean en la práctica son:

1) El cálculo resultante de multiplicar los kilogramos de peso deseables (PD) por la suma del gasto metabólico en reposo y la actividad desarrollada habitualmente:

Gasto energético = kg PD × Indice (véase tabla 45-10)

2) El método de Escudero, por el cual el gasto energético total (GET) se obtiene multiplicando el gasto metabólico en reposo (GMR), deducido de la superficie corporal por tablas estandarizadas, por el peso deseable (PD) y dividiendo el resultado por el peso actual (en el momento de la determinación):

$$\text{GET} = \frac{\text{GMR} \times \text{PD}}{\text{PA}}$$

3) La ecuación de Harris-Benedict, que determina con mayor precisión el gasto energético diario. Toma como parámetros los años de edad, los kilogramos de peso y la talla en centímetros, multiplicado cada uno por un índice preestablecido. A estas operaciones se les suma un valor convencional distinto según el sexo.

Gasto energético de un día:

Varones =

$$= 66{,}473 + (13{,}752 \times \text{kg PD}) + (5{,}003 \times \text{cm}) + (6{,}755 \times \text{años})$$

Mujeres =

$$= 65{,}096 + (9{,}563 \times \text{kg PD}) + (1{,}85 \times \text{cm}) + (4{,}676 \times \text{años})$$

Valor energético de los alimentos. La energía química provista por los alimentos es la única que puede ser utilizada por el organismo. Una excepción la constituye la síntesis de la vitamina D como consecuencia de la exposición de la piel a la luz ultravioleta.

Los glúcidos y las proteínas proveen 4 kcal por gramo. Los lípidos, 9 kcal/g. Estas cifras, llamadas índices de Atwater, son empleadas por su simplicidad y su utilidad en la práctica. En realidad, en la cámara calorífera la energía de las diversas moléculas glucídicas va de 3,9 a 4,2; la de los lípidos es de 9,3, y la de las proteínas, de 5,2 kcal/g. Esta última diferencia con el índice de Atwater se debe a que el producto final de las proteínas es la urea, que todavía tiene energía en la unión de los átomos que la constituyen. Por el contrario, los glúcidos y los lípidos ceden prácticamente toda la energía química que poseen, porque se descomponen en dióxido de carbono y agua como términos finales de su metabolismo.

Cualquiera que sea la fuente de energía, el organismo la aprovecha igualmente. Por esto, el ser humano puede nutrirse adecuadamente con mezclas diversas de alimentos, siempre que la provisión calórica sea suficiente.

Valor nutricional de los macronutrientes. ***Glúcidos.*** Los glúcidos son la fuente de alimentos de que disponemos en mayor abundancia y asimismo son los más baratos. Basta que una alimentación cubra un 5% de su valor calórico total con ellos para que no surjan signos ni síntomas de carencia. Además son indispensables porque intervienen en la estructura de las glicoproteínas y los glicolípidos, que cumplen distintas funciones estructurales y fisiológicas.

Proteínas. Las proteínas son los nutrientes más importantes después del oxígeno. Son necesarias para reponer la pérdida proteica obligada. Su destino fundamental es proveer de suficientes aminoácidos para la síntesis de proteínas, pero también dan origen a hormonas y neurotransmisores.

Los requerimientos proteicos no han podido ser fijados con precisión, ya que el hombre puede adaptarse a distintas cantidades de proteínas ingeridas y mantener con muy pocos cambios el balance nitrogenado con escasa variación del contenido proteico del organismo. Además, la retención de nitrógeno es dependiente de modificaciones no muy grandes del aporte energético.

El último dictamen de la Organización Mundial de la Salud, publicado en 1985, fija como límite inferior el aporte de 0,6 g de una proteína de alta calidad por kilogramo de peso deseable por día para un adulto, y como margen de seguridad agrega 15 g más. Las recomendaciones alimentarias norteamericanas del mismo año aconsejan como mínimo de 0,8 g por kilogramo de peso deseable. Para niños y jóvenes en crecimiento, estas cifras se incrementan en un 50%, y en los lactantes se duplican. Ultimamente se prefiere para un adulto 1 g/kg de peso deseable.

El destino de las proteínas de los alimentos ingeridos es el de proveer los veinte aminoácidos que constituyen las proteínas corporales, así como algunos que no forman parte de las proteínas de los tejidos, como la taurina y la citrulina, pero que desempeñan importantes funciones fisiológicas.

Una vez absorbidos, la mayoría de los aminoácidos viajan por vía portal al hígado, pero parte queda dentro de los enterocitos, donde son utilizados *in situ* para el recambio de las proteínas celulares (que lo hacen a una tasa de 136% por día), la síntesis de las proteínas vertidas en la luz intestinal y el crecimiento de los enterocitos que se pierden diariamente. Parte de los aminoácidos absorbidos desde la luz intestinal son utilizados para el recambio celular. Esto explica la atrofia de la mucosa intestinal que se observa en pacientes sometidos a alimentación parenteral completa por tiempo prolongado.

El aminoácido que más se metaboliza en el enterocito es la glutamina, y los productos liberados por el mencionado metabolismo aparecen en la sangre portal como amoníaco, citrulina, prolina y alanina.

La concentración relativa de aminoácidos circulantes en la vena porta es similar a la provista por las proteínas ingeridas, salvo un aumento del tenor de alanina y una disminución de los aspartatos, glutamatos y glutamina. Si la dieta es muy hiperproteica, la proporción de glutamina y glutamatos aumenta en la sangre portal, quizá porque se superó la capacidad de los enterocitos para metabolizarlos.

Los aminoácidos que llegan al hígado son en su mayor parte metabolizados durante su pasaje intrahepático; así, por las venas suprahepáticas emerge sólo un 25% del tenor existente en la sangre portal y una cantidad menor como proteínas plasmáticas. No todos los aminoácidos son extraídos en la misma cantidad, pero ésta depende en general de la proporción de las proteínas alimentarias, pues aumenta paralelamente con la riqueza proteica de la dieta. La aminoacidemia venosa periférica es mucho menor que la de la sangre portal y presenta más aminoácidos ramificados, ya que éstos no son retenidos en la misma proporción que los otros por el hígado.

El hígado desempeña un papel primordial en la aminoacidemia de la circulación general. De los aminoácidos indispensables, sólo la leucina, la isoleucina y la valina sufren menos retención y catabolización intrahepática y son metabolizados por los tejidos extrahepáticos que contienen enzimas específicas para su degradación. Cuando se ingiere una comida rica en proteínas, parte importante de los aminoácidos que llegan en exceso se destinan a la síntesis proteica, a la formación de urea y de glúcidos o cuerpos cetónicos, según la vía que sigan para oxidarse.

La metabolización intrahepática de los aminoácidos guarda relación con la cuantía de los aminoácidos que llegan al hígado; así, su degradación es más rápida cuanto más elevada es la concentración de aminoácidos en el medio, lo cual regula su pasaje a la circulación general. Este mecanismo mantiene con muy poca variación la aminoacidemia, aun después de comidas ricas en proteínas.

Aparte de esta regulación rápida, existe otra más lenta para asegurar la estabilidad cuantitativa intracelular. Cuando hay poco ingreso de aminoácidos en las células, las enzimas que los degradan son relativamente escasas, pero ante un aporte mayor de aminoácidos las enzimas específicas que los metabolizan aumentan su síntesis en cuestión de horas o días y su actividad se prolonga mientras dure el estímulo.

Una respuesta cuantitativa de las enzimas oxidantes de los aminoácidos puede generar adaptación a una alimentación hiperproteica y mantener la concentración aminoacídica esencial en límites normales. Son una excepción los aminoácidos ramificados, cuya concentración plasmática aumenta progresivamente a medida que lo hace el consumo de proteínas y persiste elevada después que se haya producido la adaptación a una dieta hiperproteica.

El catabolismo de las cadenas carbonadas de los aminoácidos se acompaña de la liberación de los radicales amino, que deben ser eliminados rápidamente para evitar concentraciones tóxicas de amoníaco, proveniente también del amonio y de la alanina originados en los enterocitos del intestino delgado y de la desaminación del glutamato por la glutamato-deshidrogenasa. Los hepatocitos cercanos a los capilares portales sintetizan urea y los que están alrededor de los capilares que dan origen a las venas suprahepáticas sintetizan glutamina combinando al amoníaco con ácido glutámico por acción de la glutamina-sintetasa. La sucesión de ambas reacciones, que actúan en serie a lo largo de los sinusoides hepáticos, asegura que no existan acúmulos excesivos de amoníaco durante el catabolismo aminoacídico.

La mayor parte de los aminoácidos se destinan a la síntesis de proteínas, la cual comprende una etapa de iniciación y otra siguiente de elongación (véase cap. 43). Ambas requieren gasto de energía. Durante los períodos de falta de aporte de proteínas, la lisis de las proteínas celulares mantiene el *pool* aminoacídico.

La degradación de las proteínas de vida corta parece no tener control fisiológico y se realiza fuera de los lisosomas. La de las proteínas de recambio lento se produce primordialmente en los lisosomas. El ingreso de estas proteínas en los lisosomas entraña dos procesos: macrofagia y microfagia. La primera es inducida por una privación del aporte aminoacídico o por la acción de la insulina en los hepatocitos, en los que también intervienen el glucagón, los agonistas β y el AMP cíclico, lo que no ocurre en los miocitos. La microautofagia es menos intensa y el proceso de captación lisosómica no tiene control como en la macroautofagia.

Un grupo de aminoácidos ejercen un control inhibitorio de la macroautofagia. Se incluyen en él la glutamina, la leucina, la prolina, la fenilalanina, la tirosina y el triptófano. Este efecto inhibidor se manifiesta cuando la concentración de cada uno de ellos es de la mitad a cuatro veces la normal. También la alanina y la insulina tienen este efecto inhibitorio, pero sólo en concentraciones normales. Por otra parte, el glucagón se opone a estos procesos inhibitorios cuando la aminoacidemia es la mitad de la normal, y este efecto antagónico llega al máximo si la concentración de aminoácidos es normal.

En cada tejido y para cada proteína hay una distinta velocidad de recambio. En el músculo priva la velocidad de síntesis, mientras que en el hepatocito la velocidad de degradación proteica parece ser el punto de control más importante.

Las concentraciones plasmáticas posprandiales de aminoácidos reflejan el aporte proteico de la comida ingerida. Después del período absortivo la concentración es estable y con características propias de cada especie. Los procesos de síntesis y de degradación contribuyen primordialmente a esta constancia, aunque intervienen también la velocidad de vaciado gástrico de la comida y la reabsorción de los aminoácidos en el riñón. En el ser humano, la concentración total de aminoácidos varía de 2 a 4 mmol/litro.

La pérdida urinaria de aminoácidos es muy pequeña. Suponiendo una filtración glomerular de 120 ml/min, la cantidad filtrada que pasa por los túbulos renales sería de más de 400 mmol/día y sólo cerca del 1% de esa cantidad se excreta, valor exiguo si se lo compara con el producto de la digestión de 100 g de proteínas que pueden ingerirse en una alimentación normal diariamente.

El tenor de la aminoacidemia tiene importancia para el ingreso a los diversos tejidos, ya que existen pocos transportadores específicos para los aminoácidos. Sin embargo, el perfil de los aminoácidos plasmáticos es importante para su llegada al encéfalo, ya que para cruzar la barrera hematoencefálica dependen de distintos transportadores según sean neutros, ácidos o básicos. Las concentraciones normales en el plasma son inferiores o iguales al K_m de los transportadores de la barrera. La concentración plasmática de cada aminoácido, así como la relación relativa de cada uno de ellos, determina su unión con el transportador, que es compartido por los grandes aminoácidos neutros, y por lo tanto determina la cantidad de cada uno que pasa al encéfalo y produce en éste la síntesis de neurotransmisores en condiciones fisiológicas normales. La regulación de los aminoácidos plasmáticos asegura cierto grado de estabilidad en la llegada aminoacídida a los tejidos y al sistema nervioso central. Si el perfil aminoacidémico plasmático se altera, se producirá un cambio en el apetito con disminución de la ingesta voluntaria y mermarán los efectos de ese desequilibrio.

La actividad metabólica de los distintos tejidos no encefálicos influye en la cantidad de aminoácidos presentes en el plasma. En el período posabsortivo hay una liberación neta desde el músculo al plasma; en el riñón son el sustrato para la gluconeogénesis y la producción de amonio; en el hígado son utilizados para la gluconeogénesis y la formación de urea, y en el intestino sirven como fuente de energía.

La contribución de los músculos a la aminoacidemia no refleja su concentración en ellos como constituyentes de las proteínas musculares. La alanina y la glutamina, que conforman dos tercios de los aminoácidos que salen del músculo al plasma, están dentro de aquél en una proporción mucho menor, por lo que se deduce que representan el producto de una síntesis *de novo* en el tejido muscular.

El destino de los aminoácidos plasmáticos es, en su mayor parte, la síntesis proteica, ya que las proteínas corporales están en constante estado de descomposición y resíntesis. Aun durante el ayuno hay formación de proteínas, y asimismo existe proteólisis durante un balance proteico positivo. La constancia de la masa proteica en una persona adulta es la consecuencia de los procesos simultáneos de descomposición y resíntesis de las proteínas corporales.

Para que estos procesos se mantengan, tienen constantemente a su disposición un *pool* aminoacídico de 2 g de nitrógeno (13,5 g de aminoácidos libres) en el agua extracelular y otro tanto dentro del plasma celular. Este *pool* proviene indistintamente de los productos de la degradación proteica endógena y de los aminoácidos provistos por la alimentación.

De los 20 aminoácidos que conforman las proteínas corporales y de otros que, como la taurina y la carnitina, intervienen como tales en los mecanismos metabólicos, 9 no pueden ser sintetizados por las células del organismo. Los demás pueden formarse a partir de fuentes no específicas, pero en general provienen de los aminoácidos no esenciales de las proteínas ingeridas (tabla 45-11).

El concepto de aminoácidos indispensables, que por lo tanto deben ser componentes esenciales de la dieta, es puramente nutricional. Una vez ingeridos, se producen interacciones metabólicas entre los aminoácidos esenciales y no esenciales y estos últimos son imprescindibles para gran número de reacciones metabólicas. Como ejemplos, se puede constatar que la alanina es un transportador importante, no tóxico, del amoníaco liberado durante la desaminación de los aminoácidos en los tejidos periféricos, al que conduce hasta el hígado para su transformación en urea; la serina es imprescindible para el metabolismo de la metionina; y la glutamina es esencial para mantener el equilibrio ácido-base en el riñón y, junto con el ácido glutámico, es una importante fuente de energía del enterocito. Esto demuestra la importancia fisiológica de los aminoácidos no esenciales que, junto con los esenciales, deben ser componentes fundamentales de una alimentación adecuada (tabla 45-12).

Tabla 45-11. Aminoácidos indispensables y no indispensables en la alimentación

Indispensables	*No indispensables*
Fenilalanina	Acido aspártico-Asparagina
Isoleucina	Acido glutámico-Glutamina
Leucina	Alanina
Lisina	Arginina**
Metionina	Cistina
Treonina	Cisteína
Triptófano	Prolina
Valina	Hidroxiprolina
Histidina*	Serina
Tirosina	

* La histidina no se sintetiza suficientemente para un crecimiento normal en la primera infancia y en ciertas circunstancias en la vida adulta.

** La arginina puede ser formada insuficientemente en los infantes.

(Tomada de Salter, J. M.: Protein metabolism. En Duncan, G. G. (ed.): Diseases of Metabolism, 1964.)

Tabla 45-12. Requerimientos mínimos y óptimos de los aminoácidos indispensables en adultos

Aminoácido	*Mínimo* (g/día)	*Optimo* (g/día)
L-Fenilalanina*	1,1	2,2
L-Isoleucina	0,7	1,1
L-Leucina	1,1	2,2
L-Lisina	0,8	1,6
D,L-Metionina**	1,1	2,2
L-Treonina	0,5	1,0
L-Triptófano	0,25	0,5
L-Valina	0,8	1,6

* La tirosina puede reemplazar hasta en un 70% a la fenilalanina.

** La cistina puede reemplazar hasta en un 80% a la metionina.

(Tomada de Salter, J. M.: Protein metabolism. En Duncan, G. G. (ed.): Diseases of Metabolism, 1964.)

Para que la síntesis de proteínas pueda realizarse, todos los aminoácidos que las constituyen deben estar presentes simultáneamente en proporción a la cantidad menor del aminoácido indispensable disponible. Por ello este aminoácido es llamado "limitante".

La disponibilidad de aminoácidos que aportan las proteínas alimentarias depende de la digestibilidad de éstas, aparte de su composición aminoacídica. Según esto último, las proteínas del huevo, la leche y las carnes son de valor biológico mayor que las de origen vegetal; a las del huevo se les asigna un valor 100, siguiéndoles en orden correlativo las de la leche y de la carne, con valores de 96 y 80, respectivamente.

El valor biológico de las proteínas de los cereales varía entre 64 y 73, y el de las leguminosas, entre 44,6 y 72,8, comparadas con las del huevo. Esto se debe a que son relativamente pobres en algún aminoácido esencial. Sin embargo, la combinación de dos o más proteínas vegetales mejora mucho el valor biológico de las proteínas de la mezcla, porque la escasez de un aminoácido en un componente se compensa con la existencia de un excedente relativo en el otro. Esto sucede con la mezcla de cereales con leguminosas, o de papas con porotos y maíz.

Lípidos. Los lípidos provistos por los alimentos, cualquiera que sea su origen, son triglicéridos en su mayor parte, aunque también se ingieren fosfolípidos, esteroles y las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Tabla 45-13. Pautas para una alimentación recomendable

1) Comer lo necesario para obtener y mantener el peso corporal dentro de los límites convenientes
2) Consumir la mayor variedad posible de alimentos
3) Ingerir abundante agua durante el día
4) Obtener la energía necesaria primordialmente de glúcidos completos (almidón, dextrinas), y en menor grado de lípidos, preferentemente aceites de semillas (girasol, maíz, pepitas de uva, soja) o de frutos (oliva, palta)
5) Consumir alimentos proteicos de fácil digestión y ricos en aminoácidos indispensables, o en su defecto ingerir combinaciones de alimentos que los contengan individualmente en cantidades menores
6) Comer preferentemente alimentos naturales, para asegurar una provisión suficiente de vitaminas y minerales
7) Evitar el consumo excesivo de sal, azúcar y grasas de origen animal
8) En lo posible emplear alimentos ricos en fibra vegetal indigerible
9) Consumir poco o nada de alcohol. Si no se pudiera suprimir, por formar parte de hábitos sociales, limitar su ingestión a 30 g por día
10) Preferir formas simples de preparación, con moderado empleo de condimentos

Algunos ácidos grasos revisten importancia como aporte alimentario, ya que son necesarios para la correcta composición de las biomembranas y son precursores de prostaglandinas y leucotrienos. Como no son sintetizados por los organismos animales, éstos dependen para obtenerlos de su ingestión con los alimentos, ya sea directamente de los vegetales o indirectamente de los animales que se alimentan de vegetales o que comen a los herbívoros. Estos ácidos grasos son considerados esenciales (AGE) y se caracterizan por tener una doble ligadura entre los carbonos 9 y 10 de su cadena, en posición *cis*. Algunos pueden poseer además otras dobles ligaduras, que también deben tener esta configuración espacial para cumplir con sus funciones biológicas. Los más importantes son los ácidos linoleico, linolénico, araquidónico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico.

Los triglicéridos alimentarios son, junto con los glúcidos, la fuente más importante de energía ya que proveen 9 kcal/g. Son además mejoradores del sabor de otros alimentos. Su digestión es más lenta y poseen mayor índice de saciedad que los glúcidos. En el duodeno, estimulan la síntesis de colecistocinina, que induce la contracción de la vesícula biliar y por vía vagal influye en los centros hipotalámicos que rigen la sensación de saciedad. También son la única fuente de ácidos grasos esenciales.

Los AGE son necesarios para el normal funcionamiento de todos los tejidos. Su aporte insuficiente produce disminución del crecimiento, piel escamosa y mayor pérdida de agua a través de ésta por alteración de su permeabilidad. También se observan trastornos renales (hematuria, necrosis papilar), edema de las mitocondrias hepáticas con disminución de la síntesis de ATP, mayor fragilidad capilar y eritrocítica, disminución de la contractilidad del miocardio y aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Una alimentación adecuada debe proveer entre un 30 y 35% del valor calórico total bajo la forma de lípidos, de los cuales la tercera parte deberán ser ácidos grasos poliinsaturados.

El consumo elevado y prolongado de ácido linoleico es el único que parece inocuo. Un exceso de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo de ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, produce prolongación del tiempo de sangría e hipersensibilidad a las catecolaminas en el hombre. Además ocasionan una serie de trastornos hepáticos y cardíacos en diversas especies animales (ratas, conejos, visones, caballos y cerdos).

Aparte de los triglicéridos, los lípidos de la alimentación habitual incluyen las vitaminas liposolubles A, D, E y K, fosfolípidos, esfingolípidos y algunos esteroles y ceras. Una dieta promedio contiene unos 150 g de triglicéridos, 4 a 6 g de fosfolípidos y 400 a 600 g de colesterol. Todavía no ha sido valorada la cantidad imprescindible de ácidos grasos esenciales para evitar carencias, pero se ha sugerido que una cucharada de postre (10 ml) de aceite de girasol o de maíz cubre los requerimientos diarios de un adulto sano.

Fibra vegetal indigerible. Otro elemento importante de la alimentación humana lo constituye la fibra vegetal indigerible, formada por sustancias que no son digeridas por las enzimas digestivas de los mamíferos. No provee nutrientes, pero es considerada esencial para una alimentación adecuada por sus efectos sobre la absorción de principios nutritivos, la flora intestinal y por ser un regulador importante de la evacuación de las heces.

Las sustancias consideradas como fibras son en su mayoría polisacáridos como la celulosa y los β-glicanos. La celulosa está formada por polímeros de β-glucosa con enlaces β-1,3 y β-1,4; las hemicelulosas pertenecen a un grupo heterógeno de polisacáridos constituidos por xilosa, galactosa y/o manosa; las pectinas están conformadas por polímeros de ácido galacturónico con cadenas laterales de arabinosa y galactosa con distinto grado de metoxilación, y las gomas están formadas por galactomananos. También se incluye entre las fibras a la lignina, que no está formada por glúcidos sino que se halla compuesta por polifenoles. Todas ellas se consumen al ingerir alimentos vegetales y muchas de sus acciones fisiológicas se deben a su capacidad de retener agua y formar soluciones viscosas, de unirse fácilmente a las sales biliares y de actuar como intercambiadores catiónicos.

Las propiedades de la fibra vegetal indigerible de enlentecer el vaciamiento gástrico y de interferir en la actividad de las enzimas pancreáticas que intervienen en la digestión de los glúcidos, lípidos y proteínas explican que reduzca la velocidad de absorción de los nutrientes sin afectar la absorción total de éstos. Además influye sobre la liberación de hormonas gastrointestinales y regula la velocidad de renovación de los enterocitos.

Se ha observado que la fibra vegetal indigerible reduce la hiperglucemia posprandial y la colesterolemia.

Aparte de sus efectos a nivel del intestino delgado, influye sobre la función del colon, reduciendo el tiempo de tránsito de su contenido, aumentando el contenido acuoso de las heces, el peso de éstas y la frecuencia de las evacuaciones. La microflora del ciego y del colon ascendente fermenta la fibra vegetal que tiene a su alcance y forma ácidos grasos de cadena corta, que son utilizados como fuente de energía por las células del epitelio del colon, aunque todavía no se sabe bien cuál es la disponibilidad de estos ácidos grasos ni se posee un conocimiento acabado de las consecuencias metabólicas de su formación.

El aporte óptimo de fibra vegetal indigerible en la alimentación humana todavía no está debidamente aclarado. Dado que se ingiere como componente de los vegetales, es difícil separar sus efectos reales de los de las vitaminas y minerales proporcionados por los vegetales. Lo único que es indudable es su acción facilitadora de la función evacuadora del colon, y en este contexto cumple una importante función nutricional que es la excreción.

Funciones de los alimentos

Se considera que los alimentos cumplen dos tipos de funciones. Unas son específicas y otras paraespecíficas.

Las funciones *específicas* son:

1) *Plástica.* Proveen los nutrientes necesarios para la formación y conservación de las estructuras propias y específicas del organismo.

2) *Energética.* Aportan la energía química contenida en sus componentes para convertirla en energía mecánica, calórica, de activación enzimática, etc. Esta función se cumple por medio de la oxidación de glúcidos, lípidos y proteínas.

3) *Reguladora.* Proporcionan sustancias (vitaminas y minerales) que permiten las acciones enzimáticas y hormonales que rigen el metabolismo.

Las funciones *paraespecíficas* son:

1) Producir saciedad.
2) Estimular las funciones del aparato digestivo.
3) Originar sensaciones placenteras físicas y psíquicas.
4) Facilitar y asegurar la inmunidad.

Se considera que una ingesta es normal cuando cumple con las cuatro leyes de la alimentación ya mencionadas, es decir:

1) Obtiene y mantiene el balance energético.

2) Proporciona todos los elementos que integran el organismo en cantidades suficientes.

3) Los nutrientes que la constituyen guardan entre sí una proporción que permite su máxima absorción intestinal.

4) Es adecuada al individuo, su momento biológico y su situación economicosocial.

Se han enunciado diversas formas prácticas de obtener una alimentación adecuada. En el X Congreso Argentino de Nutrición, en 1989, se aprobaron las pautas para una alimentación recomendable que se reproducen en la tabla 45-13.

BIBLIOGRAFIA

Anand, B. K. and Brobeck, J. R.: Hypotalamic control of food intake. Yale J. Biol. Med. 24:123-140, 1951.

Anderson, G. H.: Metabolic regulation of food intake. In Shils, M. E. and Young, V. R. (eds.): Modern Nutrition in Health and Disease, 7th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, pp. 557-569.

Anderson, G. J. and Connor, W. E.: On the demonstration of ω3 essencial fatty acids deficiency in humans. Am. J. Clin. Nutr. 49:585-587, 1989.

Ashley, D. J. M. and Anderson, G. H.: Correlation between the plasma tryptophan to neutral aminoacids ratio and protein intake of the self selective weanling rat. J. Nutr. 105:1412-1421, 1975.

Baile, C. A.; Zinn, W. M. et al.: Effect of lactate and other metabolites on food intake of monkeys. Am. J. Physiol. 219:1606-1616, 1970.

Bingham, S.: Definition and intakes of dietary fiber. Am. J. Clin. Nutr. 45:1226-1231, 1987.

Brocěk, J.: Human Body Composition. Pergamon Press, Oxford, 1965.

Burkitt, D. P. and Trowell, H.: Refined Carbohydrate Food and Disease. Academic Press, New York. 1975.

Castenguy y Stern: Hambre y apetito. En: Conocimientos Actuales sobre Nutrición. Publicación Científica Nº 532, Organización Panamericana de la Salud, 1991, pp. 16-27.

Davidson, S.; Passmore, R. and Brock, J. F.: Human Nutrition and Dietetics. Churchill Livingston, Edinburgh/London, 1973.

Forbes, G. B.: Body composition: influence of nutrition in disease, growth and age. In Shils, M. E. and Young, V. R. (eds.): Modern Nutrition in Health and Disease, 7th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, pp. 533-556.

Forbes, G. B.: Composición del organismo. En: Conocimientos Actuales Sobre Nutrición. Publicación Científica Nº 532, Organización Panamericana de Salud e ILSI, Washington, 1991, pp. 8-15.

Gold, R. M.: Hypothalamic obesity. The myth of the ventromedial nucleus. Science 182:488-490, 1973.

Grosman, S. P.: Neurological aspects. Extrahypothalamic factors in the regulation of food intake. Adv. Psychosom. Med. 7:49-72, 1972.

Harper, A. E. and Peters, J. C.: Protein intake, brain aminoacids and serotonin concentration and protein self-selection. J. Nutr. 119: 677-689, 1989.

Hernández, L. and Hoebel, B. G.: Feeding and hypothalamic stimulation increase dopamine turn-over in the accumbens. Physiol. Behav. 44:599-606, 1988.

Jackson, A. A.: Aminoacids essencial and non-essencial? Lancet 1:1034-1037, 1983.

Jenkins, D. J. A.: Action of dietary fiber in lowering fasting serum cholesterol and reducing post prandial glycemia: Gastrointestinal mechanism. In Carlson, L. A. (ed.): International Conference of Atherosclerosis. Raven Press, New York, 1978, pp. 173-182.

Kennedy, G. C.: The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc. R. Soc. Biol. London 140:578-592, 1950.

Labanca, R. y Montero, J. C.: Patogenia de la obesidad. En Montero, J. C. (dir.): Obesidad en el Adulto. D. y P., Buenos Aires, 1997, pp. 87-118.

Laidlaw, S. A. and Kopple, J. D.: Newer concepts of the indispensable aminoacids. Am. J. Clin. Nutr. 46:593-605, 1987.

Leibowitz, S.: Brain catecholaminergic mechanism in control of hunger. In Novin, D. and Wyrwika, W. (eds.): Hunger. Basic Mechanism and Clinical Implications. Raven Press, New York, 1976, pp. 1-18.

Leung, P. M. B. and Rogers, Q. R.: Importance of the prepyriform cortex in food intake response to aminoacids. Am. J. Physiol. 221:929-935, 1971.

Levine, A. S.; Morley, J. et al.: Opioids and consummatory behavior. Brain Res. Bull. 14:663-672, 1985.

Matson, S. C.; Wiater, M. P. and Weigle, D. S.: Leptin and regulation of body adiposity. Diabetes Rev. 4:488-508, 1996.

Mayer, J.: Glucostatic mechanisms of regulation of food intake. N. Engl. J. Med. 249:13-16, 1953.

Mead, J. F.: The essential fatty acids. Past, present and future. Prog. Lipid Res. 20:1-6, 1988.

Mellinkoff, S. M.; Frankland, D. et al.: Relation between serum aminoacids concentration and fluctuation of appetite. J. Appl. Physiol. 8:535-538, 1956.

Morley, J.; Levine, S. A. et al.: Peptides as central regulators of feeding. Brain Res. Bull. 15:511-519, 1985.

Mortimer, G. E.; Posso, A. R. and Lardeux, B. R.: Mechanism and regulation of protein degradation in liver. Diabetes Metab. Rev. 5:49-70, 1989.

Nachman, M.: Taste preference for sodium salts by adrenalectomized rats. J. Comp. Physiol. 55:1124-1129, 1962.

Necesidades de Energía y de Proteínas. Reunión Consultiva Conjunta FAO/OMS/ONU de Expertos. Serie de Informes Técnicos de la OMS Nº 724, Ginebra, 1985.

Neuringer, N.; Anderson, G. J. and Connor, W. E.: The essentiality

46

Fisiología del páncreas endocrino

Juan José Gagliardino

www.el12cirujano.blogspot.com

El páncreas es una glándula mixta compuesta por una porción exocrina, los ácinos, que producen enzimas digestivas, y otra endocrina, los islotes de Langerhans, que sintetizan y liberan varias hormonas.

En el embrión humano el páncreas se forma entre la cuarta y la séptima semana de gestación a partir de la unión de un brote dorsal y otro ventral del intestino primitivo. El brote ventral forma la parte inferior de la cabeza del páncreas, mientras que el resto de este órgano se origina a partir del brote dorsal.

Inicialmente está constituido por un sistema de túbulos y ácinos, cuya pared está formada por células epiteliales polarizadas. En etapas tempranas existe un estadio de células protodiferenciadas, que proliferan y comienzan a diferenciarse en las primeras células endocrinas, no polarizadas, distribuidas en acúmulos. Estos grupos celulares, rodeados por membrana basal, "escapan" del epitelio polarizado y son invadidos por capilares sanguíneos, y representan los primeros islotes de Langerhans. Esta evolución implica un origen común de las células exocrinas y endocrinas, concepto importante para comprender los procesos de regeneración y neoformación insular observados en el adulto en determinadas situaciones normales o patológicas.

Mientras que en el páncreas fetal el componente endocrino puede representar hasta un 10% de la masa total, en el adulto esa proporción se reduce a un 1%.

En los embriones de rata, las primeras células endocrinas detectadas son las A, secretoras de glucagón; más tarde aparecen las células B, secretoras de insulina; luego las células D, responsables de la producción de somatostatina, y finalmente las células PP, secretoras de polipéptido pancreático.

Aunque la insulina se encuentra al principio en las células protodiferenciadas, sólo alcanza concentraciones suficientes para ejercer su actividad biológica al final del período de gestación. La concentración de glucagón aumenta rápida y tempranamente y luego desciende y se estabiliza. La gran cantidad de glucagón detectada sugiere que esta hormona desarrolla alguna función metabólica importante en el desarrollo general del embrión.

Las células de los islotes son capaces de duplicarse y aumentar la masa de tejido endocrino, pero en el adulto se observa muy escasa actividad mitótica, de modo que la mayor parte de la población celular endocrina persiste durante toda la vida. El crecimiento del páncreas endocrino presenta, a lo largo de la vida extrauterina, una relación cambiante con respecto al crecimiento corporal: hasta los dos años lo supera; entre los tres y doce años es inferior, y alcanza un equilibrio después de los trece años. Esta relación explicaría la baja incidencia de diabetes antes de los dos años de edad y, por el contrario, su alto porcentaje entre los tres y los doce años.

Estructura y ultraestructura del islote pancreático. Los islotes de Langerhans son pequeñas masas de células, muy vascularizadas, distribuidas por toda la porción exocrina del páncreas.

En el ser humano y en animales de laboratorio se observan varios tipos celulares con una distribución particular y en diferentes proporciones (figs. 46-1 y 46-2):

1) ***Células B o β.*** Segregan insulina. Son las más numerosas (60%) y ocupan preferentemente la parte central del islote. Con el microscopio electrónico se ven en su interior gránulos de secreción de tamaño variable, que contienen una porción densa constituida por un complejo de insulina-cinc, separada de la membrana granular por un amplio halo claro.

2) ***Células A o α.*** Segregan glucagón. Representan un 25% de la población celular del islote y se distribuyen en su periferia o rodeando los capilares que penetran en él. El microscopio electrónico revela gránulos de secreción densos, redondeados, con un estrecho halo claro por debajo de la membrana envolvente adosada al contenido granular.

3) ***Células D o δ.*** Segregan somatostatina y representan un 10% de las células insulares, aunque en el recién nacido son 20 veces más numerosas que en el adulto. Se distribu-

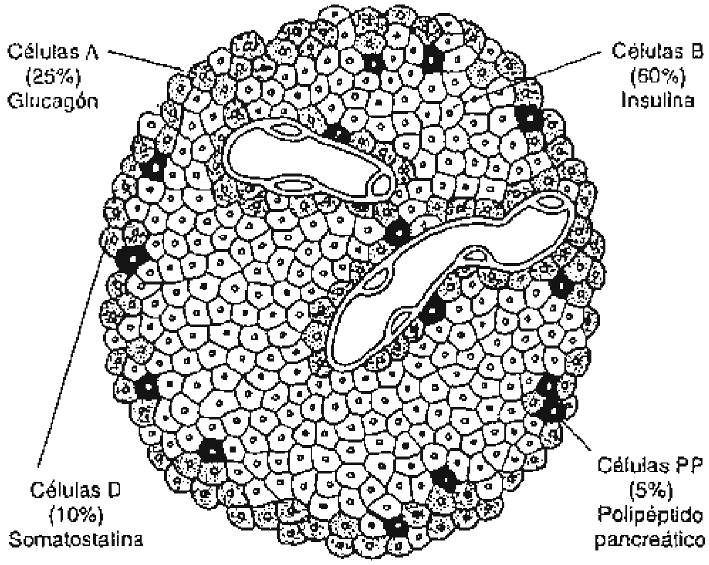


Fig. 46-1. Distribución topográfica y porcentajes de las distintas células del islote de Langerhans.

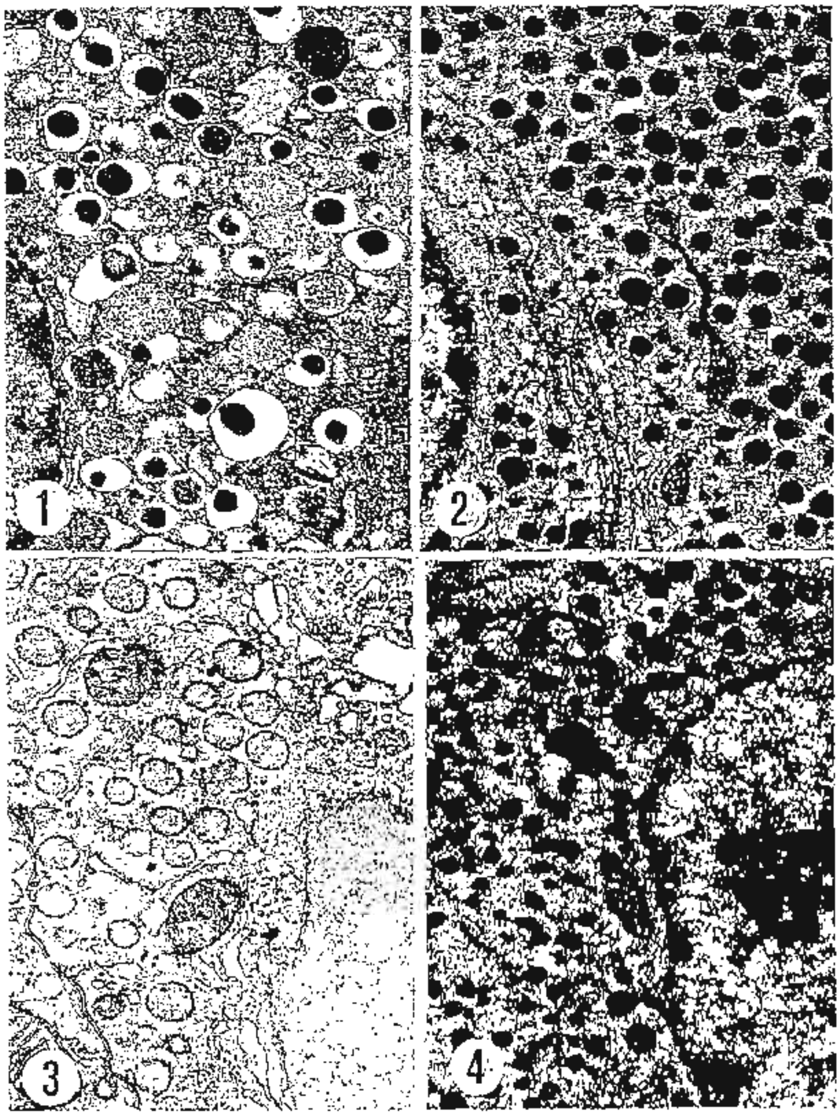


Fig. 46-2. Imagen de microscopia electrónica de las distintas células insulares. *1.* Célula B. *2.* Célula A. *3.* Célula PP. *4.* Célula D. (12.000×.) (Cortesía del Dr. C. L. A. Gómez Dumm.)

yen en la periferia del islote y también junto a los capilares, de manera que guardan una estrecha relación con las células A. Al microscopio electrónico muestran gránulos de secreción redondeados, de moderada densidad electrónica, con membrana envolvente adosada al contenido granular.

4) ***Células PP.*** Segregan polipéptido pancreático. Ocupan un 5% de la masa celular y son especialmente abundantes en la parte posterior e inferior de la cabeza del páncreas, región derivada del brote pancreático ventral. Las células PP se ubican alrededor de los capilares y en la periferia del islote, algo más profundamente que las células A y D. Sus numerosos granos de secreción son redondos u ovalados, con su membrana adosada al gránulo propiamente dicho.

Las células insulares son capaces de captar y descarboxilar aminas o sus precursores y transformarlos en monoaminas. Por ello y por otras razones, se las considera parte del sistema APUD (*amine precursors uptake and decarboxylation*) descrito por Pearse, a pesar de no originarse en las crestas neurales.

Los vasos sanguíneos del islote son del tipo capilar sinusoide; sus células endoteliales presentan numerosas fenestraciones que facilitan el intercambio y una membrana basal pericapilar.

Entre las células insulares existen uniones estrechas donde las membranas plasmáticas se fusionan, que ocluyen así el espacio intercelular y delimitan áreas de membrana plasmática que aíslan porciones de espacio intercelular. Estos complejos varían constantemente de acuerdo con el estado funcional de la célula (reposo o estimulación), y constituyen "bolsillos" intercelulares que pueden acumular hormonas e impedir su pasaje a la circulación.

Las células del islote se comunican entre sí a través de las denominadas uniones en hendidura o comunicantes, consistentes en formaciones discoidales que contienen proteínas dispuestas en forma de hexámero que encierran fi-

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

APUD	Sistema de captación y descarboxilación de precursores de aminas
CCK	Colecistocinina
GIP	Péptido inhibidor gástrico
GLP	Péptido glucagonosímil
IAPP	Polipéptido amiloide del islote (amilina)
IGF	Factor de crecimiento insulinosímil
IRS	Sustrato del receptor de insulina
MAP	Proteína activada por mitógenos Proteína asociada a microtúbulos
PEP	Fosfoenolpiruvato
PP	Polipéptido pancreático
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

nos canales de tan sólo 20 Å de diámetro. Estos canales permiten el intercambio directo entre el citoplasma de células vecinas, lo cual posibilita el pasaje de iones, nucleótidos y moléculas pequeñas. Su número, al igual que el de las uniones estrechas, aumenta en las células insulares estimuladas con glucosa. Esta interrelación entre las células insulares favorece la regulación mutua de sus funciones secretoras por mecanismo paracrino.

Inervación. El islote recibe axones de neuronas ganglionares colinérgicas y peptidérgicas ubicadas en los ganglios parasimpáticos del mismo páncreas. Las células endocrinas y los vasos sanguíneos insulares también reciben inervación adrenérgica desde el ganglio celíaco y otros ganglios paravertebrales.

Entre los mediadores químicos se ha identificado a la noradrenalina, la acetilcolina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el GABA y la galanina.

Irrigación. La mayor parte del páncreas recibe su irrigación por medio de las arterias pancreaticoduodenal inferior y esplénica. Una parte de la cabeza del páncreas es nutrida por la arteria mesentérica superior. La sangre fluye a través de una red anastomótica de capilares desde el centro del islote hacia la periferia. Esta disposición favorece la entrega intrainsular de insulina de las células B ubicadas en el centro hacia las células A, D y PP situadas en la periferia. Esto permitiría que la insulina module la secreción de las otras hormonas insulares. Algunos vasos recorren solamente la periferia y entran en contacto con células A, D y PP principalmente, para luego desembocar en las vénulas que rodean al islote. Esta sangre estaría cargada de los cuatro tipos de hormonas, que pasarían así al sistema venoso periférico. Sin embargo, una parte de estos capilares abandonan el islote y, antes de desembocar en las vénulas, irrigan abundantemente el componente exocrino del páncreas, que recibiría así la influencia hormonal insular. Por último, existiría también una circulación arterial exclusiva para el páncreas exocrino, que desemboca en vénulas sin recibir previamente el aporte hormonal.

Componentes celulares que participan en el mecanismo de síntesis y secreción. La síntesis de las hormonas pancreáticas se produce en el retículo endoplasmático rugoso (RER). La prohormona formada pasa al interior de las cisternas del RER, y desde allí al complejo de Golgi que le provee de la membrana envolvente propia de los gránulos de secreción.

La secreción de insulina se realiza primordialmente bajo su forma granular. Para ello los gránulos de secreción deben desplazarse a través del citoplasma hasta la membrana celular y liberarse en el espacio extracelular por el mecanismo de exocitosis. En este proceso de traslación participa un conjunto de proteínas, como ya se describió en el capítulo 44.

En la periferia de las células B existe un fino retículo (*web*) de microfilamentos de actina conectado con la cara interna de la membrana plasmática, que actuaría como un diafragma que regula el pasaje de la insulina desde el citoplasma al intersticio del islote. La destrucción de estos microfilamentos se acompaña de la liberación masiva de insulina.

Al igual que otras células, las células insulares poseen lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas, capaces de fusionarse con otras vesículas que contienen material incorporado desde el exterior por endocitosis para producir su degradación. También pueden fusionarse con gránulos de secreción y degradar las hormonas presentes en su interior. Este proceso, denominado lisis granular o crinofagia, es uno de los mecanismos de regulación de la cantidad de hormona almacenada.

ESTRUCTURA Y FUNCION DE LAS HORMONAS PANCREATICAS: INSULINA

14

Estructura y síntesis de la insulina

La insulina comienza su síntesis en el RER como un precursor denominado preproinsulina (fig. 46-3) que al pasar al Golgi se transforma en proinsulina. La proinsulina humana, que tiene un peso molecular de 9 kDa, está compuesta por una cadena única de 86 aminoácidos donde las cadenas A y B de la insulina se hallan unidas entre sí por medio de un péptido intermediario.

La proinsulina es atacada por una endopeptidasa y una exopeptidasa que actúan en forma secuencial, tal como se indica en la figura 46-4, *A*. Esta digestión enzimática da lugar a la formación de dos nuevos péptidos: la insulina (PM 6 kDa) y el péptido conector o péptido C (PM 3 kDa). Esta conversión tiene lugar durante el transporte de la proinsulina a través del complejo de Golgi, para ser empaquetada y formar el gránulo, como se muestra en la figura 46-4, *B*.

El péptido conector se acumula dentro de los gránulos en cantidades equimolares con la insulina. En consecuencia, durante la exocitosis se liberan insulina, péptido C y otros péptidos presentes en el interior de los gránulos. Cuando la secreción es rápida, la proinsulina puede comprender hasta el 20% de los péptidos circulantes, pero contribuye muy poco a su actividad biológica. El péptido conector no posee actividad biológica conocida y se degrada en el hígado, aunque más lentamente que la insulina.

En contraste con la pequeña variación existente a nivel de la molécula de insulina en diversas especies, el péptido conector difiere notablemente en lo atinente al número y la secuencia de sus aminoácidos.

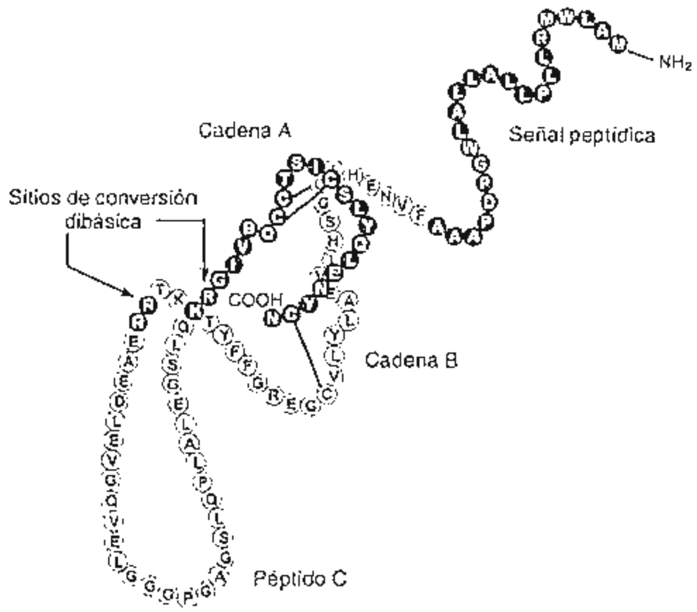


Fig. 46-3. Secuencia de aminoácidos de la molécula de preproinsulina; se indica la composición y posición espacial del péptido señal, del péptido C y de las cadenas A y B de la insulina.

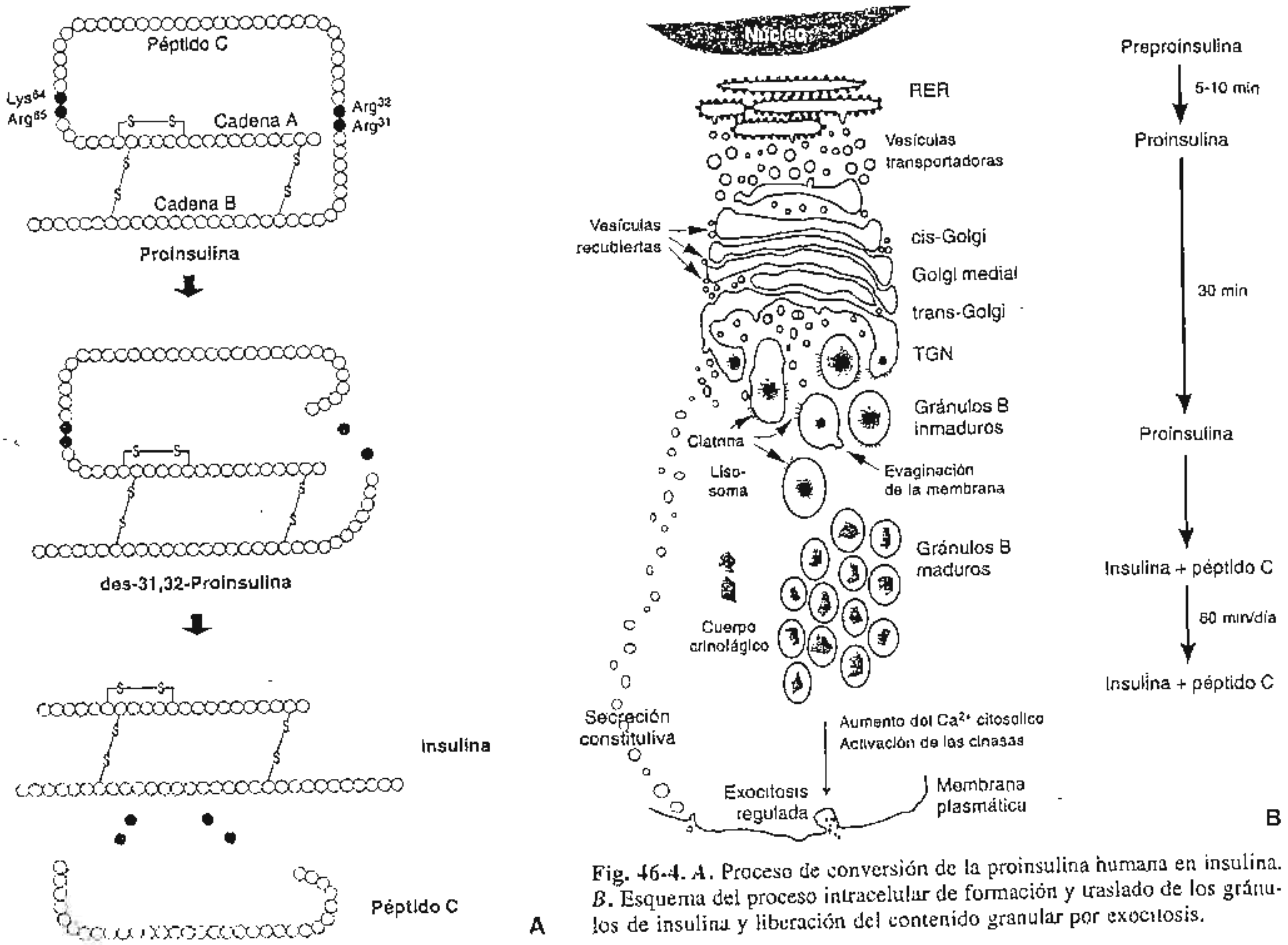

Péptido C
Lys64
Arg65
Cadena A
Arg32
Arg31
Cadena B
Proinsulina
des-31,32-Proinsulina
Insulina
Péptido C
A
Núcleo
RER
Vesículas transportadoras
Vesículas recubiertas
cis-Golgi
Golgi medial
trans-Golgi
TGN
Gránulos B inmaduros
Clatrina
Liso-soma
Evaginación de la membrana
Gránulos B maduros
Cuerpo crinolágico
Secreción constitutiva
Aumento del Ca2+ citosólico
Activación de las cinasas
Exocitosis regulada
Membrana plasmática
Preproinsulina
5-10 min
Proinsulina
30 min
Proinsulina
Insulina + péptido C
60 min/día
Insulina + péptido C
B

Fig. 46-4. *A.* Proceso de conversión de la proinsulina humana en insulina. *B.* Esquema del proceso intracelular de formación y traslado de los gránulos de insulina y liberación del contenido granular por exocitosis.

La insulina está compuesta por dos cadenas polipeptídicas (A y B) de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente, unidas entre sí por dos puentes disulfuro en las posiciones 7A-7B y 20A-19B (fig. 46-4, *A*). La cadena A es acídica y presenta un puente intracatenario 6-11, mientras que la B es básica.

Algunas posiciones en la molécula de insulina, como la próxima al carboxilo terminal (12 y 14) de la cadena A y las porciones carboxiloterminal y aminoterminal de la cadena B, varían comúnmente en distintas especies y son responsables de las diferentes respuestas antigénicas. Dada su importancia en terapéutica, cabe consignar que la insulina porcina difiere de la humana sólo en el aminoácido de la posición B30.

La insulina forma agregados con gran facilidad para dar origen a dímeros o tetrámeros. En el interior de los gránulos de las células B la insulina se encuentra formando un hexámero de cinc.

La adición de un residuo de arginina a la alanina 30 de la cadena B disminuye la actividad biológica de la insulina en un 30%. La destrucción del puente A7-B7 no la modifica, pero la destrucción de ambos puentes disulfuro la hace desaparecer. El grupo N-terminal-glicina de la cadena A también reviste importancia, ya que su eliminación hace desaparecer prácticamente la actividad biológica de la hormona. A pesar de estas comprobaciones, es difícil establecer un verdadero núcleo activo de la molécula de insulina.

La actividad biológica de la hormona no sólo depende de la secuencia de aminoácidos sino también de su estructura espacial y del plegamiento tridimensional de su molécula. Este último permite agrupar en su superficie las porciones carboxilo y amino de la cadena A y la porción distal de la cadena B, como se muestra en la figura 46-4, *A*.

Además de las hormonas mencionadas, el gránulo de secreción contiene otras proteínas, tales como:

a) ***Betagranina*** (similar a la cromogranina de las células de la médula suprarrenal). La degradación enzimática de la betagranina en el interior del gránulo da origen a la pancreastatina.

b) ***Pancreastatina.*** Es un péptido ácido de 49 aminoácidos que se libera durante el proceso de exocitosis del gránulo y actúa como modulador negativo de la secreción de insulina.

c) ***Amilina o polipéptido amiloide del islote (IAPP).*** Es un péptido de 37 aminoácidos que constituye el principal componente de las fibrillas del amiloide depositado en los islotes pancreáticos de personas con diabetes tipo 2 y desempeña un importante papel en la patogenia de esta enfermedad. Su molécula tiene un 47% de identidad con la del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), propio de las células parafoliculares de la tiroides y de las neuronas del sistema nervioso central y periférico. Posee una potente acción vasodilatadora y probablemente actúe como modulador del flujo sanguíneo del islote. La amilina bloquea el efecto estimulador de la insulina sobre la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa a nivel muscular, así como su efecto inhibidor de la liberación de glucosa por el hígado.

Regulación de la secreción de insulina

Fenómenos celulares. La insulina es almacenada en el interior de los gránulos de secreción hasta ser liberada al intersticio en respuesta a algún estímulo. Esta forma de liberación "por demanda", característica de la insulina y también de otras hormonas polipeptídicas, se denomina secreción *regulada*, en contraposición a la *constitutiva*, que se produce a medida que la hormona se sintetiza sin mediar almacenamiento previo.

La secreción de insulina es un mecanismo complejo en el que participan una serie de elementos que actúan en forma sincrónica: estímulo → interacción del estímulo con la membrana plasmática → generación de mensajes intracelulares → activación de cinasas con fosforilación de enzimas y componentes de organoides → desplazamiento granular hacia determinadas zonas de la membrana plasmática → fusión y fisión de la membrana plasmática con la granular y pasaje del contenido del gránulo al intersticio (exocitosis).

En la figura 46-5 se representa una sección de membrana de la célula B, en la cual los estímulos, al interactuar con diversos componentes, generan señales (o mensajeros). Estos mensajeros tienen como vía final común la fosforilación de organoides, función que se lleva a cabo mediante la activación de tres proteína-cinasas (PK) diferentes.

Al igual que en otros tejidos, existen receptores conectados con la adenilato-ciclasa mediante un grupo de proteínas denominadas G. Estas proteínas no sólo activan la enzima sino que también regulan el movimiento de algunos iones a través de la membrana. La adenilato-ciclasa activada, al actuar sobre el complejo ATP-Mg^{2+}, genera 3′,5′-adenosina-monofosfato cíclico (cAMP), que activa a la proteína-cinasa A (PKA).

La fosfolipasa C (PLC) es activada por ciertos estímulos y, al actuar sobre componentes del ciclo de los fosfatidilinositoles, da origen al diacilglicerol (DAG) y al inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3). El DAG formado activa a la proteína-cinasa C (PKC). Por su parte, el IP_3 estimula la salida de Ca^{2+} desde el retículo endoplasmático y contribuye de esta manera a incrementar la concentración del catión en el compartimiento citosólico.

La fosfolipasa A_2 (PLA_2), al actuar sobre el DAG, libera ácido araquidónico (AA), a partir del cual se forman prostaglandinas y leucotrienos que inhiben y estimulan, respectivamente, la secreción de insulina. El remanente del DAG, denominado lisoderivado, interactúa con los fosfolípidos de las membranas y facilita su fusión (actividad fusogénica).

La fosfolipasa D (PLD), al actuar sobre los fosfolípidos de la membrana, libera ácido fosfatídico, que desarrolla actividad ionófora y facilita la entrada de Ca^{2+}, con lo cual contribuye a incrementar la concentración citosólica del catión.

El Ca^{2+} es considerado el principal mensajero intracelular que acopla el estímulo con la secreción de insulina, hecho que se confirma al no obtenerse liberación de insulina en su ausencia.

En el interior de la célula B, el Ca^{2+} está distribuido en diferentes compartimientos (véase fig. 44-9) comunicados entre sí a través del citosol. En las membranas divisorias existen bombas y transportadores capaces de desplazar el Ca^{2+} en contra de su gradiente de concentración. En consecuencia, la concentración citosólica de Ca^{2+} (10^{-7} mol/l) es muchísimo más baja que en los otros compartimientos, condición que permite que pequeños desplazamientos del catión desde cualquier compartimiento hacia el citosol se traduzcan en grandes cambios en su concentración. Así, cuando se habla de la señal de Ca^{2+} para la secreción de insulina, nos referimos a su concentración en el citosol de la célula B.

De los mecanismos capaces de modificar la concentración citosólica involucrados en la regulación de la secreción de insulina, ya hemos mencionado la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplasmático por acción del IP_3 y la facilitación de su ingreso desde el exterior por el ácido fosfatídico. Otros mecanismos son la inhibición de la Ca^{2+}-ATPasa de la membrana plasmática y del intercambiador Na^+/Ca^{2+}.

También es muy importante el ingreso del catión desde el exterior a través de los canales de Ca^{2+}, que son protei-

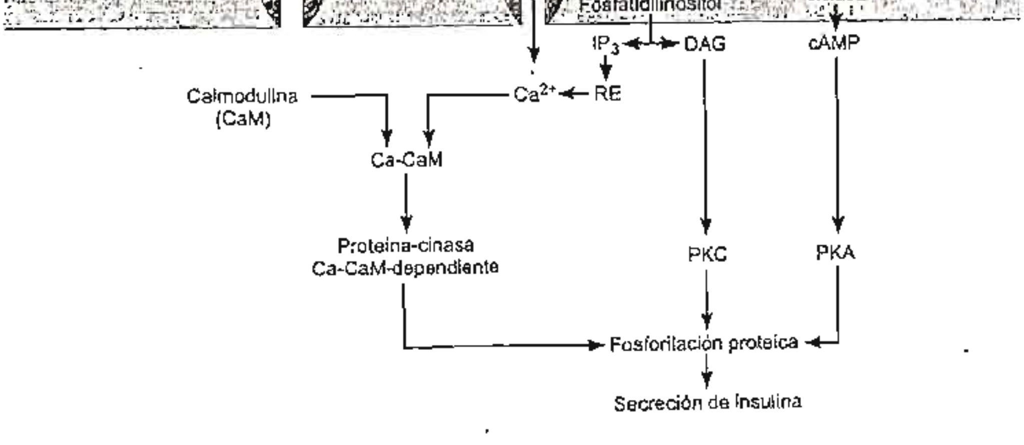


Fig. 46-5. Esquema de una sección de membrana de la célula B, donde se muestran diversos componentes que generan señales intracelulares responsables de la puesta en marcha de la secreción de insulina (véase la explicación en el texto).

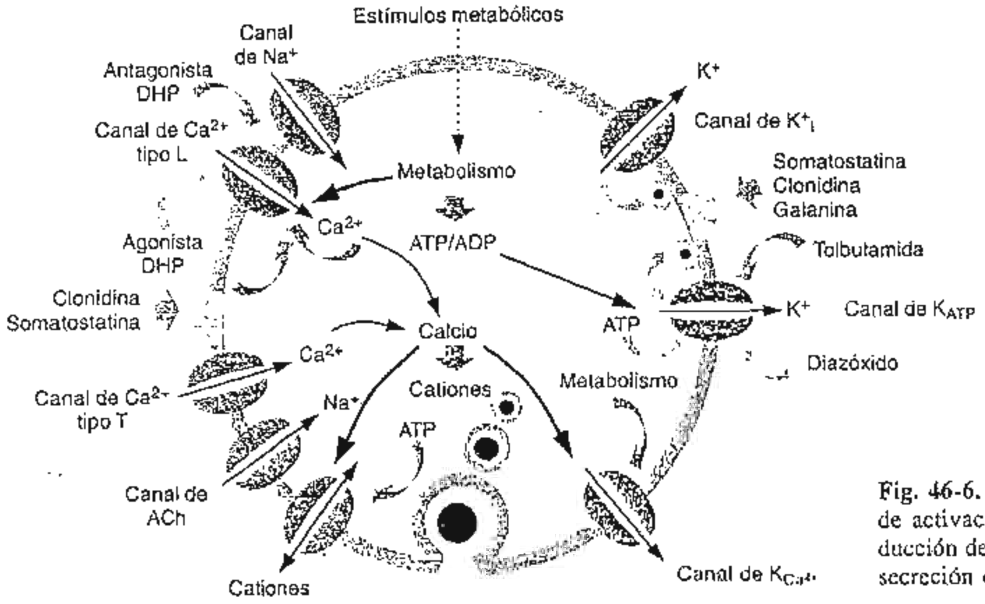


Fig. 46-6. Esquema de la localización y mecanismos de activación/inactivación de canales iónicos y producción de señales intracelulares que desencadenan la secreción de insulina.

nas de alto peso molecular que lo dejan pasar selectivamente cuando son activadas y bloquean su paso cuando se las inactiva. En la figura 46-6 se muestran distintos canales identificados en las células B.

En las células B en reposo, los canales de K^+ permanecen abiertos y permiten el libre flujo del catión a través de la membrana, lo cual mantiene un potencial de membrana de alrededor de −70 mV. Algunos canales de K^+ son sensibles al ATP (K_{ATP}), que los inhibe (cierra), y al ADP, que los activa (abre). Por tanto, el grado de apertura o cierre de estos canales depende del cociente ATP/ADP. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas, predomina la concentración de ADP y por consiguiente los canales permanecen abiertos. Cuando la glucemia asciende, como el transporte de glucosa en las células B no es autolimitante, aumenta su entrada y su ulterior oxidación, lo cual promueve la formación de ATP a expensas del ADP. El incremento del cociente ATP/ADP cierra los canales de K_{ATP} y aumenta las cargas positivas en el interior celular, lo que induce la despolarización de su membrana y la activación de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. El ingreso del catión a través de estos canales revierte el potencial de la membrana y produce una descarga eléctrica que se asemeja a un potencial de acción. La frecuencia y duración de esas descargas eléctricas se eleva en función del aumento de la concentración de glucosa.

Tabla 46-1. Estimulantes primarios de la secreción de insulina

Hidratos de carbono
  Glucosa, manosa, gliceraldehído

Aminoácidos
  Arginina, lisina, leucina, histidina

Acidos grasos

Electrólitos
  K^+, Ca^{2+}, Na^+, Ba^{2+}, Li^+

Drogas hipoglucemiantes
  Sulfonilureas

Además de producir la secreción de insulina, el aumento del Ca^{2+} intracelular inhibe los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y activa los canales de K^+ sensibles al Ca^{2+}, lo cual permite que el K^+ salga y que la célula se repolarice (fig. 46-6).

Los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje pueden ser fosforilados por la PKA, lo que bajaría su umbral de activación. Esto explicaría por qué el glucagón y otras hormonas que activan la adenilato-ciclasa aumentan la secreción de insulina.

La calmodulina (CaM) es una proteína que posee cuatro sitios a los cuales se une el Ca^{2+}, y desempeña la función de receptor del Ca^{2+} citosólico. Cada vez que el catión eleva su concentración en este compartimiento, el complejo Ca^{2+}-CaM formado activa a una tercera proteína-cinasa, la PK Ca^{2+}-CaM-dependiente. Esta proteína-cinasa activada fosforila distintos componentes del citoesqueleto de las células B y favorece así la secreción de insulina (fig. 46-5).

Estímulos capaces de modificar la secreción de insulina. Para cumplir su rol, las células B deben estar informadas en todo momento acerca de las demandas metabólicas del organismo; esto es válido no sólo respecto a la ingesta y el ayuno, sino también en cuanto a otras condiciones como el reposo o la actividad, que son capaces de modificar dichas demandas. Para ello las células B monitorean directa y constantemente la concentración de metabolitos circulantes, lo que les permite producir una secreción de insulina adecuada a cada circunstancia.

Las sustancias capaces de estimular la secreción de insulina pueden clasificarse según lo hagan por sí mismas o a través de la potenciación o inhibición del efecto ejercido por agentes del grupo anterior.

Agentes que actúan en forma directa. En la tabla 46-1 se enumeran sustancias con esta propiedad, agrupadas según su naturaleza en metabolitos, electrólitos y drogas hipoglucemiantes.

El prototipo de los metabolitos es la *glucosa*, que estimula tanto la secreción como la síntesis de insulina. En el individuo normal, su concentración en sangre se mantiene dentro del rango de 70 a 110 mg/dl después de un ayuno de toda la noche, y asciende hasta aproximadamente 150 mg/dl inmediatamente después de una comida rica en glúcidos. Cuando la glucemia aumenta por encima del valor umbral de alrededor de 100 mg/dl, el páncreas responde con una liberación rápida y breve de insulina (respuesta monofásica), y cuando alcanza concentraciones de 150 a 200 mg/dl, la liberación se torna bifásica (fig. 46-7), con una primera fase rápida y de breve duración y una segunda fase de crecimiento lento y sostenido. En consecuencia, la secreción de insulina es mayor inmediatamente después de comer y disminuye en los períodos entre las comidas.

La primera fase de la secreción de insulina no se relaciona directamente con la biosíntesis de la hormona y se considera que es el resultado de la interacción entre el metabolismo inicial de la glucosa y algunos componentes de la membrana celular. La segunda, en cambio, guarda relación con la biosíntesis y requeriría la puesta en marcha de fenómenos metabólicos más complejos.

Para estimular la secreción de insulina, la glucosa debe metabolizarse en la célula B, para lo cual primero es transportada a través de su membrana por el GLUT2 (similar al del hepatocito), que tiene alta capacidad y relativamente baja afinidad por la glucosa. Este transporte permite equilibrar rápidamente la concentración de glucosa a ambos lados de la membrana de la célula B.

Una vez en el interior celular, la glucosa es fosforilada a glucosa-6-fosfato por acción de dos enzimas, la *hexocinasa* y la *glucocinasa*, cuya participación depende de la concentración de glucosa en el medio; la hexocinasa actúa en presencia de bajas concentraciones de glucosa, mientras que la glucocinasa interviene en la situación opuesta. Dado que la fosforilación de la glucosa, y no su transporte, es la etapa limitante de su metabolización ulterior, la glucocinasa, por su especificidad y sus características cinéticas (baja afinidad y alta capacidad), se comporta como el verdadero sensor de la concentración de glucosa, y adecua la secreción a la demanda de insulina. El hecho de que mutaciones que afectan la función de esta enzima produzcan disminución de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa y una forma de diabetes tipo 2 (no insulinodependiente) que se manifiesta en personas jóvenes (*maturity-onset diabetes in the young*, MODY) apoya esta hipótesis.

La glucosa estimula la secreción de insulina al poner en marcha la totalidad de los mensajeros intracelulares descritos, pero el aumento del Ca^{2+} citosólico ocupa el rol central.

Otros metabolitos circulantes. Los *aminoácidos* son también estímulos importantes para la secreción de insulina. El aumento momentáneo de la concentración plasmática de aminoácidos que sigue a una comida rica en proteínas estimula la secreción de insulina. La arginina, la lisina y la leucina son los estimulantes más potentes de la secreción de insulina. Los aminoácidos sólo estimulan efectivamente la liberación de insulina cuando hay una concentración suficiente de glucosa en sangre. Esta característica evita la hipoglucemia que sobrevendría después de una comida rica en proteínas que contenga pocos hidratos de carbono. El mecanismo por el cual los aminoácidos estimulan la secreción de insulina no es común a todos ellos; mientras que algunos, como la leucina, no necesitan metabolizarse para ejercer su acción, otros sí lo hacen, aumentan la producción de ATP y despolarizan de esa manera la membrana plasmática.

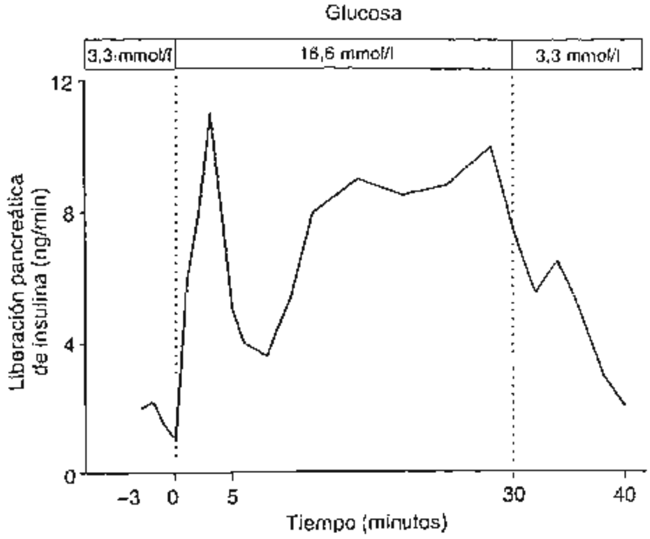


Fig. 46-7. Liberación bifásica de insulina por el páncreas de rata al ser perfundido con una concentración constante de glucosa (16.6 mmol/l) a partir del minuto 0. Previamente el preparado fue perfundido con una concentración baja de glucosa (3,3 mmol/l) hasta lograr su estabilización.

Los *ácidos grasos* y los *cuerpos cetónicos* también pueden aumentar la secreción de insulina, pero sólo cuando alcanzan concentraciones elevadas. Como la movilización de ácidos grasos y la cetogénesis son inhibidas por la insulina, su capacidad para estimular la secreción de esta hormona proporciona un mecanismo de retroalimentación que protege contra la movilización excesiva de ácidos grasos y la producción de cetosis. Su mecanismo de acción implica un aumento del cociente ATP/ADP que desencadena la serie de hechos descrita anteriormente.

Control hormonal y neural. En presencia de hidratos de carbono en el intestino, la mucosa duodenal segrega hormonas que estimulan la secreción de insulina aun antes de que aumenten los niveles de glucosa en sangre. Esta secreción anticipada de insulina prepara a los tejidos para manejar adecuadamente el flujo de glucosa que vendrá y amortigua lo que de lo contrario sería un gran aumento de la glucemia.

Varias hormonas gastrointestinales, como la gastrina, la secretina, el enteroglucagón y el péptido inhibitorio gástrico (GIP), estimulan la secreción de insulina *in vitro*, pero no todas ellas se secretarían en cantidad suficiente para lograrlo en respuesta a una comida.

La secreción de insulina en respuesta a la ingestión de alimentos también es regulada por vía neural. El sabor o aroma de la comida o aun la expectativa de comer aumenta la secreción de insulina. Las fibras parasimpáticas del vago liberan acetilcolina —o neurotransmisores peptídicos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP)— que estimula las células B. La activación de esta vía puede comenzar en el cerebro e involucra la participación de terminaciones sensoriales en la boca, el estómago y el intestino delgado.

La adrenalina y la noradrenalina liberadas por las terminaciones nerviosas adrenérgicas y por la médula suprarrenal bloquean la secreción de insulina al interactuar con receptores α_2-adrenérgicos presentes en la membrana de las células B. En condiciones de estrés, la activación del sistema nervioso simpático bloquea la secreción de insulina y elimina así la restricción más importante para la movilización de sustratos metabólicos necesarios para afrontar una emergencia. La interacción de la adrenalina con su receptor α_2 bloquea la secreción de insulina al activar una subunidad inhibitoria (G_i) de la proteína G, la cual inhibe tanto a los canales de calcio sensibles al voltaje como a la adenilato-ciclasa.

Por el contrario, la acetilcolina del sistema parasimpático estimula la secreción de insulina al activar la *fosfolipasa C*. Esta enzima libera IP_3 y DAG que estimulan, respectivamente, la liberación de calcio del retículo endoplasmático y la PKC.

Electrólitos. El K^+ en altas concentraciones (20 mmol/l) estimula la secreción de insulina porque altera el potencial de la membrana de las células B con la consecuente apertura de los canales de Ca^{2+} mencionados anteriormente.

Drogas hipoglucemiantes (hipoglucemiantes orales). La tolbutamida y otras sulfonilureas estimulan la secreción de insulina. Son compuestos no difusibles que interactúan a nivel de la membrana de las células B con un receptor acoplado al canal de K_{ATP} y provocan su cierre, la consecuente despolarización de la membrana, apertura de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y aumento de la entrada de Ca^{2+}.

Las sulfonilureas producen una estimulación rápida y fugaz, similar a la primera fase de la secreción de insulina desencadenada por la glucosa. Potencian el efecto estimulador de la glucosa y los aminoácidos y se las utiliza en la terapia oral de personas con diabetes tipo 2 que poseen aún células B capaces de responder a un estímulo.

Agentes que modifican la respuesta de las células B a otros estímulos. Estos factores no modifican por sí mismos la secreción de insulina, sino que potencian o inhiben el efecto insulinosecretor de otros agentes.

a) *Potenciadores de la secreción de insulina*. Pueden ser clasificados según su estructura u origen en hormonas, electrólitos y drogas.

1) *Hormonas*. Las *catecolaminas*, mediante su efecto adrenérgico β y α_1, elevan los niveles de cAMP y Ca^{2+} citosólico y potencian así el efecto estimulador de la glucosa.

El aumento de los niveles circulantes de *somatotrofina* (STH) y de *lactógeno placentario* (hPL) potencia la respuesta de las células B ante cualquier estímulo. Esto obedece a su acción sobre la biosíntesis de la hormona (efecto general de la STH sobre la síntesis proteica), acompañada de un aumento de la utilización de la glucosa a nivel de los islotes de Langerhans y una mayor demanda periférica de insulina (resistencia insulínica).

ACTH. Su acción es rápida, transitoria y similar a la β-adrenérgica de las catecolaminas. También incrementa el Ca^{2+} citosólico, probablemente por inhibición de la Ca^{2+}-ATPasa de la membrana de las células B.

Hormonas gastrointestinales. Su acción fue descrita anteriormente.

Tabla 46-2. Inhibidores de la secreción de insulina, clasificados según su mecanismo de acción

Inhibidores del metabolismo de la glucosa	Manoheptulosa, 2-desoxiglucosa, yodoacetato, 2,4-dinitrofenol
Depresores de los niveles de AMP cíclico	Adrenalina (efecto α_2), imidazol, somatostatina y agentes β-bloqueadores
Depresores de la concentración citosólica de Ca^{2+} o de la calmodulina	Diazóxido, nifedipina, verapamilo y derivados fenotiazínicos
Drogas que alteran el sistema microtubular	Vinblastina, colchicina, óxido de deuterio y vincristina

Glucocorticoides. Aumentan la secreción de insulina en respuesta a diversos agentes estimuladores. Su acción se debe a la combinación de un efecto insular (aumento del metabolismo de la glucosa, la captación de Ca^{2+} y la producción de cAMP) y de resistencia periférica a la insulina.

Glucagón. Ejerce su efecto a través del incremento de los niveles intracelulares de cAMP.

Sustancias hipotalámicas. La estimulación del área ventromedial del hipotálamo inhibe la secreción de insulina, mientras que la del área ventrolateral la estimula. El primer efecto es consecuencia de la estimulación del simpático, en tanto que el segundo ocurre por acción del parasimpático. En ambos casos, la acción nerviosa se complementa con la liberación de una sustancia de naturaleza polipeptídica.

Hormonas sexuales. Los *estrógenos* y la *progesterona* producen experimentalmente aumento de la liberación de insulina en respuesta a la glucosa. La administración prolongada de drogas anticonceptivas genera este mismo efecto en una primera etapa, a la cual puede seguir el agotamiento insular, en particular en casos de páncreas genéticamente disminuidos.

Los *andrógenos* ejercen una acción similar. El mecanismo íntimo no se conoce, pero tendría lugar simultáneamente a nivel insular y periférico.

Hormonas tiroideas. Tanto en el hipotiroidismo como en el hipertiroidismo se produce una disminución de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. Los cambios en la secreción de insulina se acompañan de alteraciones en la captación de Ca^{2+}, en el metabolismo de la glucosa y en la producción de cAMP en los islotes de Langerhans. También se observan cambios en los requerimientos periféricos de insulina.

2) *Drogas*. La *ouabaína* inhibe la bomba de sodio de la membrana celular y anula así el gradiente de sodio a ambos lados de ésta. El ascenso consecutivo del Na^+ intracelular y secundariamente del Ca^{2+} citosólico determina aumento de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.

La *teofilina*, por su acción inhibidora sobre la fosfodiesterasa, produce incremento de los niveles de cAMP intracelular, que aumenta la respuesta de las células B a distintos estímulos.

b) *Inhibidores de la secreción de insulina*. Pueden agruparse según su mecanismo de acción (tabla 46-2). El efecto bloqueador de estas sustancias surge del mecanismo o señal que es interferido por cada uno de ellos.

Distribución y degradación de la insulina

La insulina atraviesa la membrana capilar y aparece tardíamente en la bilis, la linfa, el humor acuoso, el líquido cefalorraquídeo y en pequeña proporción en la orina.

Permanece en la circulación durante un lapso breve (vida media de unos 5 minutos) y al cabo de una hora sólo queda alrededor de un 15%. La proinsulina tiene una vida media por lo menos dos veces mayor y no es convertida en insulina fuera del páncreas. Esta fugaz vida media plasmática se debe a la retención de la hormona por ciertos tejidos, que la sustraen de la circulación; en un solo pasaje, el hígado retiene un 50% de la insulina plasmática y el riñón retendría un 40%. Esto último explica el menor requerimiento de insulina en pacientes con daño renal severo.

La insulina es degradada en casi todos los tejidos; el hígado y el riñón son los más activos, por medio de un complejo enzimático denominado *insulinasa*.

Receptores de insulina

Una vez liberada en la sangre, la insulina se une a un receptor específico, de naturaleza glicoproteica, localizado en la membrana plasmática de sus tejidos blanco. Algunos residuos de la molécula de insulina permitirían su identificación (A1-glicina, A5-glicina, A19-tirosina y A21-asparagina), aunque también es importante, para la correcta interacción hormona-receptor, la estructura tridimensional de la molécula.

Los receptores de insulina comparten las propiedades generales de los receptores de hormonas polipeptídicas:

a) localización predominante en la membrana celular;
b) alta especificidad y afinidad;
c) número de sitios finito y en consecuencia saturables;
d) interacción rápida y reversible con la hormona, y
e) relación directa o indirecta entre esta interacción y el efecto biológico de la hormona.

La estructura del receptor es similar a la de las inmunoglobulinas y consiste en dos subunidades α (125-153 kDa) y dos β (90 kDa), dispuestas en forma simétrica y unidas por puentes disulfuro (fig. 46-8). La subunidad α, que contiene el sitio de unión a la insulina, es completamente extracelular. La subunidad β, en cambio, tiene un segmento extracelular, un dominio transmembrana simple hidrofóbico y un segmento intracelular que es homólogo al de varias proteína-cinasas específicas de tirosina (tirosina-cinasas).

Estos receptores se hallan distribuidos uniformemente en la membrana celular, pero luego de su unión con la insulina se produce un desplazamiento lateral de los complejos hormona-receptor que lleva a su agregación en determinados sectores de la membrana. Esta agregación de los receptores es esencial para que se manifieste el efecto biológico de la insulina.

Mientras los receptores no se agregan, su unión con la hormona es reversible y esta última puede ser desplazada por simple competición. En cambio, luego de la agregación esa unión se hace irreversible.

Los complejos hormona-receptor agregados son internalizados en las células y posteriormente el receptor puede volver a ocupar su sitio en la membrana. Este proceso, denominado reciclaje del receptor, regula el número de receptores de insulina en la membrana plasmática (véase fig. 44-4). La regulación del número de receptores depende también de su síntesis *de novo* y de la regulación de la expresión de su gen en cada célula en particular.

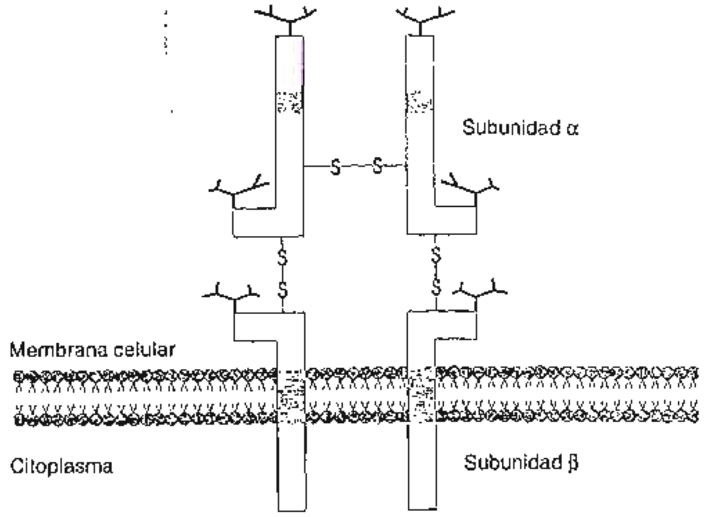


Fig. 46-8. Modelo del receptor de insulina compuesto por dos subunidades α, de localización extracelular, que reconocen y se unen a la insulina, y dos subunidades β, que atraviesan la membrana. Las subunidades α y β están unidas entre sí mediante puentes disulfuro. Los trazos arborescentes representan los componentes glucídicos de la estructura glicoproteica de ambas subunidades.

La internalización (endocitosis mediada por el receptor) de los complejos hormona-receptor tiene lugar en sitios especiales de la membrana plasmática denominados hoyos tapizados (*coated pits*) por estar cubiertos en su cara citoplasmática por una proteína denominada clatrina. En estos sitios, varios complejos hormona-receptor, junto con un trozo de la membrana, se incorporan al citoplasma y constituyen allí una entidad denominada receptosoma. Al fusionarse el receptosoma con lisosomas se producen dos fenómenos distintos: por un lado, el receptor es liberado y devuelto a la membrana plasmática (reciclado) y, por el otro, la hormona se degrada por proteólisis.

A partir de la etapa de agregación de los complejos hormona-receptor se desencadenan una serie de mecanismos moleculares que transforman la unión insulina-receptor en respuesta biológica. Estos mecanismos se conocen generalmente como *sistemas de transducción* y están integrados por diversos mensajeros o mediadores.

El mecanismo de acción de la insulina constaría de tres niveles o estadios (fig. 46-9). En el primero se producen fenómenos relacionados con la actividad tirosina-cinasa del receptor; su subunidad β, que posee actividad tirosina-

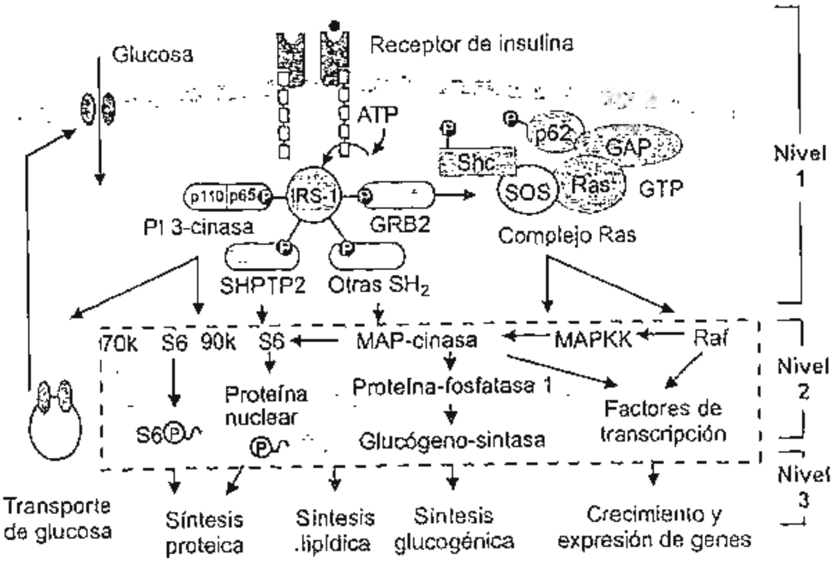


Fig. 46-9. Mediadores intracelulares de la acción de la insulina. Esta se divide esquemáticamente en tres niveles. *Nivel 1*. Fenómenos relacionados con la actividad tirosina-cinasa del receptor de insulina. *Nivel 2*. Cascada de fosforilación y desfosforilación de serinas. *Nivel 3*. Efectores biológicos finales. (Modificada de Kahn.)

Tabla 46-3. Transportadores tisulares de glucosa

Nombre	*Sitios de expresión*	*Regulación*
GLUT1	Varios tejidos; niveles elevados en eritrocitos, cerebro, placenta, riñón, colon y tejidos fetales	Insulina, factor de crecimiento, oncogenes, glucocorticoides, cAMP, PKC, glucosa y sulfonilureas
GLUT2	Hígado, células B insulares, riñón e intestino delgado	Sensor potencial de la glucemia para la secreción de insulina
GLUT3	Varios tejidos; niveles altos en cerebro, placenta y riñón	Desaparece del músculo durante el desarrollo
GLUT4	Músculo esquelético, corazón, tejido adiposo y grasa parda	Su expresión es más regulada en el adipocito que en el músculo. Importante en la patogenia de la insulinorresistencia
GLUT5	Intestino delgado	?
GLUT6 (GLUT3P1)	?	?
SGLT1	Ribete en cepillo del intestino delgado	?

cinasa, se activa y se autofosforila. Posteriormente, fosforila una proteína citoplasmática específica, la IRS (*insulin receptor substrate*), que interactúa con diversos sustratos. La importancia de la fosforilación del receptor en la acción de la insulina es sugerida por la aparición de defectos en la actividad de la enzima asociados con estados de resistencia insulínica, tal como ocurre en la diabetes humana y experimental, en el ayuno y en varias formas genéticas de resistencia insulínica.

En el segundo estadio se produce una serie de reacciones de fosforilación/desfosforilación a nivel de residuos serina de diversos sustratos, que tienen como epicentro una enzima denominada MAP (*mitogen-activated protein* o *microtubule-associated protein*).

El tercer estadio incluye los efectos biológicos de la insulina, tales como la movilización y activación de los transportadores de glucosa, la activación de las enzimas que participan en la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas involucradas en el control de la expresión génica y del crecimiento.

Algunos de los efectos biológicos de la insulina muestran correlación con la disminución de la concentración celular de cAMP. Esta disminución se debería a la inhibición de la actividad de la adenilato-ciclasa solamente o acompañada de activación de la fosfodiesterasa.

El dominio catalítico del receptor de insulina, como ya señalamos, presenta gran homología con el de varias tirosina-cinasas, tales como los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento insulinosímil (IGF-I), así como el de una serie de oncogenes.

Otras sustancias han sido también identificadas como *mediadores* de la insulina. Saltiel y colaboradores describieron una sustancia de bajo peso molecular que es liberada de la membrana plasmática en respuesta a la insulina. Esta molécula, que estimula la actividad de varias enzimas sensibles a la hormona, resulta de la unión poco usual de una proteína con una etanolamina y un oligosacárido (hexosa no acetilada) que está ligado a su vez al anillo del inositol del fosfatidilinositol (PI). La proteína unida a la membrana puede ser liberada por digestión mediante una fosfolipasa C específica de PI (PI/PLC), que simultáneamente, por degradación del PI, genera DAG. Factores de crecimiento como el NGF (factor de crecimiento nervioso), el

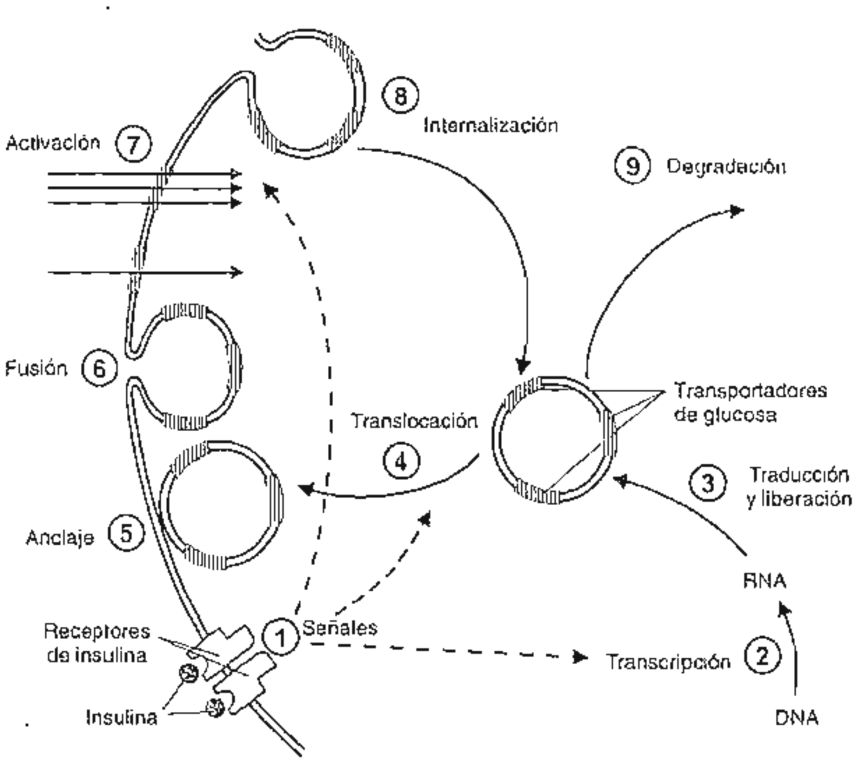


Fig. 46-10. Secuencia normal de hechos que conducen a la translocación y activación de los transportadores de glucosa (GLUT) en el músculo y en el tejido adiposo como consecuencia de la interacción de la insulina con su receptor.

EGF y el IGF-I estimulan la hidrólisis de este compuesto en forma similar a la insulina.

El transporte de glucosa, uno de los procesos activados por la insulina más conocidos, es mediado por proteínas transportadoras denominadas GLUT, aisladas y caracterizadas en numerosos tejidos, según se describe en la tabla 46-3. Estos transportadores se localizan en la membrana plasmática de las células y en sus microsomas. En el caso del GLUT4, la unión de la insulina a su receptor genera una *señal celular* que induce el traslado del transportador de glucosa localizado en los microsomas hacia la membrana plasmática (fig. 46-10). La insulina no sólo aumenta el número de GLUT en la membrana plasmática, sino también su actividad. En consecuencia, y por acción de la insulina sobre los GLUT, se produce un incremento de la velocidad y magnitud del transporte de glucosa. Las alteraciones del ciclo de transporte de los GLUT, de su inserción en la membrana plasmática o de su actividad permiten explicar la patogenia de ciertos estados de insulinorresistencia.

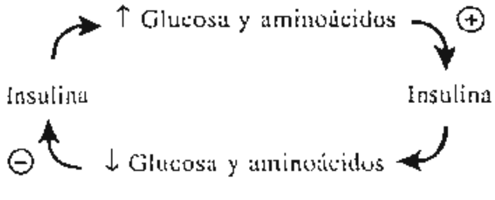
Sustancias que poseen actividad similar a la insulina (insulinosímiles)

Existen diversas sustancias no emparentadas con la hormona, capaces de reproducir sus efectos biológicos mediante la interacción con receptores propios o con el receptor de insulina. Entre ellas podemos citar las lectinas, los denominados factores de crecimiento insulinosímiles (*insulin-like growth factors* [IGF]) y algunos anticuerpos antirreceptor de insulina. En la tabla 46-4 se enumeran los IGF más conocidos. Todos ellos presentan en su secuencia de aminoácidos una o más analogías con la molécula de insulina, lo que puede explicar la capacidad de reproducir sus efectos biológicos.

Acciones fisiológicas de la insulina

La insulina es una hormona de acción anabólica, caracterizada por promover todos aquellos procesos que facilitan el depósito de sustratos en forma de macromoléculas a nivel de los tejidos e inhibir aquellos que producen el efecto opuesto. Por esta razón, se considera a la insulina una hormona imprescindible para el crecimiento, el cual se altera en su ausencia o déficit. Por acción de la insulina, sustratos como la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres (AGL) son transportados desde el compartimiento extracelular al interior de las células, con la consiguiente disminución de sus niveles circulantes.

En el animal intacto, el incremento en la sangre de ciertos sustratos como glucosa, aminoácidos y algunos ácidos grasos estimula su secreción, la que produce el depósito de éstos y el consiguiente retorno de la concentración sanguínea de esos sustratos a valores basales. Este descenso hace desaparecer el estímulo para la secreción de insulina y se completa así un mecanismo de retroalimentación que asegura una homeostasis muy precisa:



La sensibilidad de este servomecanismo es de tal magnitud que se lo considera el ajuste más importante de los niveles circulantes de glucosa.

De acuerdo con el mecanismo de regulación de su secreción y el efecto metabólico periférico, la insulina se convierte en la hormona del período de absorción digestiva, mientras que durante el ayuno sus niveles en sangre alcanzan valores mínimos.

La actividad de la insulina en un momento dado no sólo depende de la cantidad absoluta presente, sino del balance entre ella y las hormonas agonistas y antagonistas, de la disponibilidad de sustratos extracelulares e intracelulares y de la actividad enzimática.

En la tabla 44-2 se esquematizó cómo interactúan estos factores para condicionar la respuesta metabólica final a una hormona. Esto demuestra el refinamiento del mecanismo de retroalimentación hormonal que posee el organismo, en el que no sólo entran en juego la calidad e intensidad del estímulo, sino también el nivel de sustrato y de hormonas que pueden luego actuar en forma sinérgica o antagónica con la segregada. Por lo tanto, una dosis idéntica de insulina, administrada en diferentes momentos del día, puede producir efectos cuantitativamente diferentes.

La insulina incrementa el consumo periférico de glucosa y su depósito en forma de glucógeno y grasa. En la tabla 46-5 se resumen algunos de los efectos metabólicos de la insulina en diversos tejidos.

Los efectos rápidos de la insulina son mediados por su acción sobre reacciones de fosforilación-desfosforilación (control rápido). Por ejemplo, estimula a una fosfatasa que desfosforila a la glucógeno-sintasa inactiva y a la fosforilasa activa y favorece así la síntesis de glucógeno. Este efecto se suma a la capacidad de la insulina de disminuir la concentración de cAMP.

La insulina también modifica y controla procesos nucleares específicos de transcripción o traducción genética (control lento). Una de las enzimas sobre las cuales ejerce este tipo de control es la fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK), que cataliza un paso limitante de la gluconeogénesis. La síntesis de PEPCK es reducida por la insulina a través de su acción sobre la transcripción génica.

Tabla 46-4. Factores de crecimiento con actividad insulinosímil

Denominación	*Peso molecular*	*Fuente de origen*
Factor insulinosímil I (IGF-I)	7.650	Plasma humano
Factor insulinosímil II (IGF-II)	7.470	Plasma humano
Somatomedina A	~ 7.500	Plasma humano
Somatomedina B	~ 7.600	Plasma humano
Actividad estimulatoria de la multiplicación (MSA)	7.000-8.700	Suero bovino y cultivo de hepatocitos
Factor de crecimiento neural (NGF)		Glándula submaxilar de ratón
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)		Glándula submaxilar de ratón

Tabla 46-5. Efectos metabólicos de la insulina en el hígado, el músculo y el tejido adiposo

Estimula

Fosforilación de glucosa (H)
Transporte de glucosa (M, TA)
Glucólisis
Glucogenogénesis
Vía de las pentosas (H, TA)
Transporte de aminoácidos
Síntesis de DNA, RNA y ATP (H)
Síntesis de proteínas y ácidos nucleicos
Lipogénesis
Activación de ATPasa (Na^+-K^+) (TA)
Transporte de K^+ y Mg^{2+} (M)
Captación de K^+ y Mg^{2+} (H)

Inhibe

Glucogenólisis
Gluconeogénesis
Proteólisis
Captación de alanina y otros aminoácidos gluconeogenéticos (H)
Ureagénesis
Lipólisis
Oxidación de ácidos grasos (H, M)
Oxidación de cuerpos cetónicos
Transporte de Na^+ (M)

H, hígado; *M*, músculo; *TA*, tejido adiposo. Donde no se especifica, los efectos son comunes a los tres tejidos.

Otro ejemplo es la síntesis de acetil-CoA-carboxilasa, enzima limitante de la velocidad de la lipogénesis, que se incrementa por estímulo de la insulina. Además, la insulina interviene en el control rápido de la lipogénesis por medio de una fosfatasa que activa a la acetil-CoA-carboxilasa.

En la tabla 46-6 se indican las enzimas sobre las cuales la insulina ejerce efectos regulatorios. Puede verse que, por acción de la hormona, la glucosa pasa a ser el sustrato oxidable más utilizado y disminuye en consecuencia la utilización de ácidos grasos (efecto anticetogénico).

Al mismo tiempo, la insulina incrementa los depósitos de glúcidos (glucogenogénesis), de lípidos (lipogénesis) y de proteínas (proteinopoyesis).

En ausencia absoluta o relativa de insulina estos procesos se invierten: disminuye la utilización de la glucosa como sustrato oxidable y se utilizan en su lugar ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Mediante la gluconeogénesis, los aminoácidos también son empleados como proveedores de energía. Predominan entonces los procesos de movilización (glucogenólisis, lipólisis, gluconeogénesis y proteinólisis), con el consiguiente empobrecimiento de los depósitos y reservas de sustratos y de energía (fig. 46-11).

A lo largo del día, en condiciones fisiológicas y con el régimen de ingesta que le imponen sus ocupaciones, el ser humano pasa por períodos de abundancia de sustratos disponibles en sangre (período posabsortivo) y períodos más o menos prolongados de disminución de éstos (período interdigestivo). Este último alcanza su magnitud máxima durante el reposo nocturno. La homeostasis del medio interno se alcanza entonces a lo largo del día con variaciones relativamente extremas tanto de los niveles circulantes de insulina, y por consiguiente de su acción, como del depósito, la movilización y el empleo de diferentes sustratos oxidables para la obtención de energía. En consecuencia, ciertos estados patológicos, como los síndromes hipoglucemiantes (hiperinsulinismo absoluto o relativo) o hiperglucemiantes (déficit absoluto o relativo de insulina), reproducen estados que ocurren espontáneamente durante el día en condiciones normales, pero llevados a una magnitud tal que superan la capacidad de los mecanismos de regulación disponibles.

Efectos del déficit de insulina. El conocimiento de las acciones de la insulina y de los procesos fisiológicos que son afectados directa o indirectamente por ella se obtuvieron inicialmente a partir de observaciones clínicas. La consideración de algunos de los síntomas clásicos de su déficit, observados en la diabetes, proporciona un buen punto de partida para comprender la fisiología de la insulina.

Hiperglucemia. En el individuo normal, la concentración de glucosa en sangre se mantiene dentro del rango de 70-110 mg/dl de plasma. Después de la ingestión de una comida rica en hidratos de carbono sólo hay un aumento pequeño y momentáneo de la glucemia, y el exceso de glucosa desaparece rápidamente de la circulación. Sin embargo, en las personas con diabetes, la secreción inadecuada de insulina impide el manejo correcto de la sobrecarga de glucosa y afecta la capacidad para eliminarla del plasma, de modo que la glucemia puede alcanzar valores de 300 a 400 mg/dl y llegar hasta 1.000 mg/dl.

La prueba oral de tolerancia a la glucosa, que determina la capacidad de una persona para eliminar una carga de glucosa, se utiliza en clínica para evaluar las alteraciones del manejo de los glúcidos, que en muchos casos preceden en varios años a la aparición de diabetes. La prueba consiste en administrar 75 g de glucosa en solución y medir periódicamente durante dos horas la concentración de glucosa en

Tabla 46-6. Efecto de la insulina y del glucagón sobre la actividad de enzimas reguladoras del metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos

	Insulina	*Glucagón*
Glucólisis y glucogénesis		
Glucocinasa, fosfofructocinasa, piruvatocinasa, piruvato-deshidrogenasa, sistema de la glucógeno-sintasa	Aumenta	—
Gluconeogénesis		
Piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato-carboxicinasa, fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucosa-6-fosfatasa	Disminuye	Aumenta
Derivación de la hexosa-monofosfato y lipogénesis		
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, 6-fosfogluconato-deshidrogenasa, enzima málica, ATP-citrato-liasa, acetil-CoA-carboxilasa, complejo sintetasa de ácidos grasos	Aumenta	—

sangre. En los sujetos normales la glucemia en ningún momento supera los 180 mg/dl, y regresa a su valor basal a las 2 horas de la ingesta de glucosa. Si la glucemia a las dos horas es igual o mayor de 200 mg/dl, se establece el diagnóstico de diabetes; si la glucemia es menor de 200 mg/dl pero mayor de 180 mg/dl, se considera que la persona tiene intolerancia a la glucosa.

Glucosuria. Normalmente, el túbulo renal tiene capacidad suficiente para transportar y reabsorber toda la glucosa filtrada en el glomérulo, de modo que no aparece glucosa en la orina (véase cap. 38). Si la glucemia es mayor de180 mg/dl, la glucosa filtrada por el glomérulo supera la capacidad de reabsorción tubular y aparece en la orina (*glucosuria*).

Poliuria. Cuando la glucosa filtrada no es reabsorbida por los túbulos proximales y permanece en la luz tubular, el aumento consiguiente de la osmolaridad retiene agua en el túbulo. El volumen anormalmente alto de agua presente en la luz tubular no puede ser reabsorbido en la porción distal del nefrón y su eliminación por la orina produce *poliuria*.

Polidipsia. La pérdida excesiva de agua por el riñón acarrea deshidratación y ésta, como mecanismo de compensación, estimula la sed, condición llamada *polidipsia* (ingesta excesiva de agua).

Polifagia. Se denomina así al consumo excesivo de alimentos. En las personas con diabetes mal compensada, el aumento de la ingesta es un mecanismo que trata de compensar la mala utilización de sustratos metabólicos y la pérdida de glucosa por la orina.

Pérdida de peso. A pesar del mayor apetito y de la mayor ingesta de alimentos, el déficit de insulina reduce todos los procesos anabólicos y acelera los catabólicos. Entre estos últimos debemos mencionar:

a) La degradación acelerada de proteínas, particularmente en el músculo, proporciona un sustrato para la gluconeogénesis.

b) El aumento de la movilización y utilización de grasas almacenadas favorece indirectamente el incremento de los triglicéridos circulantes y acarrea *hiperlipemia* (concentración elevada de lípidos en sangre).

c) La oxidación de los ácidos grasos por el hígado determina una mayor producción de cuerpos cetónicos (*cetosis*), que son liberados en la sangre y producen *cetonemia*.

La cetosis es comúnmente consecuencia de la menor disponibilidad de hidratos de carbono. Esto condiciona dos procesos: a) altera el equilibrio entre la lipogénesis y la lipólisis en el tejido adiposo, con predominio de esta última al no disponerse de suficiente cantidad de α-glicerofosfato proveniente de la glucólisis; por ende, el tejido adiposo libera gran cantidad de ácidos grasos, sustrato principal para la cetogénesis; b) estos ácidos grasos, provenientes del tejido adiposo, son degradados en el hígado por β-oxidación que genera acetil-CoA en exceso.

El metabolismo de los ácidos grasos representa un mecanismo de ahorro de carbohidratos, ya que, al incrementar el aporte al hígado de acetil-CoA, pone en marcha el mecanismo de la gluconeogénesis, con disminución consecutiva de la glucólisis, incluida la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato.

Las moléculas de acetil-CoA que no pueden entrar en el ciclo de Krebs por no disponerse de una cantidad equivalente de oxalacetato para unirse y formar ácido cítrico se condensan entre sí para producir acetoacetil-CoA. Esta última genera, por diferentes reacciones, los denominados cuerpos cetónicos (acetoacetato, ácido β-hidroxibutírico y acetona).

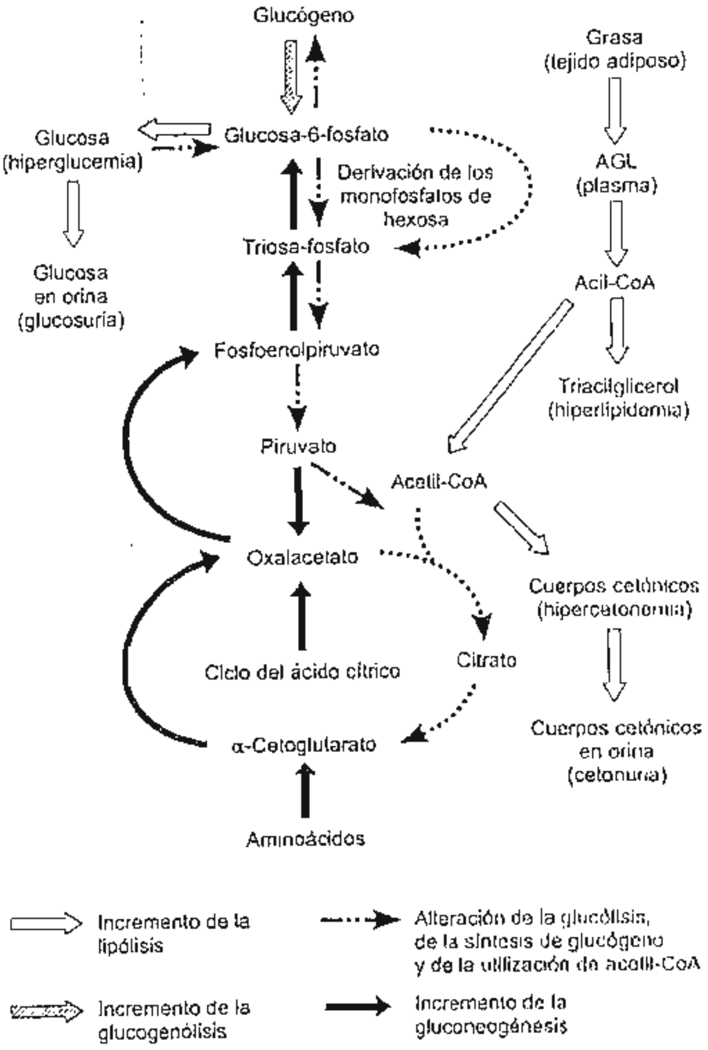

Glucógeno
Grasa
(tejido adiposo)
Glucosa
(hiperglucemia)
Glucosa-6-fosfato
AGL
(plasma)
Derivación de los
monofosfatos de
hexosa
Triosa-fosfato
Glucosa
en orina
(glucosuria)
Acil-CoA
Fosfoenolpiruvato
Triacilglicerol
(hiperlipidemia)
Piruvato
Acetil-CoA
Oxalacetato
Cuerpos cetónicos
(hipercetonemia)
Ciclo del ácido cítrico
Citrato
Cuerpos cetónicos
en orina
(cetonuria)
α-Cetoglutarato
Aminoácidos
Incremento de la
lipólisis
Alteración de la glucólisis,
de la síntesis de glucógeno
y de la utilización de acetil-CoA
Incremento de la
glucogenólisis
Incremento de la
gluconeogénesis

Fig. 46-11. Metabolismo anormal en el hígado durante la diabetes no controlada. (Adaptada de Murray y col.)

Como los cuerpos cetónicos no son oxidados por el hígado en magnitud importante, son liberados hacia la periferia para ser extraídos y oxidados en tejidos como el músculo, que los utiliza en forma preferente a la glucosa.

En condiciones normales, la concentración sanguínea de cuerpos cetónicos expresados como acetona no excede de 1 mg/dl. Cuando la producción hepática supera la capacidad oxidativa de los tejidos periféricos, la cetonemia y la cetonuria aumentan y se origina la situación denominada cetosis. Se ha estimado que esta saturación tiene lugar cuando se alcanza una concentración en sangre de aproximadamente 70 mg/dl.

Los cuerpos cetónicos, dado su carácter ácido, consumen bases amortiguadoras del medio interno. Al disminuir la reserva alcalina, el pH sanguíneo desciende y conduce a la cetoacidosis.

Los cuerpos cetónicos son pequeñas moléculas que filtran rápidamente en el glomérulo, lo cual, sumado a un mecanismo tubular de capacidad limitada, hace que aparezcan en la orina (*cetonuria*) cuando aumentan sus niveles en sangre. Por su efecto osmótico, agravan la poliuria producida por la hiperglucemia.

La hiperglucemia consecutiva a esta secuencia de hechos proviene de una "subutilización" de la glucosa por el

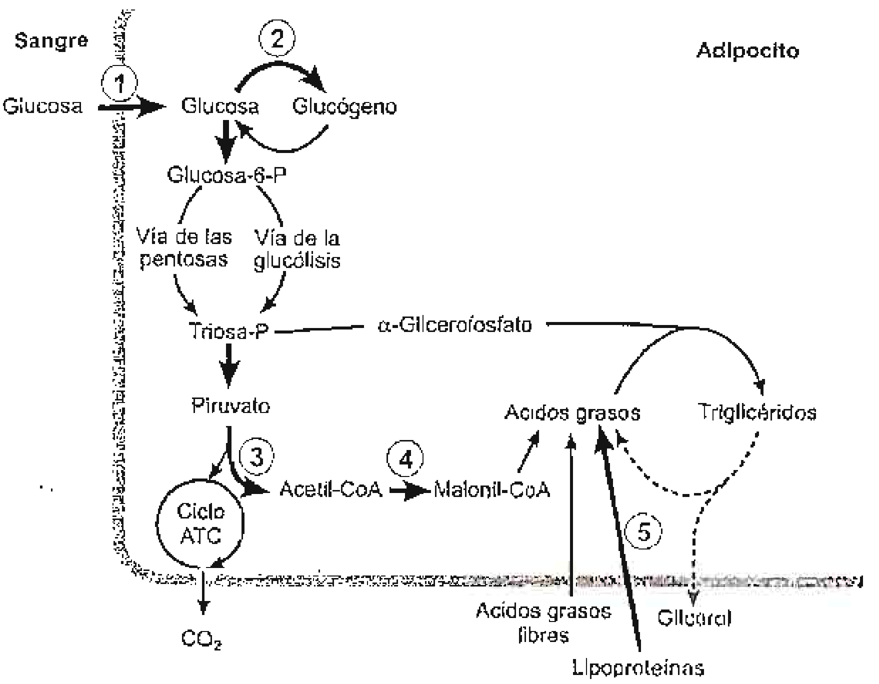


Fig. 46-12. Metabolismo de lípidos y carbohidratos en el tejido adiposo. Las *flechas gruesas* corresponden a las reacciones estimuladas por la insulina: *1*, transporte de glucosa; *2*, conversión del exceso de glucosa en glucógeno; *3*, descarboxilación del piruvato; *4*, iniciación de la síntesis de ácidos grasos; *5*, captación de ácidos grasos de las lipoproteínas circulantes. Las *flechas entrecortadas* indican las reacciones inhibidas por la insulina, correspondientes a la degradación de triglicéridos.

músculo y el tejido adiposo y de una "sobreproducción" de glucosa por el hígado y de glicerol y ácidos grasos por el tejido adiposo. La gluconeogénesis aumenta a expensas de la proteína muscular, principal fuente de aminoácidos, y de la depleción de los depósitos de grasa corporal. El efecto neto de la falta de insulina es una acentuada reducción de la capacidad para almacenar glucógeno, grasa y proteínas.

La insulina ejerce gran variedad de efectos en diferentes células, tales como las del tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado, para defender y expandir las reservas de triglicéridos, glucógeno y proteínas. Pocos minutos después de una inyección intravenosa de insulina, se observa una marcada disminución de la concentración plasmática de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y potasio. Si la dosis de insulina es suficientemente grande, la glucemia puede descender tanto que no alcanza a cubrir la demanda del sistema nervioso central y sobreviene un *coma hipoglucémico*.

La insulina baja la glucemia por dos mecanismos:

a) aumenta la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo, y

b) disminuye su producción y liberación por el hígado.

La insulina también desciende la concentración de aminoácidos circulantes al estimular su captación por el músculo y reducir su liberación.

Asimismo, baja la concentración de ácidos grasos libres al bloquear su liberación en los adipocitos, y por ende merma la producción de cuerpos cetónicos y su concentración en la sangre.

La disminución del potasio genera hiperpolarización de la membrana plasmática de las células del músculo, de los hepatocitos y de las células adiposas.

Efectos en el tejido adiposo. La insulina aumenta el depósito de grasa en el tejido adiposo a consecuencia de la combinación de varios efectos:

a) incrementa la síntesis de ácidos grasos de cadena larga a partir de la glucosa;

b) aumenta la síntesis de triglicéridos a partir de los ácidos grasos y del glicerol (*esterificación*) provenientes de la glucólisis;

c) disminuye la degradación de los triglicéridos (lipólisis), y

d) aumenta la captación de grasas de las lipoproteínas de la sangre (activación de la LPL).

Las etapas relevantes de su acción metabólica se ilustran en la figura 46-12.

El balance entre la lipólisis y la esterificación es la determinante principal del metabolismo del adipocito. La intensidad de la lipólisis depende de la actividad de la *triglicérido-lipasa*. En condiciones basales, en que la concentración de insulina circulante es baja, la lipólisis es poco activa, pero aumenta significativamente cuando se incrementa la concentración intracelular de cAMP. La *lipasa sensible a hormonas* (glucagón o catecolaminas) cataliza la rotura de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos pueden reesterificarse en triglicéridos o salir del adipocito y aumentar la concentración de ácidos grasos libres en la sangre.

La esterificación de los ácidos grasos requiere la disponibilidad de glicerol fosforilado en su carbono α (α-glicerofosfato). Como el tejido adiposo carece de la enzima capaz de fosforilarlo, el glicerol libre producido por la lipólisis no se puede reutilizar y pasa en su totalidad a la sangre. El α-glicerofosfato necesario para la esterificación proviene de los intermediarios de tres carbonos fosforilados producidos durante la glucólisis (fig. 46-12).

La *lipasa sensible a hormonas* es activada por hormonas lipolíticas que promueven su fosforilación por la PKA. La insulina interfiere en esta activación de la lipasa al inhibir la formación de cAMP y acelerar su degradación. Al aumentar simultáneamente la glucólisis, la insulina provee de α-glicerofosfato y de esta manera aumenta su esterificación con los ácidos grados. El resultado neto de estas acciones es la preservación de los depósitos de triglicéridos a expensas de los ácidos grasos libres, cuya concentración en la sangre cae rápidamente.

Como la glucosa no difunde rápidamente a través de la membrana plasmática, su ingreso en los adipocitos depende de la disponibilidad de transportadores de glucosa (GLUT4) presentes en ella. La insulina aumenta el número y la actividad de los GLUT4 en la superficie del adipocito estimulando la translocación y fusión de las vesículas que lo contienen con la membrana plasmática del adipocito (fig. 46-10), lo cual incrementa la captación y el metabolismo celular de la glucosa.

La insulina acelera la síntesis de ácidos grasos al aumentar la metabolización de la glucosa y activar dos enzimas que dirigen el flujo de los carbonos derivados de la glucosa hacia dicha síntesis; esto es, aumenta la conversión de piruvato en acetil-CoA (*piruvato-deshidrogenasa*), precursor inmediato de ácidos grasos de cadena larga, y estimula la carboxilación de la acetil-CoA en malonil-CoA (*acetil-CoA-carboxilasa)*, que es la reacción determinante en la síntesis de ácidos grasos (véase cap. 42).

La grasa y los triglicéridos provenientes de la dieta y de la síntesis hepática son transportados como lipoproteínas al tejido adiposo para su almacenamiento. La captación de su porción lipídica por los adipocitos depende de la rotura de las uniones éster por la *lipoproteína-lipasa* para liberar ácidos grasos, reacción que tiene lugar en la superficie del adipocito o en los capilares. La insulina promueve la síntesis de esta enzima.

Efectos en el músculo. La insulina aumenta la captación de glucosa por el músculo y promueve su metabolización hacia la formación de glucógeno (fig. 46-13).

Como el tejido muscular representa un 50% de la masa corporal, la captación de glucosa por el músculo es responsable de la desaparición de una fracción importante de glucosa circulante después de una inyección de insulina.

Dado que la utilización de glucosa en el músculo es limitada por la permeabilidad de la membrana plasmática, la insulina acelera su entrada movilizando las vesículas que contienen GLUT4 por el mismo mecanismo que opera en los adipocitos.

Para su metabolización, la glucosa es convertida en glucosa-6-fosfato en una reacción catalizada por la *hexocinasa*. En estado basal, la glucosa que entra en la célula es fosforilada de inmediato, de modo que la concentración intracelular de glucosa libre es virtualmente nula. Sin embargo, si la oxidación de ácidos grasos es rápida, la fosforilación puede disminuir porque los productos de la oxidación de los ácidos grasos inhiben a la *fosfofructocinasa*, enzima responsable de la adición del segundo grupo fosfato. Como consecuencia de ello se produce una acumulación de glucosa-6-fosfato que inhibe fuertemente a la hexocinasa y determina un aumento intracelular de glucosa libre y una disminución del gradiente de concentración a ambos lados de la membrana, necesario para la captación ulterior de glucosa.

La insulina acelera indirectamente la fosforilación de la glucosa en el músculo al limitar la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo. Este efecto indirecto de la insulina sobre la actividad de la hexocinasa requiere un tiempo mayor (minutos a horas) que el de la aceleración del transporte de glucosa (segundos). En un lapso aún mayor, la insulina también aumenta la síntesis de hexocinasa.

La síntesis y la degradación de proteínas son procesos comunes a todos los tejidos. En el individuo que ha completado su crecimiento, ambos procesos se mantienen en equilibrio, de manera que no hay aumento ni disminución netos de la proteína corporal. La insulina aumenta la síntesis y disminuye la degradación de las proteínas. En su ausencia, hay una pérdida neta de proteína muscular y el músculo libera aminoácidos, que sirven de sustrato para la gluconeogénesis y la ureagénesis en el hígado.

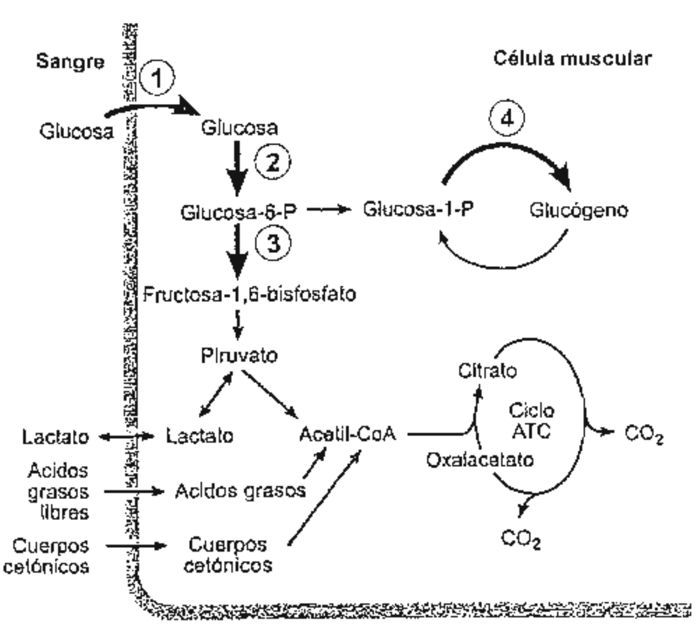


Fig. 46-13. Metabolismo de lípidos y carbohidratos en el músculo. Las *flechas gruesas* indican las reacciones estimuladas por la insulina: *1*, transporte de glucosa; *2*, fosforilación de la glucosa por la hexocinasa; *3*, adición del segundo grupo fosfato por la fosfofructocinasa; *4*, almacenamiento de la glucosa como glucógeno.

La insulina promueve la síntesis de proteínas estimulando diferentes etapas de este proceso:

a) aumenta la captación de aminoácidos de la sangre al estimular su transporte a través de la membrana plasmática y su incorporación a las proteínas;

b) incrementa la unión del RNA mensajero a los ribosomas, como lo demuestra el aumento de polisomas;

c) eleva el RNA total en el músculo, y

d) disminuye la degradación de proteínas.

Efectos en el hígado. La insulina disminuye la liberación hepática de glucosa y promueve el almacenamiento de glucógeno. Inhibe la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la ureagénesis y la cetogénesis, y estimula la síntesis de ácidos grasos y proteínas. Estos efectos son consecuencia del proceso de activación-inactivación y de la síntesis de varias enzimas hepáticas. Todos ellos son reforzados indirectamente por acciones de la insulina sobre el músculo y el tejido adiposo que redundan en un menor aporte de sustratos para la gluconeogénesis y la cetogénesis.

Liberación y captación hepática de glucosa. El hígado capta glucosa cuando la glucemia es elevada y la libera cuando ésta disminuye. El transporte de glucosa en los hepatocitos depende de una isoforma de GLUT sensible a la insulina (GLUT2), y la captación o la liberación neta de glucosa, de su gradiente entre el compartimiento extracelular y el intracelular.

La concentración intracelular de glucosa libre depende del balance entre su fosforilación y desfosforilación (fig. 46-14, ciclo II). Las dos enzimas que catalizan la fosforilación de la glucosa en el hígado son la *hexocinasa*, que tiene alta afinidad por la glucosa y otros monosacáridos, y la *glucocinasa*, que es específica para la glucosa. La glucocinasa se activa sólo en presencia de concentraciones elevadas de glucosa.

La desfosforilación de la glucosa requiere de la actividad de la *glucosa-6-fosfatasa*. La insulina inhibe la síntesis de glucosa-6-fosfatasa y aumenta la de glucocinasa, lo que produce aumento de la captación neta de glucosa. Esta

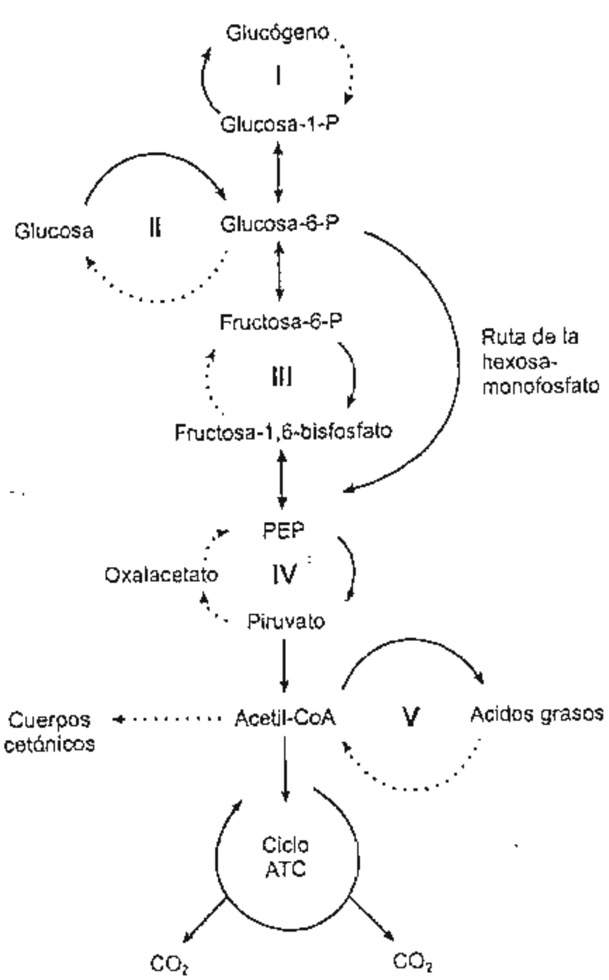

Glucógeno
I
Glucosa-1-P
Glucosa
II
Glucosa-6-P
Fructosa-6-P
III
Fructosa-1,6-bisfosfato
Ruta de la hexosa-monofosfato
PEP
Oxalacetato
IV
Piruvato
Cuerpos cetónicos
Acetil-CoA
V
Acidos grasos
Ciclo ATC
CO_2
CO_2

Fig. 46-14. Metabolismo de la glucosa en los hepatocitos. En el gráfico también se muestra el efecto de la insulina sobre dicho metabolismo. Las *flechas llenas* indican las reacciones estimuladas, y las *punteadas*, las inhibidas por la insulina.

respuesta a la insulina dependiente de la síntesis enzimática es relativamente lenta y por lo tanto no contribuye a la regulación minuto a minuto de la glucemia.

Muchas de las acciones hepáticas de la insulina son opuestas a las del glucagón y tienen como base su efecto inhibidor de la producción y acción del cAMP. En este caso se modifica la actividad de enzimas ya presentes en los hepatocitos, y, por ende, estos efectos son de aparición rápida. La insulina disminuye la formación de cAMP, activa la enzima que lo degrada (*fosfodiesterasa*) e interfiere en su capacidad para activar a la PKA. Estos mecanismos favorecen la síntesis de glucógeno y aumentan la formación de fructosa-2,6-bisfosfato —que acelera la formación de glucosa-1,6-bisfosfato—, que da origen a triosa-fosfatos. Paralelamente, activa a la piruvato-cinasa y a la acetil-CoA-carboxilasa. En consecuencia, la insulina hace que la glucosa-6-fosfato se consuma dentro del hepatocito y no esté disponible para ser desfosforilada y liberada en la sangre como glucosa.

Lipogénesis y cetogénesis. La insulina afecta a varias enzimas de la glucólisis (fig. 46-14, ciclo IV) y promueve el flujo de sustratos hacia la lipogénesis en detrimento de la gluconeogénesis (fig. 46-15). La activación de la piruvato-cinasa convierte al fosfoenolpiruvato (PEP) en piruvato, que luego entra en la mitocondria. La insulina estimula la piruvato-deshidrogenasa mitocondrial, que cataliza la descarboxilación del piruvato en acetil-CoA, y de esa manera anula irreversiblemente la vía gluconeogénica.

La acetil-CoA debe retornar al citoplasma, donde tiene lugar la lipogénesis. Este proceso requiere su condensación con oxalacetato para formar citrato, que es transportado a través de la membrana mitocondrial. Una vez en el citosol, el citrato es desdoblado en acetil-CoA y oxalacetato. Debe recordarse que el oxalacetato es un intermediario crucial en la gluconeogénesis y es convertido en PEP por la *fosfoenolpiruvato-carboxicinasa*. La insulina impide el flujo de este sustrato lipogénico al inhibir la síntesis de esta enzima. En consecuencia, la única alternativa que le queda al oxalacetato citosólico es su descarboxilación en piruvato.

Finalmente, la insulina aumenta la actividad de la *acetil-CoA-carboxilasa*, enzima que cataliza la síntesis de ácidos grasos. La activación se logra disminuyendo la acción inhibidora del cAMP y promoviendo la polimerización de subunidades inactivas de la enzima, que forma un complejo activo. La malonil-CoA resultante: a) se condensa para formar ácidos grasos de cadena larga, y b) inhibe a la carnitina-aciltransferasa, con lo cual disminuye la entrada de ácidos grasos y su oxidación en las mitocondrias. El resultado final es una inhibición de la cetogénesis (fig. 46-16).

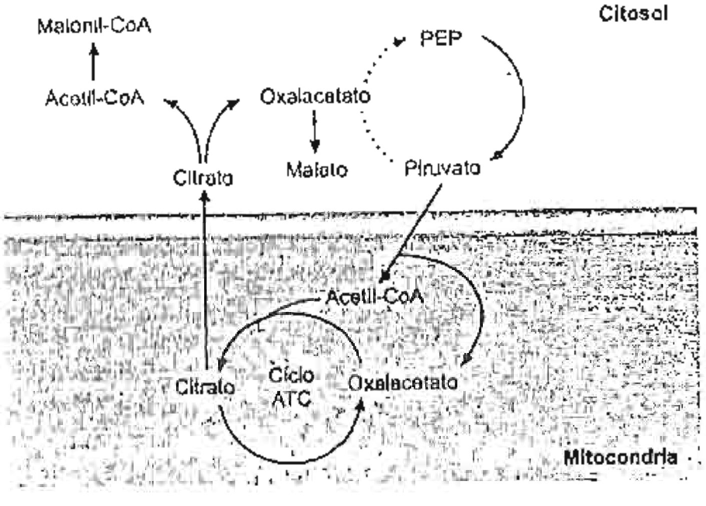

Citosol
Malonil-CoA
Acetil-CoA
Oxalacetato
PEP
Citrato
Malato
Piruvato
Acetil-CoA
Citrato
Ciclo ATC
Oxalacetato
Mitocondria

Fig. 46-15. Efecto de la insulina sobre la lipogénesis en los hepatocitos. Las *flechas llenas* indican las reacciones estimuladas, y las *punteadas*, las reacciones inhibidas por la insulina. *PEP*, fosfoenolpiruvato.

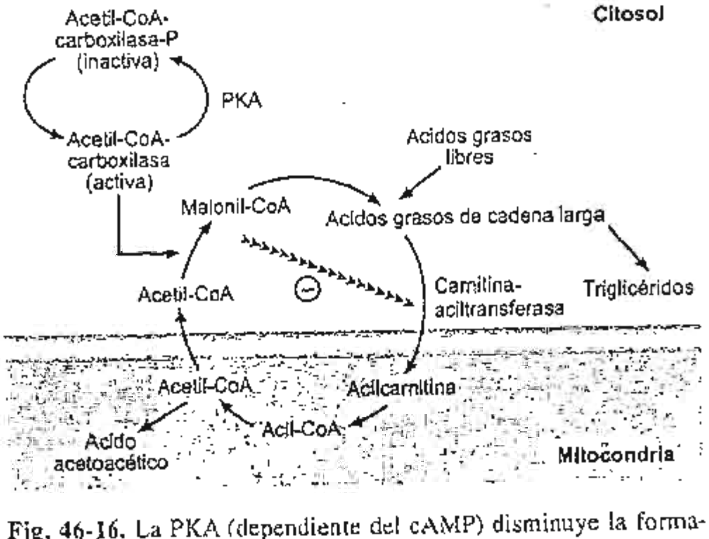

Citosol
Acetil-CoA-carboxilasa-P (inactiva)
PKA
Acetil-CoA-carboxilasa (activa)
Acidos grasos libres
Malonil-CoA
Acidos grasos de cadena larga
Acetil-CoA
⊖
Carnitina-aciltransferasa
Triglicéridos
Acetil-CoA
Acilcarnitina
Acil-CoA
Acido acetoacético
Mitocondria

Fig. 46-16. La PKA (dependiente del cAMP) disminuye la formación de malonil-CoA, lo que facilita el ingreso de ácidos grasos libres en la mitocondria, donde se oxidan. De ese modo estimula indirectamente la cetogénesis. La insulina produce el efecto opuesto.

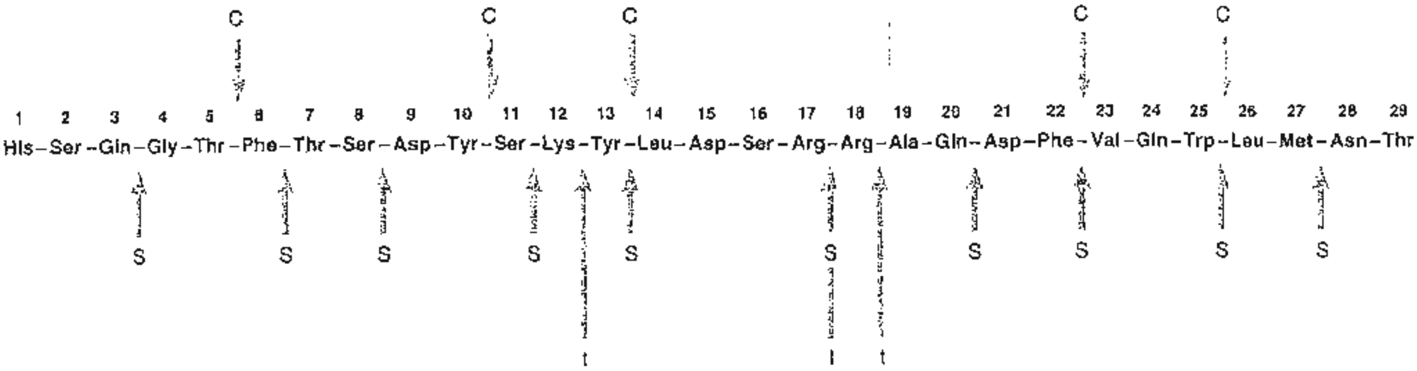

C
C
C
C
C
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
His–Ser–Gln–Gly–Thr–Phe–Thr–Ser–Asp–Tyr–Ser–Lys–Tyr–Leu–Asp–Ser–Arg–Arg–Ala–Gln–Asp–Phe–Val–Gln–Trp–Leu–Met–Asn–Thr
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S
t
t
t

Fig. 46-17. Secuencia de aminoácidos del glucagón porcino.

Aunque la oxidación hepática de la glucosa o de los ácidos grasos aumenta la provisión de acetil-CoA al citosol, la cetogénesis sólo resulta de la oxidación de los ácidos grasos. La razón principal es que la lipogénesis, que generalmente acompaña a la utilización de glucosa, proporciona una vía alternativa para la eliminación de acetil-CoA. También existen diferencias cuantitativas en la producción de acetil-CoA a partir de la glucosa y de los ácidos grasos: 1 mol de glucosa produce sólo 2 moles de acetil-CoA, mientras que cada mol de ácido graso produce 8 o 9 moles.

Los términos "bloquear" e "inhibir" son relativos y no absolutos, ya que raramente la inhibición de la actividad de una enzima es absoluta. Fisiológicamente, tanto la insulina como el glucagón están presentes al mismo tiempo, y la dirección que adopten las vías metabólicas dependerá de las influencias relativas de ambas hormonas. En consecuencia, es la relación, más que la concentración absoluta de estas hormonas, la que determina la respuesta hepática.

GLUCAGON

El glucagón es un polipéptido de 29 aminoácidos de cadena no ramificada, con un peso molecular de 3.485 Da (fig. 46-17). Su secuencia de aminoácidos se ha preservado notablemente a lo largo de la evolución de los vertebrados y es idéntica en todas las especies de mamíferos.

Esta hormona se forma a partir de un precursor (proglucagón) de mayor peso molecular (9 a 12 kDa), codificado por un gen que se expresa en las células A del páncreas endocrino, en las células L (neuroendocrinas) del intestino y en algunas neuronas diseminadas a lo largo del tallo cerebral. Tal como se muestra en la figura 46-18, el proglucagón es procesado de manera diferente en el páncreas y en el intestino; esto hace que las células A pancreáticas liberen primordialmente glucagón, péptidos glicentinosímiles y un fragmento de proglucagón parcialmente procesado. Las células L intestinales, en cambio, liberan principalmente glicentina, oxintomodulina, péptidos glucagonosímiles I y II (GLP-I y II) y péptido intermediario II (IP-II).

Tanto la regulación de la secreción de las células A y L como el efecto biológico de sus productos de secreción son diferentes. Mientras que la hipoglucemia estimula la secreción de glucagón pancreático, la liberación de glucagón intestinal se produce en respuesta al aumento posprandial de la glucemia. Este aumento de la secreción de glucagón intestinal cumple un importante rol modulador positivo de la secreción de insulina en respuesta a la absorción intestinal de glucosa (fig. 46-19). En efecto, el GLP-1 de origen intestinal y no el glucagón liberado por las células A del islote es el responsable del efecto insulinotrópico atribuido a este último.

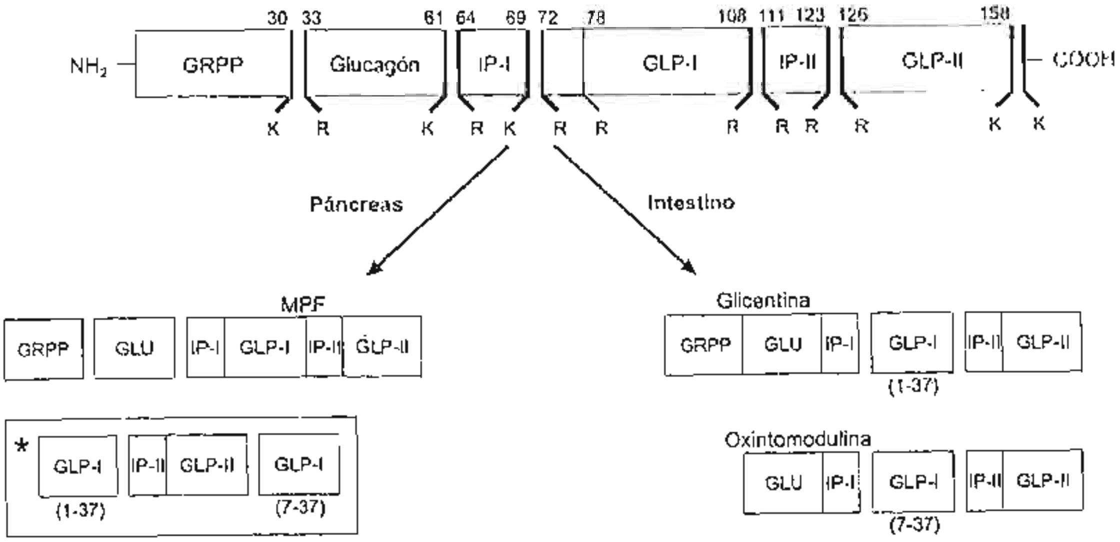

30 33 61 64 69 72 78 108 111 123 126 158
NH₂
GRPP
Glucagón
IP-I
GLP-I
IP-II
GLP-II
COOH
K R K R K R R R R R R K K
Páncreas
Intestino
MPF
GRPP
GLU
IP-I
GLP-I
IP-II
GLP-II
*
GLP-I
IP-II
GLP-II
GLP-I
(1-37)
(7-37)
Glicentina
GRPP
GLU
IP-I
GLP-I
IP-II
GLP-II
(1-37)
Oxintomodulina
GLU
IP-I
GLP-I
IP-II
GLP-II
(7-37)

Fig. 46-18. Esquema del procesamiento del precursor del glucagón y los diferentes productos que se originan a nivel pancreático e intestinal. En el recuadro marcado con asterisco se muestran los compuestos glucagonosímiles (*GLP*) de origen intestinal. *GRPP*, polipéptido pancreático relacionado con la glicentina; *GLU*, glucagón; *MPF*, fragmento C terminal (el MPF no es procesado ulteriormente a nivel pancreático); *IP*, péptido intermediario.

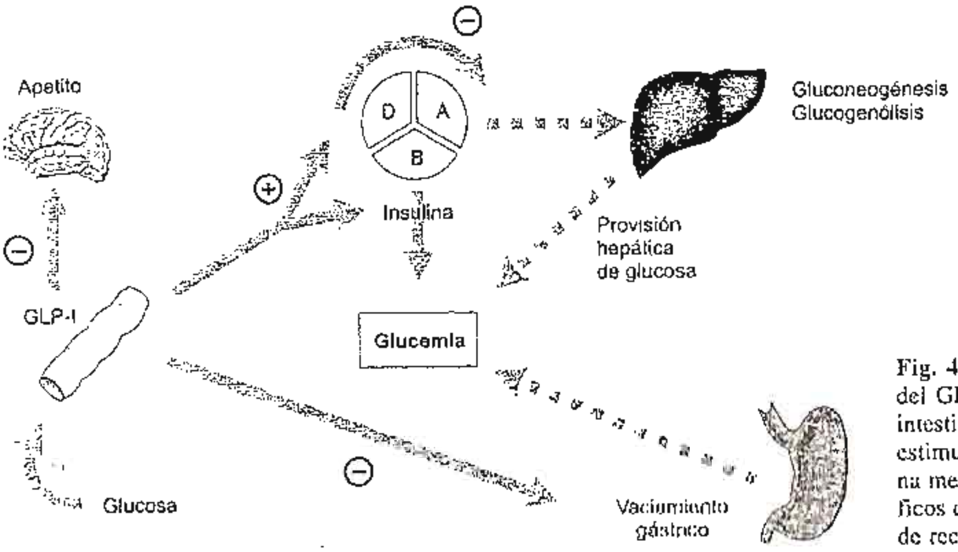


Fig. 46-19. Mecanismo postulado para la acción del GLP-I. Este es liberado por las células L del intestino en respuesta a la absorción de glucosa, y estimula la secreción de insulina y de somatostatina mediante su interacción con receptores específicos de las células insulares. El hepatocito carece de receptores específicos para este péptido.

El GLP-I es también un potente inhibidor del vaciamiento gástrico y del apetito, por lo cual retarda la absorción de glucosa y previene su ingreso por la nueva ingestión. A través de la estimulación de la secreción de somatostatina, inhibe la secreción de glucagón pancreático y, por lo tanto, suprime el efecto glucogenolítico de éste sobre el hígado, con lo cual contribuye a disminuir la glucemia. Este complejo mecanismo de acción del GLP-I se muestra en la figura 46-19. Por el contrario, el glucagón pancreático produce hiperglucemia como consecuencia del estímulo de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática.

Secreción de glucagón

El glucagón es almacenado en gránulos producidos en el complejo de Golgi de las células A y secretado, al igual que otras hormonas peptídicas, por exocitosis. Los mecanismos intracelulares que regulan su secreción no difieren de los invocados para otras hormonas polipeptídicas.

La célula A reacciona ante la hiperglucemia con bloqueo de la liberación de glucagón; por el contrario, la hipoglucemia aumenta su liberación. Por analogía, los niveles elevados de ácidos grasos y cuerpos cetónicos inhiben la liberación de glucagón.

La concentración de glucosa en sangre es la determinante más importante de la secreción de glucagón en personas normales. La secreción de glucagón alcanza su máxima inhibición cuando la glucemia excede de los 200 mg/dl; esta inhibición es proporcionalmente menor a concentraciones menores, y desaparece cuando la glucemia está por debajo de 50 mg/dl. Excepto inmediatamente después de una comida rica en hidratos de carbono, la glucemia permanece constante en valores en torno de los 90 mg/dl. En consecuencia, se halla dentro del rango en el cual la regulación de la secreción de glucagón por la glucosa es más eficiente, y las células A pueden responder a los cambios de la glucemia con un aumento o disminución adecuados de la liberación de la hormona.

La disminución de la glucemia (*hipoglucemia*) no sólo estimula directamente la secreción de glucagón, sino que, actuando a nivel del sistema nervioso central, promueve la liberación de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas intrainsulares. La acetilcolina y noradrenalina liberadas, al actuar sobre sus receptores en la membrana de las células A, estimulan la secreción de glucagón. Algunas fibras simpáticas liberan péptido intestinal vasoactivo (VIP), neurotransmisor que también estimula la secreción de glucagón. La respuesta simpática a la hipoglucemia comprende la secreción de adrenalina desde la médula suprarrenal, lo cual complementa el estímulo para la secreción de glucagón y refuerza sus acciones sobre el hepatocito.

Los aminoácidos, especialmente la arginina, la alanina y la glicina, son potentes estimuladores de la secreción de glucagón. Sin embargo, a excepción de la arginina, que produce una respuesta directa de las células A al aumentar su concentración en la sangre, la acción estimulante de los restantes aminoácidos depende de los niveles circulantes de glucosa; a mayor glucemia, menor respuesta. Por otra parte, la digestión de comidas ricas en proteínas produce la liberación de *colecistocinina* (CCK) por las células de la mucosa duodenal. Esta hormona es un potente secretagogo para las hormonas insulares y para las enzimas pancreáticas y permite alertar a las células A sobre el inminente ingreso de aminoácidos.

El aumento de la secreción de glucagón en respuesta a una comida rica en proteínas no sólo prepara al hígado para eliminar el exceso de aminoácidos mediante la gluconeogénesis, sino que también promueve la liberación hepática de glucosa. Como los aminoácidos estimulan la secreción de insulina, el aumento de la secreción de glucagón contrarresta el efecto hipoglucemiante de esa hormona.

En el mecanismo de inhibición de la secreción de glucagón participan, además de la glucosa, la insulina, la somatostatina y los ácidos grasos libres.

La insulina, que llega a las células A por vía endocrina y paracrina, inhibe directamente la secreción de glucagón, y su presencia es necesaria para que se manifieste el efecto inhibidor de la glucosa. Este último no se observa en algunas personas con diabetes en las que, a pesar de la hiperglucemia, hay liberación exagerada de glucagón. Esto sugiere que ante el déficit de insulina la célula A no puede utilizar la glucosa intracelular. Para compensarlo libera más glucagón, que al acentuar los fenómenos consecutivos al déficit de insulina sería responsable de la agravación del dismetabolismo diabético. Por ello se ha sugerido que la glucosa inhibiría la secreción de glucagón indirectamente por medio del aumento de la secreción de insulina.

Además de la CCK ya mencionada, la secreción de glucagón es estimulada por la gastrina y el cortisol. Por el contrario, la atropina, las catecolaminas (efecto α), la somatostatina y las hormonas tiroideas la inhiben.

El glucagón circula sin unirse a proteínas transportadoras y su vida media en la sangre es de 3 a 4 minutos; el hígado y el riñón son sitios importantes de su degradación. Las concentraciones de glucagón en la sangre periférica son considerablemente más bajas que las presentes en la sangre venosa portal. Esta diferencia refleja no sólo una mayor dilución en la circulación general, sino también el hecho de que el glucagón, al igual que la insulina, es degradado en parte a su paso por el hígado.

Mecanismo de acción del glucagón

El glucagón posee receptores ubicados en la membrana celular, cuyas propiedades (afinidad, especificidad, saturación, número finito y variable en función de la concentración extracelular de glucagón) son similares a las de los receptores de insulina. Existen, empero, características que les son propias, referidas tanto a la molécula hormonal como a la calidad del receptor y su mediador intracelular.

La presencia del primer aminoácido de la molécula de glucagón, la histidina, no es importante para el reconocimiento de la hormona por su receptor específico. En cambio, la integridad de su molécula, incluido este aminoácido, es imprescindible para que la interacción hormona-receptor se acompañe de un efecto metabólico.

La unión del glucagón a su receptor produce en éste modificaciones que no han sido aún totalmente esclarecidas. Entre los fenómenos descritos figura un cambio en la organización espacial de las moléculas del receptor y una mayor exposición de sus grupos sulfhidrilo. Esto provoca un aumento de la concentración intracelular de cAMP consecutivo a la activación de la adenilato-ciclasa. El aumento del cAMP desencadena una reacción en cascada cuyo corolario es la activación de diversos sistemas enzimáticos.

A nivel del hepatocito activa la glucógeno-fosforilasa, y estimula de esta forma la degradación de glucógeno y la liberación suprahepática de glucosa.

En la célula adiposa activa lipasas, y estimula así la degradación de triglicéridos con la consiguiente liberación de glicerol y ácidos grasos al compartimiento extracelular.

A través del aumento del cAMP, el glucagón ejerce un efecto inotrópico positivo a nivel miocárdico, estimula la liberación de varias hormonas anterohipofisarias y remeda varios de los efectos β-adrenérgicos de las catecolaminas.

El glucagón también puede activar el sistema mensajero del IP_3-DAG, con aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} y de la actividad de la PKC, respectivamente.

Acciones metabólicas del glucagón

Contrariamente a la insulina, el glucagón es una hormona que estimula la degradación de macromoléculas depositadas en diversos tejidos (tabla 46-6) y libera a la sangre productos de esa degradación, tales como glucosa y ácidos grasos libres, que son utilizados como sustratos oxidables para la obtención de energía.

La acción antagónica del glucagón respecto de la insulina lo convierte en un factor importante para mantener la homeostasis durante el ayuno, cuando el aporte de principios nutritivos exógenos está suprimido, o en situaciones de estrés, en las cuales los tejidos periféricos requieren mayor aporte de éstos. De ello se desprende la importancia del juego armónico de la insulina y el glucagón para obtener la homeostasis metabólica del individuo normal.

Acciones fisiológicas del glucagón

En circunstancias normales, el hígado es el principal blanco de la acción del glucagón. El glucagón también puede estimular el tejido adiposo y el corazón, pero requiere concentraciones alrededor de 1.000 veces mayores que las presentes en la sangre periférica.

El glucagón produce un aumento inmediato de la glucemia debido a la liberación hepática de glucosa consecutiva a su efecto estimulador de la degradación del glucógeno almacenado (*glucogenólisis*) y a su síntesis *de novo* a partir de precursores no glucídicos (*gluconeogénesis*).

Como los principales precursores de la gluconeogénesis son aminoácidos, en especial alanina, el glucagón también aumenta la producción hepática de urea (*ureagénesis*).

Otro tanto ocurre con la producción de cuerpos cetónicos (*cetogénesis*); el glucagón promueve la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y disminuye su esterificación y salida como lipoproteínas. También promueve la hidrólisis de triglicéridos hepáticos y libera ácidos grasos de cadena larga que, junto con los ácidos grasos que llegan al hígado desde el tejido adiposo, proporcionan el sustrato para la cetogénesis.

Producción de glucosa. Para comprender el mecanismo por el cual el glucagón estimula la liberación hepática de glucosa debemos recordar que algunas etapas del metabolismo de la glucosa no son reversibles en las condiciones imperantes en las células vivas. En consecuencia, la fosforilación y desfosforilación de algunos sustratos requieren enzimas diferentes, lo cual determina que existan etapas de control que, situadas estratégicamente en pasos claves, pueden dirigir el flujo de sustratos hacia un destino u otro. La regulación se logra modulando la actividad de las enzimas y aumentando o disminuyendo su síntesis.

Glucogenólisis. El cAMP formado en respuesta a la interacción del glucagón con sus receptores en la membrana del hepatocito activa a la PKA, que cataliza la fosforilación, y por ende la activación, de la *fosforilasa-cinasa* (fig. 46-20). Esta enzima cataliza la fosforilación de otra enzima, la *glucógeno-fosforilasa*, que hidroliza las uniones α-1,4 del glucógeno y libera así *glucosa-1-fosfato*. La gluco-

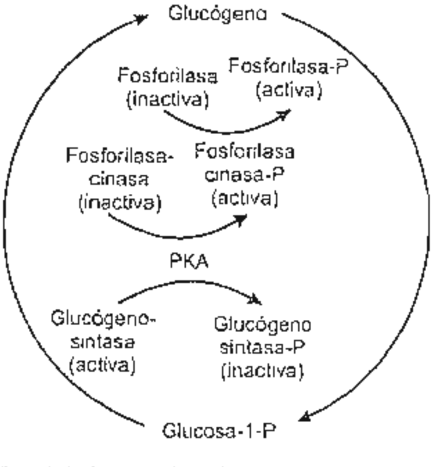

Glucógeno
Fosforilasa (inactiva)
Fosforilasa-P (activa)
Fosforilasa-cinasa (inactiva)
Fosforilasa cinasa-P (activa)
PKA
Glucógeno-sintasa (activa)
Glucógeno sintasa-P (inactiva)
Glucosa-1-P

Fig. 46-20. Papel de la proteína-cinasa A (*PKA*) en el metabolismo del glucógeno.

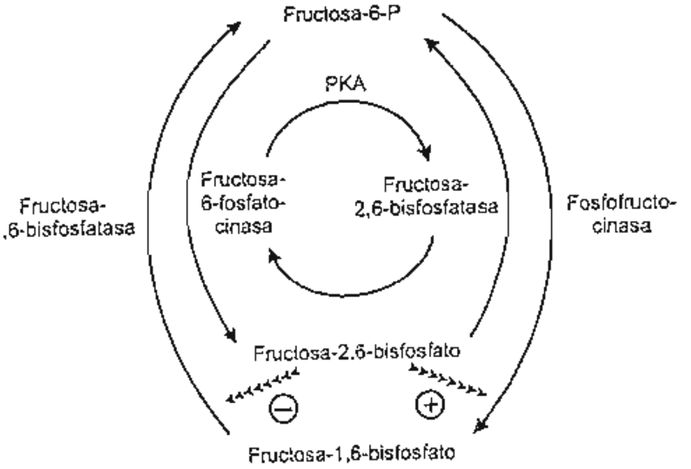


Fig. 46-21. Regulación del metabolismo de la fructosa-1,6-bisfosfato por la proteína-cinasa A (*PKA*) y la fructosa-2,6-bisfosfato. Esta última, cuya formación depende de la PKA, activa a la fosfofructocinasa e inhibe a la fructosa-1,6-bisfosfatasa.

sa-1-fosfato es sustrato de la *glucógeno-sintasa*, que cataliza la incorporación de la glucosa en glucógeno. La glucógeno-sintasa se inactiva cuando es fosforilada por la PKA. De esta manera el glucagón, al aumentar la formación de cAMP, simultáneamente promueve la hidrólisis del glucógeno y previene el reciclado de la glucosa en glucógeno.

La fosforilación de enzimas dependientes de cAMP que regulan la glucólisis a nivel de la fosfofructocinasa y de la acetil-CoA-carboxilasa evita el consumo de glucosa por el hepatocito, lo que deja como única alternativa para la glucosa recién despolimerizada su desfosforilación y difusión hacia la sangre.

Gluconeogénesis. Los precursores de glucosa entran en la vía gluconeogénica como compuestos de tres o cuatro carbonos. El glucagón dirige la conversión de los carbonos en glucosa acelerando su condensación en fructosa-fosfato, mientras que al mismo tiempo bloquea su escape desde la vía gluconeogénica (fig. 46-14, ciclos III y IV).

El cAMP controla la producción de un potente regulador del metabolismo, la *fructosa-2,6-bisfosfato*. Este compuesto activa la *fosfofructocinasa* e inhibe la *fructosa-1,6-bisfosfatasa*, y dirige así el flujo de sustratos hacia la glucólisis más que a la formación de glucosa (fig. 46-21). La fructosa-2,6-bisfosfato se forma a partir de la fructosa-6-fosfato por acción de una enzima bifuncional que, según su propio estado de fosforilación, cataliza la fosforilación de la fructosa-6-fosfato en fructosa-2,6-bisfosfato o la desfosforilación de la fructosa-2,6-bisfosfato en fructosa-6-fosfato. Esta enzima es sustrato de la PKA, y se comporta como una cinasa cuando está en su forma desfosforilada y como fosfatasa cuando está fosforilada. En presencia de cAMP, su activación disminuye rápidamente la fructosa-2,6-bisfosfato del hepatocito, y de esta manera dirige el flujo de sustrato hacia la producción de glucosa.

El otro paso regulatorio importante en la gluconeogénesis es la fosforilación y desfosforilación del piruvato (fig. 46-14, ciclo IV), por medio de la cual compuestos de tres o cuatro carbonos entran o salen de la vía gluconeogénica. La enzima citosólica que cataliza la desfosforilación del PEP es la *piruvato-cinasa* (fig. 46-22). Esta enzima es también sustrato de la PKA y es inhibida fuertemente cuando se fosforila, pero la inhibición puede superarse en presencia de fructosa-1,6-bisfosfato. Así, la activación de la PKA puede, en forma alternativa, disminuir directamente la actividad de la piruvato-cinasa o aumentar la disponibilidad de su activador, la fructosa-1,6-bisfosfato, mediante las reacciones que se muestran en la figura 46-21.

La inhibición de la piruvato-cinasa sería el efecto más importante del glucagón sobre la vía gluconeogénica.

La fosforilación del piruvato requiere su entrada en la mitocondria, donde es carboxilado para formar oxalacetato en una reacción catalizada por la *piruvato-carboxilasa*, y luego su salida al citosol para ser convertido en PEP por la *fosfoenolpiruvato-carboxicinasa*. La síntesis de esta enzima es acelerada por el cAMP, que puede, al menos en parte, promover indirectamente la reacción de la piruvato-carboxilasa.

Lipogénesis y cetogénesis. El destino alternativo del piruvato es su descarboxilación para formar acetil-CoA (fig. 46-22). Este compuesto acetilo de dos carbonos es la unidad para la síntesis de ácidos grasos, y eventualmente vuelve al citosol donde se produce la síntesis de ácidos grasos (*lipogénesis*).

La lipogénesis es el principal competidor de la gluconeogénesis para la utilización de los precursores de tres carbonos. El primer paso comprometido en la síntesis de ácidos grasos es la carboxilación de la acetil-CoA para formar malonil-CoA. La *acetil-CoA-carboxilasa*, enzima que cataliza esta reacción, es también sustrato de la PKA, y su actividad se inhibe potentemente cuando se fosforila.

La inhibición de la síntesis de ácidos grasos no sólo preserva al sustrato para la gluconeogénesis, sino que también previene la oxidación de la glucosa por la vía de la hexosa-monofosfato (fig. 46-14). El dinucleótido-fosfato de nicotinamida y adenina (NADP), necesario para activar esta vía, se reduce en las primeras etapas de esta reacción y sólo puede regenerarse transfiriendo protones a los ácidos grasos de cadena larga.

La síntesis y oxidación de ácidos grasos constituye otro sitio de regulación para la acción del cAMP. La misma reacción que inhibe la síntesis de ácidos grasos promueve su oxidación y en consecuencia la *cetogénesis* (formación de cuerpos cetónicos, fig. 46-14). Las moléculas de ácidos gra-

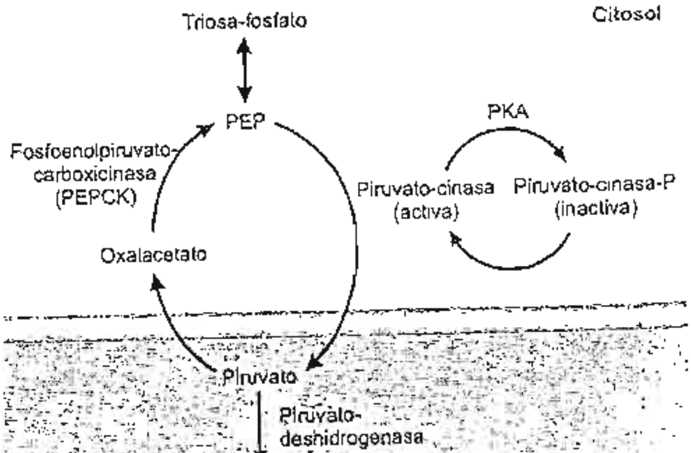


Fig. 46-22. Regulación de la formación de fosfoenolpiruvato (*PEP*) por la proteína-cinasa A (*PKA*), que cataliza la fosforilación e inactivación de la piruvato-cinasa, cuya actividad limita la conversión del fosfoenolpiruvato en piruvato.

sos de cadena larga que llegan al hígado pueden ser oxidadas o esterificadas y transportadas al tejido adiposo o a los triglicéridos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

La esterificación de los ácidos grasos tiene lugar en el citosol, mientras que para ser oxidados deben ingresar en la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena larga pueden atravesar la membrana de la mitocondria sólo cuando están unidos a la carnitina. La *carnitina-aciltransferasa*, enzima que cataliza esta unión, es inhibida fuertemente por la malonil-CoA. En consecuencia, cuando simultáneamente aumenta la concentración de malonil-CoA y la síntesis de ácidos grasos, se inhibe la oxidación de estos últimos. Por el contrario, cuando se bloquea la formación de malonil-CoA, los ácidos grasos entran rápidamente en la mitocondria y son oxidados a acetil-CoA. Como los ácidos grasos de cadena larga contienen 16 o 18 carbonos, cada molécula oxidada produce 8 o 9 moléculas de acetil-CoA. Los cuerpos cetónicos, β-hidroxibutirato y acetoacetato, se forman por la condensación de dos moléculas de acetil-CoA.

Al reducir la concentración de malonil-CoA, el glucagón promueve la cetogénesis, pero la cantidad real de cuerpos cetónicos producidos es determinada por la cantidad de ácidos grasos disponibles para la oxidación. La mayoría de los ácidos grasos oxidados en el hígado se originan en el tejido adiposo, pero el glucagón, a través del cAMP, también puede activar una lipasa y proveer ácidos grasos mediante la hidrólisis de triglicéridos hepáticos.

Ureagénesis. Cuando las cadenas de carbono de los aminoácidos se usan como sustrato para la gluconeogénesis, los grupos amino liberados se eliminan como urea, que se transforma en un subproducto de la gluconeogénesis. En consecuencia el glucagón, al promover esta última, también aumenta la formación de urea (*ureagénesis*).

Aunque el esqueleto de carbono de la mayoría de los ácidos grasos puede ser convertido en glucosa, el sustrato gluconeogénico cuantitativamente más importante es la alanina. Al acelerar la conversión del piruvato en glucosa, el glucagón indirectamente acelera la transaminación de la alanina en piruvato.

SOMATOSTATINA

Este péptido, de catorce aminoácidos y un puente disulfuro cubriendo sus últimos doce (fig. 46-23), fue aislado originalmente en el hipotálamo, y se le atribuyó un efecto inhibidor de la secreción de somatotrofina. Por esta razón, fue identificado con las siglas GRIF (*growth hormone release inhibiting factor*). Sin embargo, su identificación posterior en otras células y tejidos, como el sistema nervioso y células del sistema APUD, llevó a coiderarlo un inhibidor de acción más generalizada.

Se localiza en el citoplasma de las células D del islote de Langerhans. La glucosa, el glucagón, la arginina y la leucina estimulan su secreción, y, a su vez, la teofilina potencia el efecto de la glucosa. La presencia de grasa en el tracto gastrointestinal estimula la secreción de somatostatina insular a través de la liberación de glucagón intestinal. Por el contrario, la CCK, la adrenalina, la dopamina y la acetilcolina inhiben su secreción. Las referencias respecto al efecto de la insulina son contradictorias.

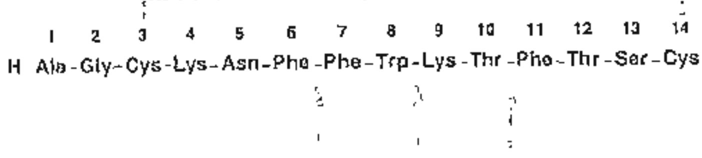


Fig. 46-23. Secuencia de aminoácidos de la somatostatina bovina.

La somatostatina es eliminada rápidamente de la sangre y tiene una vida media de sólo alrededor de 3 minutos.

La somatostatina posee receptores específicos en la membrana celular de diversos tejidos, que actúan por medio de la subunidad inhibitoria (G_i) del complejo de proteína G para inhibir la actividad de la adenilato-ciclasa. La interacción somatostatina-receptor celular también disminuye la concentración de Ca^{2+} citosólico.

Los efectos de la somatostatina son fundamentalmente consecutivos a su acción inhibidora de la secreción de la casi totalidad de las hormonas de la economía. Además de su rol en la regulación de la secreción de la hormona de crecimiento, las acciones fisiológicas de la somatostatina incluyen inhibición de la secreción de insulina y de glucagón por un mecanismo paracrino, al igual que de varias hormonas gastrointestinales.

También disminuye la motilidad intestinal y puede enlentecer la absorción de nutrientes en el tracto digestivo (véanse caps. 13, 14 y 19). El aumento de la excreción fecal de grasa es un rasgo característico de los pacientes con tumores que secretan somatostatina.

POLIPEPTIDO PANCREATICO (PP)

Es un polipéptido compuesto por 36 aminoácidos (fig. 46-24), con un peso molecular de 4.200 Da, producido por las células PP del islote así como por otras células del tracto digestivo. En el páncreas las células PP presentan una distribución asimétrica; en el ser humano son más abundantes en los islotes localizados en la cabeza que en los de la cola de la glándula. La secuencia de aminoácidos es bastante constante en todas las especies, como puede verse en la figura 46-24, sin llegar a la estricta reproducibilidad observada en la molécula de glucagón.

Los niveles basales en el ser humano oscilan alrededor de los 90 pg/ml y aumentan en función de la edad. Dichos valores muestran una variación circadiana, con niveles máximos por la tarde.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Ala–Pro–Leu–Glu–Pro–Gln–Tyr–Pro–Gly–Asp–Asp–Ala–

13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
Thr–Pro–Glu–Gln–Met–Ala–Gln–Tyr–Ala–Ala–Glu–Leu–

25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36
Arg–Arg–Tyr–Ile–Asn–Met–Leu–Thr–Arg–Pro–Arg–Tyr–NH_2

		2	*6*	*10*	*11*	*23*
Bovino	(bPP)	Pro	Gln	Asp	Asp	Glu
Ovino	(oPP)	Ser				
Porcino	(pPP)		Val			
Humano	(hPP)		Val	Asx	Asx	Asp

Fig. 46-24. Secuencia de aminoácidos del polipéptido pancreático bovino (*bPP*) y su comparación con la secuencia del polipéptido pancreático ovino (*oPP*), porcino (*pPP*) y humano (*hPP*). *Asx*, asparagina o aspartato.

La ingesta de proteínas provoca un rápido y sostenido incremento de los niveles circulantes de PP, mientras que la de grasas produce un efecto estimulador menor. El incremento de la glucemia que sigue a la ingestión de glucosa produce un aumento fugaz y pequeño, mientras que la hipoglucemia aguda, al igual que el ejercicio, provoca una marcada elevación de los niveles plasmáticos de PP.

La administración endovenosa de una mezcla de 10 aminoácidos esenciales produce una elevación discreta de los niveles circulantes de PP, lo que sugiere la importancia del tracto gastrointestinal como mediador del efecto de las proteínas en la secreción de la hormona.

La acetilcolina estimula la secreción de PP, efecto que es bloqueado por la atropina. La adrenalina, sola o en combinación con fentolamina, no produce cambios en los niveles circulantes de PP.

Experimentos realizados en aves demuestran que el PP estimula la secreción gástrica. La administración de PP bovino en perros inhibe la secreción pancreática exógena estimulada por la CCK. La perfusión del páncreas de rata con PP obtenido de la misma especie inhibe la secreción de insulina.

Aunque su función no ha sido todavía suficientemente aclarada, desempeñaría algún papel en mecanismos de tipo paracrino y autocrino.

ACIDO GAMMA-AMINOBUTIRICO (GABA)

El GABA, un importante inhibidor de la transmisión nerviosa, está presente en cantidad considerable en vesículas citoplasmáticas de las células B, compartiendo esa ubicación con la glutamato-descarboxilasa (GAD). Esta última es un antígeno de membrana que se utiliza como marcador de la diabetes tipo 1.

Además, se han observado neuronas gabaérgicas en la periferia del islote, en conexión con las células A y D, por lo que se le atribuye una acción inhibitoria sobre la secreción de glucagón y de somatostatina.

BIBLIOGRAFIA

Draznin, B.; Melmed, S. and Leroith, D.: Insulin secretion. In: Molecular and Cellular Biology of Diabetes Mellitus, Vol. I. Alan R. Liss Inc., New York, 1989.

Flatt, P. R.: Nutrient Regulation of Insulin Secretion. Portland Press, 1992.

Gagliardino, J. J.; Harrison, D. E.; Christie, M. R.; Gagliardino, E. E. and Ashcroft, S. J. H.: Evidence for the participation of calmodulin in stimulus-secretion coupling in the pancreatic B-cell. Biochem. J. 192:919, 1980.

Goodman, M. H.: Basic Medical Endocrinology, 2nd ed. Raven Press, 1994.

Kahn, C. R.: Insulin action, diabetogenes and the cause of the type II diabetes. Diabetes 43:1066, 1994.

Kahn, S. E.: Regulation of B-cell function *in vivo:* from health to disease. Diabetes Rev. 4:372, 1996.

Murray, R. K.; Mayes, P. A.; Graner, D. K. y Rodwell, V. W.: Bioquímica de Harper, 13ª ed. Manual Moderno, 1994.

Pictet, R. and Rutter, W. J.: Development of the embryonic endocrine pancreas. In: Handbook of Physiology, Section 7, Vol. I. Endocrine Pancreas. American Physiological Society, Washington, 1972, p. 25.

Sheperd, P. R.; Withers, D. J. and Siddle, K.: Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. Biochem. J. 333:471, 1998.

Wollheim, C. B. N. and Sharp, G. W. G.: Regulation of insulin release by calcium. Physiol. Rev. 61:914, 1981.

47

Metabolismo del calcio y del fósforo ①

Alberto B. Houssay

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION AL METABOLISMO DEL CALCIO Y DEL FOSFORO

Papel fisiológico. El calcio y el fósforo son los principales constituyentes minerales del esqueleto, ya que éste contiene el 98% del calcio (calcio corporal total = 1.200 a 1.400 g) y el 80% del fósforo del organismo (fósforo total del cuerpo = 700 g). El resto del calcio y del fósforo se halla en los tejidos blandos, excepto una pequeña parte que se encuentra en el plasma y el líquido extracelular. Un 7% del fósforo se halla en el músculo. El fósforo intracelular tiene un papel importante en el metabolismo de la célula, ya que forma parte de las principales enzimas.

El calcio del plasma y del líquido extracelular, especialmente su fracción ionizada (ion Ca^{2+}), muestra una gran constancia en su concentración debido a las importantes funciones en las que interviene. Entre éstas podemos mencionar: a) permeabilidad de las membranas e integridad de la sustancia cementante intracelular; b) excitabilidad y conducción nerviosa; c) contracción muscular; d) actividad de enzimas celulares; e) equilibrio hidrosalino y regulación del pH; f) mecanismos de secreción glandular; g) liberación hormonal y respuesta a hormonas; h) coagulación de la sangre y de la leche; i) formación del hueso y del diente.

Fuentes, absorción y excreción. La principal fuente de calcio y fósforo del organismo son los alimentos. Entre los alimentos ricos en calcio y fósforo se destacan la leche y sus derivados, especialmente el queso. Son ricos en calcio los cereales y las legumbres, y es apreciable el aporte de calcio de algunas aguas de bebida. Otros alimentos ricos en proteínas proveen mucho fósforo y poco calcio (carne, pescado, hígado, huevos).

Los requerimientos diarios de calcio y fósforo aumentan con el crecimiento, el embarazo y la lactación. Se recomiendan las siguientes cantidades diarias de calcio: 0,8 g en adultos; 1,3 g en niños; 1,5 g en el embarazo y 2 g en la lactancia; y de fósforo: 0,9 g en adultos y 1,3 g en niños. Es ventajoso que la relación Ca/P de la dieta se halle entre 2:1 y 1:1.

El aporte cálcico guarda relación con el tipo de dieta. En los países con poblaciones bien alimentadas, como en Europa occidental y los Estados Unidos, la ingestión de calcio es de 800 a 1.200 mg diarios, de los cuales el 85% proviene de la leche, el queso y otros productos lácteos y el resto de cereales y legumbres. En países de alimentación más pobre, como la India y Turquía, la ingestión de calcio es de 350 a 600 mg diarios, de los cuales sólo del 20 al 40% proviene de productos lácteos.

El calcio de la dieta se absorbe en el intestino, principalmente en el duodeno y el yeyuno, por transporte activo. Este tendría lugar en el ribete en cepillo de las células epiteliales e involucra una ATPasa Ca^{2+}-dependiente y una proteína ligadora de calcio, llamada calbindina D. La síntesis de esta proteína y el funcionamiento del transporte activo de calcio dependen del calcitriol. La absorción intestinal de fosfatos también es activada por un mecanismo dependiente de calcio y de sodio, y depende asimismo del calcitriol.

La deficiencia de vitamina D o la formación de sales insolubles dificulta la absorción intestinal de calcio. Dichas sales se forman por exceso de fosfatos en la dieta, por la presencia de un exceso de grasas no absorbidas (por ejemplo, en la esteatorrea) y por la acción del ácido fítico de los alimentos. La conocida acción desfavorable de los cereales se debe al ácido fítico, que forma sales insolubles con el calcio, el hierro y el magnesio y dificulta así su absorción.

El calcio y el fósforo absorbidos por el intestino pasan al líquido extracelular donde se hallan en equilibrio con el esqueleto y los tejidos blandos (fig. 47-1).

Alrededor de las siete octavas partes del calcio se excretan por el intestino y la octava parte restante por el riñón. La excreción intestinal de calcio es obligatoria. El calcio fecal está constituido por el excretado con los jugos digestivos vertidos en el intestino más el de los alimentos que no ha sido absorbido. La excreción renal de calcio es variable y está regulada por la parathormona (PTH).

El 70% del fósforo ingerido aparece en la orina. La excreción renal de fósforo es regulada por la PTH. Esta acción hiperfosfatúrica de la hormona paratiroidea se cumple aun en ausencia de vitamina D.

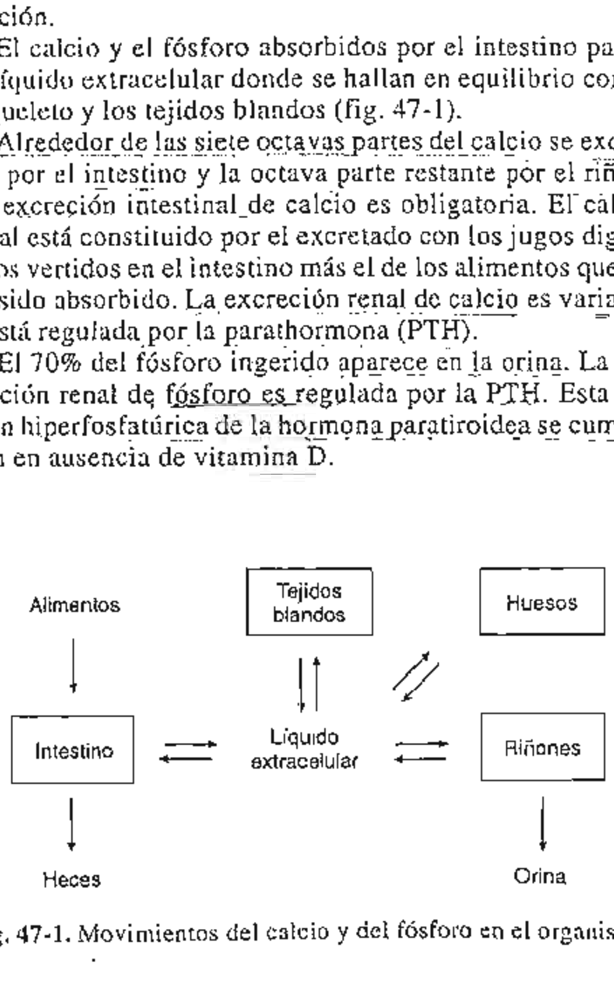


Fig. 47-1. Movimientos del calcio y del fósforo en el organismo.

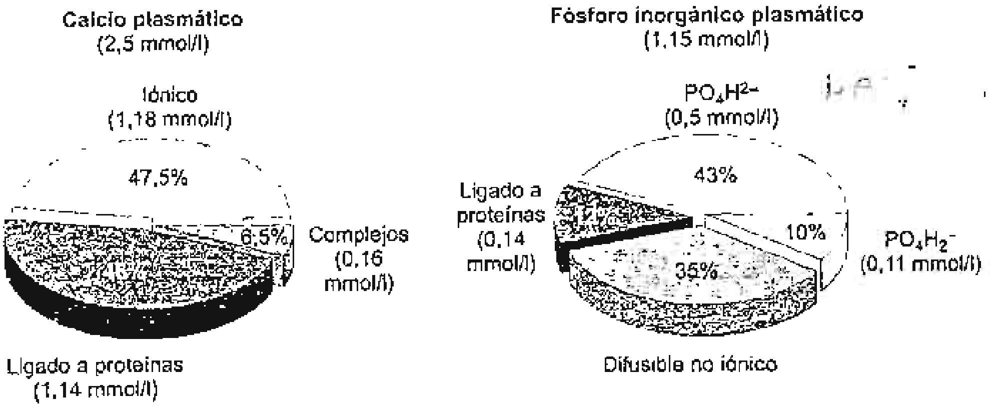


Fig. 47-2. Fracciones del calcio y del fósforo en el plasma.

Calcio y fósforo en el plasma y el líquido extracelular. La concentración plasmática de calcio (calcemia) es de 10 (9 a 11,5) mg/dl, cifra que representa aproximadamente 5 mEq/l o 2,5 mmol/l. Se encuentran sólo vestigios en los glóbulos rojos.

El calcio plasmático puede dividirse en tres fracciones: a) calcio ligado a las proteínas (1,14 mmol/l), no difusible fuera de la membrana capilar y que representa el 46% del calcio plasmático; b) calcio iónico (1,18 mmol/l), que representa el 47,5%, y c) fracción difusible no ionizada (0,16 mmol/l), en la que el calcio forma complejos con bicarbonatos, fosfatos, citratos y sulfatos, que representan el 6,5% (fig. 47-2).

El calcio que no difunde al líquido extracelular está formado por la fracción ligada a las proteínas, de la cual la parte principal se encuentra unida a las albúminas y el resto a las globulinas. Se la denomina reserva plasmática de calcio. El calcio difusible, es decir, el que se halla tanto en el plasma como en el líquido extracelular, está constituido por las fracciones iónica y difusible no ionizada.

El calcio iónico (Ca^{2+}) del plasma y del líquido extracelular es de especial importancia por ser el que participa en los intercambios con el hueso, el riñón y el intestino y el que interviene en el proceso de osificación.

El fósforo plasmático es en su mayor parte inorgánico y difusible. Su concentración varía entre 2,5 y 4,5 mg/dl (0,9 a 1,5 mmol/l) en los adultos, y entre 4,0 y 7,1 mg/dl (1,3 a 2,3 mmol/l) en los niños. La fracción principal es la ionizada, con sus dos formas, PO_4H^{2-} y $PO_4H_2^-$, cuya concentración relativa depende del pH: así, la primera aumenta con pH alto y la segunda con pH bajo. A pH 7,4, el 43% del fosfato inorgánico total del plasma (0,50 mmol/l) se encuentra como ion bivalente (PO_4H^{2-}) y el 10% (0,11 mmol/l) como ion monovalente ($PO_4H_2^-$). Hay también un 12% de fosfato ligado a las proteínas (0,14 mmol/l), mientras que el resto se halla como PO_4H_2Na (29%), PO_4HCa (3%) y PO_4HMg (3%) (fig. 47-2).

El fósforo total sanguíneo es mucho mayor —40 mg/dl— debido al fósforo orgánico de los eritrocitos. Por eso es muy importante evitar la hemólisis si se quiere determinar la fosfatemia.

Regulación de la calcemia. La concentración del ion calcio en el plasma y el líquido extracelular es una constante importante del medio interno, razón por la cual se halla regulada por mecanismos homeostáticos muy precisos y sensibles. El aumento o disminución de su concentración produce alteraciones incompatibles con la salud. Por lo tanto, cuando el organismo sufre carencia de calcio, prefiere usar la mayor parte del calcio depositado en el esqueleto con tal de mantener una calcemia normal.

A la inversa, variaciones acentuadas en el nivel de fósforo inorgánico en el medio interno no alteran propiedades fisiológicas importantes; así, cuando el organismo sufre carencia de fósforo, reduce su nivel plasmático y el contenido esquelético antes de emplear las reservas celulares.

La calcemia está regulada por un equilibrio entre el calcio iónico plasmático y el calcio esquelético, que constituye el gran depósito de calcio del organismo. Hay dos mecanismos homeostáticos que regulan la relación entre el calcio plasmático y el esquelético. El primer mecanismo, llamado *fisicoquímico*, consiste en un equilibrio entre el calcio ionizado del líquido extracelular y el calcio intercambiable del hueso. Al disminuir el ion calcio en el plasma, se disocian tanto el calcio ligado a las proteínas como el que forma complejos, y se libera calcio iónico. Este reservorio tendría unos 125 mg de calcio. En una segunda etapa, el calcio intercambiable pasa del hueso al líquido extracelular. Este es un reservorio bastante mayor (de aproximadamente 4.000 mg). El mecanismo fisicoquímico es un proceso rápido de intercambio con una reserva de calcio de magnitud limitada, que compensa modificaciones rápidas de la calcemia. Es independiente de la paratiroides, ya que opera aun en animales paratiroprivos, en los que mantiene la calcemia en alrededor de 7 mg/dl y neutraliza rápidamente cualquier variación de ese nivel.

El segundo mecanismo, llamado *bioquímico*, se halla en relación con el calcio no intercambiable del hueso y actúa a través de dos hormonas, la parathormona y la calcitonina. La parathormona aumenta la resorción ósea y la calcitonina la disminuye. De esta manera, cuando se produce hipocalcemia, aumenta la producción de parathormona y desaparece la calcitonina de la sangre, con lo cual aumenta la resorción ósea y se normaliza la calcemia. Por el contrario, cuando se produce hipercalcemia, aumenta la producción de calcitonina y desaparece la parathormona de la sangre.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

BGP	Osteocalcina (Gla-proteína ósea)
CBP	Proteína ligadora de calcio
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CT	Calcitonina
DBP	Proteína ligadora de vitaminas D
Gla	Acido β-carboxiglutámico
PLP	Piridoxal-5'-fosfato
PTH	Parathormona (hormona paratiroidea)
TNSALP	Fosfatasa alcalina no específica de tejido
TRACP	Fosfatasa ácida tartratorresistente

con lo que disminuye la resorción ósea y se normaliza la calcemia. Es un mecanismo lento con una reserva de calcio ilimitada, que permite mantener la calcemia normal de manera sostenida en casos de déficit o exceso de provisión de calcio al líquido extracelular.

Existe otro mecanismo homeostático, que corresponde al aumento de la absorción intestinal de calcio en caso de hipocalcemia y a su disminución en la hipercalcemia. La elevación de la parathormona inducida por la hipocalcemia incrementa la formación renal de la forma activa de la vitamina D, la 1,25-$(OH)_2$-vitamina D, que a su vez aumenta la absorción intestinal de calcio. A la inversa, la disminución de la parathormona inducida por la hipercalcemia aumenta la formación renal de la forma menos activa de la vitamina D, la 24,25-$(OH)_2$-vitamina D, y disminuye la de 1,25-$(OH)_2$-vitamina D, con lo cual disminuye la absorción intestinal de calcio.

Alteraciones de la calcemia y la fosfatemia. Los trastornos de la *hipocalcemia* se deben a la disminución del calcio iónico, con aparición de síntomas anormales de hiperexcitabilidad nerviosa y muscular que pueden llevar a espasmos y rigidez (con temblor o sin él), estado que se denomina tetania (para su descripción, véase, más adelante, Paratiroides).

Diversas son las causas de hipocalcemia: a) es moderada en los casos de déficit de absorción o de exceso de eliminación de calcio; b) es muy acentuada en la insuficiencia paratiroidea; c) es inconstante en la deficiencia de vitamina D; d) es moderada y varía con la concentración proteica del plasma en los casos de hipoproteinemia (nefrosis); e) es moderada en algunas insuficiencias renales, y f) resulta de la administración endovenosa de fosfatos, citratos u otros agentes que disminuyen la fracción de calcio iónico.

La *hipercalcemia* deprime la actividad de los centros nerviosos y de los músculos esquelético, liso y cardíaco. Cuando sobrepasa los 17 mg/dl se producen calcificaciones profusas en diferentes partes blandas del organismo (véase Paratiroides).

Las hipercalcemias se observan en diversas circunstancias: a) son pasajeras después de la inyección endovenosa de sales de calcio, pues sólo duran 1 o 2 horas; b) se observan casi siempre en el hiperparatiroidismo; c) se producen por administración de dosis altas de vitamina D o sus derivados; d) son frecuentes en el mieloma múltiple; e) son comunes en los tumores que dan metástasis óseas, y f) ocurren en algunos tipos de cánceres, como el de mama y el de pulmón, aunque no produzcan metástasis óseas. En este último caso el tumor elabora una proteína parecida a la hormona paratiroidea (PLP, *parathormone-like protein*). Esta proteína presenta una gran analogía con la parathormona en su terminal N y se une al receptor de PTH.

Las principales causas de *hipofosfatemia* son: a) el raquitismo y la osteomalacia, debido a la deficiencia de vitamina D, con calcemia normal o ligeramente descendida, y b) el hiperparatiroidismo, en el que se asocia a hipercalcemia. Hay hipofosfatemia en los casos de malabsorción de fosfato, como sucede por su insolubilización (raquitismo por berilio, estroncio, etc.) o absorción intestinal insuficiente (observable en la esteatorrea). Pueden producirse descensos pasajeros de los fosfatos del plasma durante la absorción abundante de glucosa o por acción de la insulina.

La *hiperfosfatemia* se observa principalmente: a) en el hipoparatiroidismo, y b) en diversas afecciones renales crónicas. La vitamina D, en dosis terapéuticas, eleva los fosfatos del plasma. En las diabetes intensas los fosfatos del plasma aumentan. Por otra parte, la fosfatemia asciende en los períodos de actividad del gigantismo y de la acromegalia, debido a la acción de la somatotrofina hipofisaria.

Fosfatasas plasmáticas. Las fosfatasas (fosfohidrolasas monoéster-ortofosfóricas) son enzimas capaces de hidrolizar ésteres del ácido ortofosfórico. La hidrólisis enzimática consiste en desdoblar la unión O–P con liberación de ácido fosfórico.

Existen en casi todos los líquidos y tejidos del organismo. Según el pH óptimo para su acción, se distinguen en el plasma una actividad de fosfatasa ácida y una de fosfatasa alcalina.

En los seres humanos, cuatro fosfatasas alcalinas (ALP, *alkaline phosphatase*) son codificadas por diferentes genes. Tres de estas isoenzimas tienen una distribución específica de tejido, y se las llama intestinal, placentaria y germinal. La cuarta isoenzima es ubicua, pero es especialmente abundante en el hígado, el esqueleto y el riñón. Se la denomina fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP, *tissue non specific alkaline phosphatase*). Esta enzima desempeña un papel importante en la calcificación del hueso y tejidos dentarios.

Los huesos constituyen la fuente principal de fosfatasa alcalina, de modo que el nivel plasmático de ésta se eleva cuando hay deposición ósea aumentada. Así, asciende durante el crecimiento en los niños, en la reparación de las fracturas óseas y en enfermedades como el raquitismo, la osteomalacia y el hiperparatiroidismo (cuando existen lesiones óseas) y en la enfermedad de Paget. También asciende en la ictericia y en diversas afecciones hepáticas, que hacen inespecífica su valoración clínica.

Existe una enfermedad llamada *hipofosfatasia*, que consiste en un error congénito del metabolismo por el cual la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP) no realiza bien su tarea de calcificar huesos y/o dientes. Se caracteriza por raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos, pero la fosfatasa alcalina plasmática está disminuida o ausente (más adelante se discute su papel en la osificación).

Se encuentra actividad elevada de fosfatasa ácida (ACP, *acid phosphatase*) en diversos tejidos, entre ellos el hígado, el riñón, la próstata, el bazo, los eritrocitos, el hueso, etc. El nivel plasmático de fosfatasa ácida está aumentado en el cáncer de próstata, y en este caso la alteración es producida por el tumor. La fosfatasa ácida tartratorresistente (TRACP) es una de las seis isoenzimas de la fosfatasa ácida. Está presente en grandes cantidades en los osteoclastos y es secretada durante el proceso de resorción ósea. Es codificada por un gen localizado en el cromosoma 19.

Papel de la vitamina D. La vitamina D es filogenéticamente más antigua que la parathormona. Los animales inferiores como los crustáceos tienen una caparazón externa calcárea que no se halla en intercambio con el medio interno y que no necesita por ello de mecanismos reguladores. En los peces teleósteos aparece por primera vez un endoesqueleto óseo en intercambio con el medio interno, pero estos peces no poseen paratiroides, de manera que el metabolismo del calcio es regulado por la vitamina D, que se acumula en enormes cantidades en sus hígados. Las paratiroides sólo aparecen en los anfibios.

La vitamina D es hidroxilada en el hígado y en el riñón y transformada en 1,25-$(OH)_2$-vitamina D, o calcitriol, que

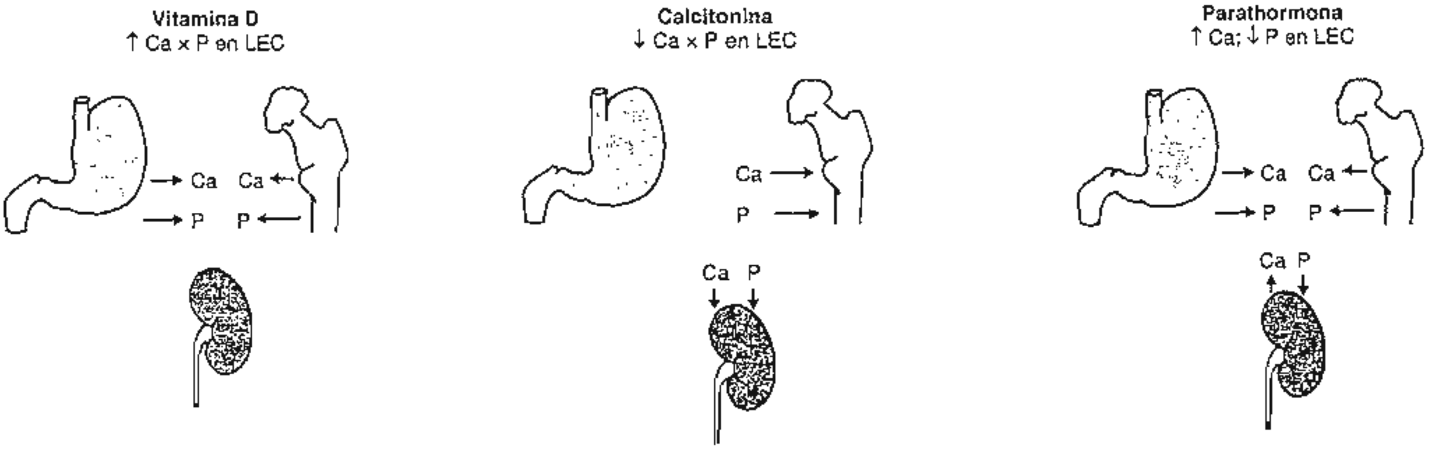


Fig. 47-3. Mecanismo de acción de la vitamina D, la calcitonina y la parathormona.

es su principal metabolito. Por intermedio de éste actúa en el intestino y el hueso. En el intestino regula el transporte activo de calcio y de fósforo. En el hueso aumenta la resorción ósea ligeramente en dosis fisiológicas y acentuadamente en dosis elevadas.

Estas dos acciones producen aumento del nivel del calcio y del fósforo en el líquido extracelular y en el plasma (fig. 47-3). La función fisiológica de la vitamina D parece corresponder al mantenimiento de la normalidad del producto Ca × P del líquido extracelular a fin de asegurar una buena calcificación. De la disminución de dicho producto derivan las características alteraciones de la calcificación que se observan en el raquitismo y la osteomalacia.

Las dosis altas, no fisiológicas, producen hipercalcemia y resorción de calcio y fósforo del hueso, de manera parecida a los efectos que ocasiona la hormona paratiroidea.

Papel de la parathormona. La función principal de la parathormona (PTH) es mantener una concentración normal de ion calcio en el líquido extracelular. La regulación de la calcemia se hace a través de sus acciones sobre el riñón, el hueso y el intestino. La acción renal consiste en un aumento de la rebsorción tubular de calcio y de la secreción tubular de fosfato, lo cual se traduce, por tanto, en retención de calcio e hipofosfaturia. La acción sobre el hueso se manifiesta por un aumento de la resorción ósea, de modo que pasan al plasma calcio y fósforo provenientes del hueso no intercambiable. La hormona paratiroidea también facilita la absorción intestinal de calcio. Esta acción intestinal es indirecta y se debe a que favorece la formación renal de calcitriol. Los efectos sobre la excreción renal de fosfatos tienen lugar en ausencia de vitamina D.

En resumen, la hormona paratiroidea favorece en todos estos casos el paso del calcio al líquido extracelular, proveniente del riñón, del intestino y principalmente del hueso, y facilita en cambio la excreción urinaria de fósforo. De tal manera, al producir hipercalcemia ésta se acompaña de hipofosfatemia (fig. 47-3).

Papel de la calcitonina. La calcitonina (CT) produce hipocalcemia e hipofosfatemia cuando es inyectada a animales normales o al hombre. Su mecanismo de acción principal es el de inhibir la resorción ósea. La calcitonina inhibe la actividad de los osteoclastos y células osteolíticas.

También tiene una acción renal, por la cual aumenta la excreción urinaria de sodio, potasio, fósforo y calcio. Actuaría en los tubos proximales.

Papel de otras hormonas. La administración de *somatotrofina* (STH) produce hipercalciuria en animales y en seres humanos sin alterar la calcemia. Se debe a la disminución de la reabsorción tubular de calcio en presencia de parathormona circulante, es decir que inhibe la acción de la parathormona sobre los túbulos renales. También aumenta la absorción intestinal de calcio y de fósforo.

El aumento de la fosfatemia por acción de la STH es bien conocido y se debe al estímulo de la reabsorción tubular de fósforo. Durante el crecimiento aumenta la formación de matriz ósea y secundariamente se depositan calcio y fosfato en ella; es decir que la hormona promueve la formación de nuevo hueso. Sin embargo, en la acromegalia de larga duración el balance negativo de calcio lleva a la osteoporosis.

Los *glucocorticoides* administrados a organismos intactos disminuyen la matriz ósea y producen hipercalciuria y balance negativo de calcio. La administración prolongada de corticosteroides lleva a la osteopenia a través de dos mecanismos: 1) inhibición directa de la formación ósea producida por acción directa sobre la función osteoblástica, y 2) estimulación indirecta de la resorción ósea mediada por una inhibición de la absorción intestinal de calcio, con un consiguiente aumento de la secreción de parathormona. La administración de glucocorticoides a pacientes con hipercalcemia hace que ésta disminuya en los casos en que obedece a la presencia de tumores o a la acción de la vitamina D, pero no cuando se relaciona con un hiperparatiroidismo.

Los *estrógenos* tienen gran importancia en el mantenimiento del hueso en las mujeres adultas. Su disminución es la causa de la osteoporosis posmenopáusica. Ejercen acción directa sobre los osteoblastos, pero además inhiben la resorción ósea.

HUESO Y OSIFICACION

Estructura y composición química. El hueso es una forma especializada de tejido conectivo que se caracteriza por poseer una sustancia intercelular calcificada. Tiene tres tipos de células asociadas con funciones específicas: los *osteoblastos*, con la formación de hueso; los *osteocitos*, con su mantenimiento como tejido vivo, y los *osteoclastos*, con la resorción del hueso. Estas células proceden de antecesores comunes y serían capaces de transformarse las unas en las otras.

La sustancia intercelular se halla formada por compuestos orgánicos y constituye la denominada *matriz ósea*, en la que se ha depositado una sustancia mineral compleja con estructura cristalina (cristales óseos). Además existe abundante cantidad de agua.

El contenido acuoso medio del hueso adulto es de 25 a 30%, mayor en los huesos jóvenes y menor en los huesos seniles. Dentro del mismo hueso es mayor en las áreas recientemente depositadas. Durante el proceso de calcificación el agua es reemplazada gradualmente por mineral óseo. Una fracción del agua forma parte de la matriz orgánica (y por tanto del líquido extracelular), pero la otra parte está unida a los cristales óseos formando las capas de hidratación de dichos cristales.

El principal componente de la matriz ósea es básicamente colágeno del tipo 1, que constituye un 90 a 95% de dicha matriz. Este colágeno está formado por una hélice triple de tres polipéptidos. Dos de estos son de tipo α_1 codificados por un gen, y el otro es de tipo α_2 codificado por un gen diferente. La sustancia fundamental amorfa, que constituye del 5 al 10% restante, es rica en proteoglicanos, fosfoproteínas, glicoproteínas, sialoproteínas, fosfolípidos ácidos y proteolípidos.

La más importante de las proteínas óseas no colágenas es la BGP (*bone Gla protein*), llamada también *osteocalcina*. Es una proteína que contiene ácido β-carboxiglutámico (Gla). Se la considera una proteína ligadora de calcio (CBP, *calcium binding protein*). También se la valora en el plasma, donde su actividad es considerada índice de resorción ósea. Los osteoblastos sintetizan también otras proteínas relacionadas con la captación de calcio, entre ellas la osteonectina y la osteopontina.

La *sustancia mineral del hueso* contiene calcio, fosfato, carbonato, citrato y pequeñas cantidades de sodio, magnesio, potasio, cloro y flúor. En un hueso adulto, el calcio representa un 24% y el fósforo un 10,5% de su peso como término medio.

El mineral óseo muestra una estructura cristalina típica del grupo de las apatitas, como se ha demostrado mediante difracción con rayos X. Está formado por cristales de hidroxiapatita de configuración hexagonal. Las dimensiones medias de los cristales óseos serían de 200 a 700 Å de largo por 30 a 50 Å de espesor. Cada cristal de hidroxiapatita está constituido por unidades repetitivas que forman un paralelepípedo de base romboidal, el cual contiene 10 iones calcio, 6 iones fosfato y 2 iones oxhidrilo; por ende, su fórmula es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (fig. 47-4). La adición de 1.200 a 1.400 unidades repetitivas forma el cristal óseo de configuración hexagonal.

El agua ligada a los cristales se dispone sobre la superficie de éstos en varias capas, que reciben el nombre de capas de hidratación, íntimamente ligadas a los cristales de manera tal que aumentan considerablemente su diámetro.

Los demás iones contenidos en el mineral óseo pueden hallarse en las capas de hidratación o bien ocupar posiciones en la superficie de los cristales o incluso formar parte de la matriz cristalina. Cuando esto último ocurre, el flúor y el cloro reemplazan a los iones oxhidrilo; el estroncio, el bario, el radio, el plomo, el magnesio e incluso el sodio reemplazan a los iones calcio, y el carbonato a los iones fosfato.

Los diferentes iones del líquido extracelular, o algunos que pasan temporariamente por él (entre ellos iones radiactivos que el organismo ha recibido), penetran en grado variable en las capas de hidratación, e incluso pueden llegar hasta la superficie o el interior del cristal. Entre los iones capaces de llegar hasta el interior del cristal óseo se hallan los iones radiactivos, como, por ejemplo, el radio y el estroncio 90.

En resumen, la fase mineral del hueso y de los tejidos dentarios es un análogo de la hidroxiapatita, que contiene carbonato y iones del líquido extracelular y que evidencia cierto desorden en su estructura cristalina. Esta apatita ha sido denominada "apatita biológica".

Los cristales estarían orientados por las fibras colágenas y su eje mayor sería aproximadamente paralelo al eje mayor de las fibras. La unidad anatómica del hueso compacto es el *osteón* u *osteona*, con sus laminillas óseas rodeando el conducto de Havers, mientras que la unidad anatómica del hueso esponjoso es la *trabécula ósea*. Tanto en las laminillas óseas del osteón como en las trabéculas óseas, es la disposición de las fibrillas colágenas la que orienta los innumerables cristales óseos contenidos en ellas.

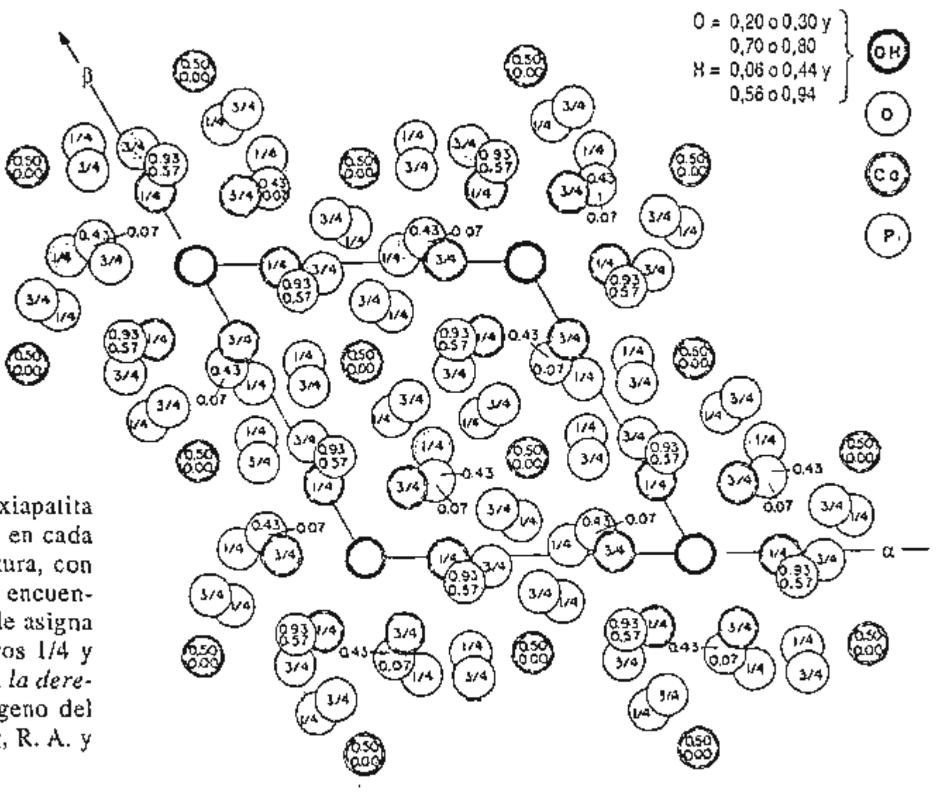


Fig. 47-4. Vista en planta del cristal de hidroxiapatita (unidad repetitiva). Los números que aparecen en cada uno de los átomos indican el porcentaje de altura, con respecto a la altura total de la unidad, a que se encuentra cada átomo a partir de la base, a la cual se le asigna una altura correspondiente al cero. Los números 1/4 y 3/4 indican 0,25% y 0,75%, respectivamente. *A la derecha y arriba*, alturas del oxígeno y del hidrógeno del grupo oxhidrilo. (Tomada de Kay, M. I.; Young, R. A. y Posner, A. S. Nature 204:1050, 1964.)

Las fibras colágenas del hueso, al igual que las de los tendones, ofrecen gran resistencia a la tensión, mientras que los cristales óseos prestan al hueso gran resistencia a la compresión. El hueso ha sido comparado con el hormigón armado, en el que el acero suministra la resistencia a la tensión, y la mezcla de cemento, arena y roca, la resistencia a la compresión.

Funciones del hueso. El hueso está bien vascularizado. En el ser humano, el flujo sanguíneo óseo total es de 200 a 400 ml/min. Hay una gran superficie de contacto entre el hueso y el líquido extracelular, en la cual se realizan los intercambios iónicos y los procesos de deposición y resorción ósea.

Las propiedades del esqueleto como órgano de sostén se deben a sus componentes; así, los compuestos minerales le dan su rigidez, y la sustancia orgánica, su tan preciosa y característica elasticidad. Cuando el hueso tiene poca sustancia mineral en relación con la sustancia orgánica, se deforma o incurva fácilmente, como ocurre en el raquitismo y la osteomalacia. En cambio, cuando hay disminución en la sustancia orgánica, el hueso se vuelve quebradizo y se fractura fácilmente.

El hueso es un tejido vivo y se halla en intercambio continuo con el líquido extracelular y, por medio de él, con las células corporales. El esqueleto constituye la principal reserva de calcio (98%) y de fósforo (85%) del organismo; por otra parte, sirve también de reserva de citrato (90%), de sodio (46%) y de magnesio.

El hueso puede depositar en su trama sólida diferentes sustancias minerales, entre ellas, plomo, radio, flúor, arsénico, etc., razón por la cual se ha hablado de su papel antitóxico. La movilización del plomo depositado es capaz de determinar la aparición de síntomas tóxicos. Las sustancias minerales mencionadas pueden ejercer efectos perjudiciales; así, el radio puede destruir las células de la médula ósea y producir anemias aplásicas mortales. El flúor, si se deposita en exceso, altera la estructura ósea. El estroncio 90 es un producto de fisión de las explosiones nucleares que contamina la atmósfera por largo tiempo e incluso en países alejados; su absorción por el hueso constituye una de las secuelas más peligrosas de las explosiones atómicas.

Hueso intercambiable y no intercambiable. Hay tres importantes procesos bioquímicos que tienen lugar en la interfase líquido extracelular-cristal óseo. Ellos son la deposición ósea, el intercambio iónico y la resorción ósea.

Se denomina *hueso intercambiable* a aquella fracción del hueso que se halla en constante intercambio iónico con el líquido extracelular. Este intercambio no sólo tiene lugar con los iones típicos del mineral óseo, como el calcio y el fosfato, sino también con los iones del líquido extracelular como el cloro, el sodio, el potasio y el magnesio. Se ha calculado que la fracción en intercambio iónico con el líquido extracelular representa de 3 a 6 g de calcio en el hombre; se la llama también "calcio intercambiable del hueso". El intercambio iónico permite la pronta normalización de la calcemia en respuesta a rápidas variaciones de ésta, y actúa en ausencia de hormona paratiroidea.

En cambio, se denomina *hueso no intercambiable* a aquella fracción que no está en intercambio iónico con el líquido extracelular. El calcio no intercambiable del hueso representa el 99% del calcio óseo. El organismo no puede entonces disponer de calcio a menos que destruya los cristales óseos, lo cual ocurre en el proceso de resorción ósea, estimulado por la hormona paratiroidea.

Deposición ósea. La formación de nuevo hueso, llamada también deposición ósea, consta de dos procesos fundamentales: 1) la producción de la matriz ósea por los osteoblastos, y 2) la calcificación de la matriz ósea.

Los osteoblastos producen la matriz ósea. En ellos se sintetiza el tropocolágeno que, al ser segregado al líquido extracelular, se transforma en colágeno. También en ellos se sintetizan proteínas, proteoglicanos y otros compuestos que forman la sustancia fundamental del hueso. Además producen fosfatasa alcalina que pasa a la sangre. El aumento del nivel plasmático de fosfatasa alcalina en enfermedades del hueso denota mayor regeneración ósea.

Se denomina *calcificación del hueso* al proceso bioquímico por medio del cual las sales de calcio se depositan en la matriz ósea. Intervienen en ella tres tipos de factores: humorales (presentes en el líquido extracelular), tisulares (composición química de la matriz ósea) y celulares (osteocitos u osteoblastos).

El principal factor humoral es la concentración de iones Ca^{2+} y PO_4H^{2-} en el líquido extracelular. Así, tiene mucha importancia que el producto de la concentración de iones Ca^{2+} (en moles por litro) por la concentración de iones PO_4H^{2-} (en moles por litro) se encuentre dentro de los límites normales; se lo denomina "producto calcio por fosfato". Según Walzer (1962), el producto es relativamente constante ($0{,}72 \times 10^{-6}$ mol/l), con una amplitud que oscila entre $0{,}47$ y $1{,}06 \times 10^{-6}$ mol/l. Cuando el producto calcio por fosfato del plasma se encuentra disminuido, como ocurre en el raquitismo y la osteomalacia, los huesos están mal calcificados, y si dicho producto se halla muy elevado, como sucede en la hipervitaminosis D, hay calcificación de los tejidos blandos.

In vitro, una solución de iones Ca^{2+} y PO_4H^{2-} (es decir, de PO_4HCa), a la temperatura del cuerpo y a pH 7,4, alcanza el equilibrio entre la solubilidad y la insolubilidad cuando el producto calcio por fosfato es de $3{,}4 \times 10^{-6}$ mol/l, que correspondería al producto de solubilidad para el PO_4HCa. Cuando el producto calcio por fosfato es menor de dicha cifra, como ocurre en el plasma y en los líquidos extracelulares, no hay precipitación espontánea de dichos iones. Se dice entonces que el plasma y el líquido extracelular están "infrasaturados" con respecto al PO_4HCa.

Si a una solución de PO_4HCa —a la temperatura y pH del cuerpo, y cuyo producto calcio por fosfato sea igual al del plasma— se le agregan *in vitro* unos pocos cristales de hidroxiapatita, éstos crecen y se forma un precipitado abundante. Esto se debe a que el producto de solubilidad de la hidroxiapatita es inferior al del plasma, lo cual significa que el plasma (y el líquido extracelular) están "sobresaturados" con respecto a la hidroxiapatita.

Estos experimentos demuestran que el plasma (y el líquido extracelular) constituyen una solución "metaestable" con respecto a los cristales óseos. En otras palabras, no hay precipitación en ausencia de cristales, pero basta que uno de ellos se encuentre presente para que la precipitación se produzca. Este proceso por el cual los primeros cristales se depositan en la matriz ósea recibe el nombre de nidación (en inglés, *nucleation*). Debemos, por tanto, distinguir entre los factores que inducen la nidación de cristales y aquellos que regulan el ulterior crecimiento cristalino. El factor más importante en la calcificación son las células óseas (factor celular), que controlan la concentración de iones en la matriz orgánica y segregan macromoléculas cuyas propiedades determinan la capacidad de la matriz para calcificarse. Las mitocondrias de las células óseas acumulan calcio y fosfato y lo liberan en la matriz orgánica a medida que la calcificación progresa. Las "vesículas matriciales" extracelulares son el sitio del depósito inicial de calcio y de fosfato en el cartílago que se calcifica (osificación endocondral), pero no en las laminillas óseas o en el esmalte.

Las principales macromoléculas que, segregadas por la célula, controlan la calcificación ósea son el colágeno, el cual brinda la trama de soporte a los cristales de hidroxiapatita, y los proteoglicanos, que controlan la extensión y progreso de la mineralización. La naturaleza de la matriz ósea es determinada por el colágeno, los proteoglicanos, las glicoproteínas y las enzimas. En cambio, las fosfoproteínas, los proteolípidos y los fosfolípidos sirven como nucleadores de la hidroxiapatita o de las superficies en que ésta se deposita.

En las vesículas matriciales se forma la fase mineral inicial que después se transforma en apatita. El compuesto inicial sería el fosfato de calcio amorfo; pueden aparecer fases cristalinas intermedias, como brushita y fosfato octocálcico. Los cristales de apatita se depositan luego a lo largo de las fibras de colágeno, con sus ejes paralelos a dichas fibras. Si bien la orientación de estos cristales se debe a su interacción con las fibras colágenas, su tamaño es determinado por macromoléculas no colágenas como fosfoproteínas y glicoproteínas. Actúan también inhibidores del crecimiento cristalino como carbonato, pirofosfatos y proteoglicanos. Las proteínas no colágenas pueden estar involucradas en la translocación de calcio y fosfatos a los sitios de deposición mineral.

En el esmalte dentario, que es un tejido no colágeno, no existen las vesículas matriciales. En su lugar, las fosfoproteínas aniónicas controlan la deposición mineral y la orientación de los cristales.

Tanto la nidación como la disolución de los cristales óseos son muy sensibles al pH local. Un pH bajo aumenta el producto calcio por fosfato necesario para la calcificación, en tanto que un pH alto lo disminuye. Por otra parte, un pH bajo favorece la disolución de la hidroxiapatita y un pH alto la obstaculiza.

Tiene gran importancia en la calcificación de los huesos y tejidos dentarios la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). Ya hemos mencionado que hay una enfermedad congénita llamada *hipofosfatasia* en la cual la deficiencia de esta enzima produce calcificación defectuosa de huesos y dientes, que se manifiesta por raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

El papel de esta enzima sería el de proveer de iones fosfato a los sitios de calcificación. Tres compuestos fosforados serían sus sustratos naturales, ya que se acumulan en la hipofosfatasia; ellos son el pirofosfato inorgánico (PPi), la fosfoetanolamina (PEA, *phosphoethanolamine*) y el piridoxal-5'-fosfato (PLP, *pyridoxal 5'-phosphate*).

El pirofosfato inorgánico es un inhibidor fisiológico de la calcificación. Sin embargo, debido a su rápida hidrólisis química y enzimática, no se lo ha podido emplear en terapéutica. Se usan en cambio sus derivados farmacológicos, los difosfonatos.

Los difosfonatos son una familia de compuestos caracterizada por la unión P–C–P, en lugar de la unión P–O–P de los pirofosfatos. Las principales aplicaciones terapéuticas consisten en inhibir la calcificación ectópica y actuar en enfermedades con resorción ósea aumentada (enfermedad de Paget y osteoporosis).

Resorción ósea. Se ha mencionado ya que el producto de solubilidad de la hidroxiapatita es más bajo que el producto calcio por fosfato del suero, es decir, que el suero se halla sobresaturado con respecto a los cristales de hidroxiapatita. En consecuencia, para que se produzca la disolución de los cristales óseos se requiere un mecanismo celular.

La resorción ósea se debe a la acción de células osteolíticas (osteoclastos, fibroblastos osteolíticos, etc.). Éstas segregan enzimas que producen despolimerización de los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental, hidrólisis del colágeno y disolución de los cristales de hidroxiapatita.

No se sabe exactamente cuál es el mecanismo íntimo de este proceso, aunque muchos consideran que la hidrólisis de la matriz ósea (por colagenasas u otras enzimas proteolíticas) precedería a la disolución de los cristales. La disminución del pH en áreas de resorción ósea favorece la disolución de los cristales. La producción de citrato y de lactato por células óseas sería uno de los mecanismos condicionantes de este descenso del pH.

Se ha sugerido que la resorción ósea involucra dos tipos celulares diferentes. Así, sería iniciada por osteoclastos que desmineralizan áreas del hueso y degradan la matriz ósea no colágena. Después de los osteoclastos, las fibras expuestas de colágeno serían fagocitadas por células mononucleares semejantes a fibroblastos o células derivadas de monocitos.

La resorción ósea es regulada fisiológicamente por la acción estimulante de la vitamina D y la parathormona y por la acción inhibitoria de la calcitonina.

La vitamina D es hidroxilada en el hígado y en el riñón y transformada en 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol, que estimula la resorción ósea. Este compuesto se une a receptores nucleares de las células osteolíticas. De esa manera, controlaría la síntesis del RNA dependiente del DNA (mRNA) requerida para la diferenciación hacia la actividad osteolítica. Este RNA controlaría la síntesis de proteínas involucradas en la resorción ósea (colagenasas y enzimas proteolíticas).

La parathormona se une a un receptor de membrana con activación de la adenilato-ciclasa y aumento del cíclico (cAMP) en la célula osteolítica. El cAMP aumenta la permeabilidad de la célula al Ca^{2+} extracelular, que entra pasivamente, No se sabe de qué manera el aumento del Ca^{2+} intracelular, la formación de complejos proteína-calcio o, simplemente, el aumento del cAMP intracelular actúan sobre el núcleo, donde inducen la síntesis de RNA dependiente de DNA y controlan la síntesis de las proteínas de resorción ósea. De tal manera, el estímulo de la resorción ósea por acción de la vitamina D y de la parathormona se cumple por un mecanismo semejante, pero actuando sobre receptores diferentes.

La calcitonina inhibe directamente la resorción ósea por los osteoclastos. No parece estimular la formación ósea osteoblástica.

Relación entre la deposición y la resorción ósea. En los huesos de una persona o de un animal hay un proceso de constante deposición y resorción ósea. Durante el crecimiento, la deposición es mayor que la resorción, hecho que determina el aumento de la cantidad y el crecimiento del hueso. En los adultos existe un equilibrio entre la deposición y la resorción, de tal manera que la masa del hueso no varía; en la vejez, la deposición es menor que la resorción y la masa ósea disminuye lentamente.

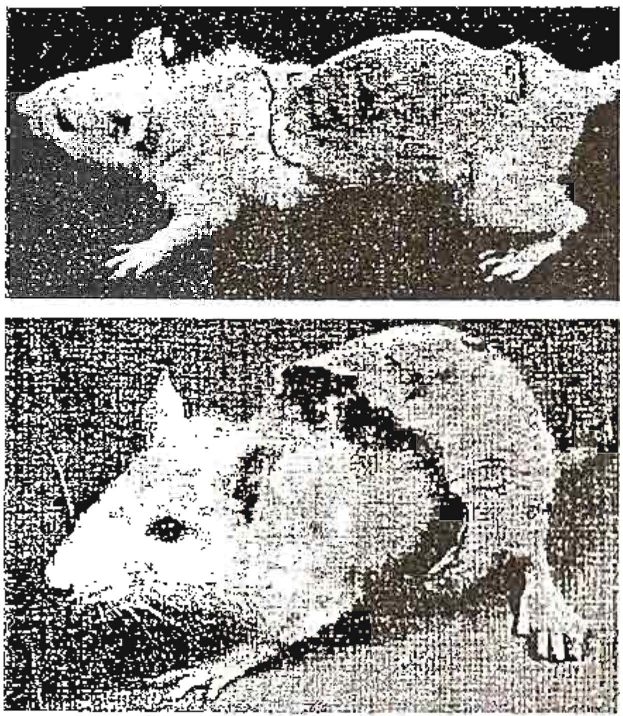


Fig. 47-5. Calcifilaxis tópica. Calcificación de la piel de una rata que ingirió dihidrotaquisterol y cuyos tegumentos fueron infiltrados con una solución de albúmina al día siguiente. En la fotografía superior se ve la calcificación de la región infiltrada al 18° día; en la fotografía inferior, la rata se desprende de la piel calcificada y aparece una nueva piel el día 25. (Tomada de Selye, H.: Calcifilaxis. University of Chicago Press, 1962, pág. 43.)

Estos procesos de deposición y de resorción se desarrollan simultáneamente en todo el hueso. Así, por acción de los osteoclastos se forman continuamente áreas de resorción ósea, que a su vez son llenadas con nuevo hueso depositado por los osteoblastos. Los cristales de hidroxiapatita crecen en el hueso neoformado, y la cantidad de agua que los rodea disminuye gradualmente y prácticamente desaparece al cabo de varios meses. Pero entonces los osteoclastos destruyen esta área, cuyos cristales se han vuelto no intercambiables, para permitir la formación de nuevo hueso en ese punto.

Este balance entre los procesos de deposición y resorción ósea se denomina remodelado del hueso. Este proceso de remodelado controla el crecimiento, la forma y las cualidades mecánicas del hueso.

Control de la estructura del hueso por factores externos. El hueso viviente adapta su estructura y su forma a las cargas mecánicas que soporta. Así, los huesos de los atletas o de las personas que efectúan trabajos pesados son más grandes y pesan más que los de aquellos que realizan una vida sedentaria. En el caso de una inmovilización —por ejemplo, cuando un miembro está enyesado— se produce rarefacción del tejido óseo de la extremidad correspondiente si se lo compara con el lado contrario que conserva la movilidad normal.

El principio de la modificación de la forma y de la estructura ósea por acción de cargas mecánicas es aprovechado frecuentemente en ortopedia y cirugía ósea. El desplazamiento de los dientes en los maxilares por efecto de fuerzas mecánicas continuas se emplea constantemente en ortodoncia. Asimismo, la alineación de los fragmentos en las fracturas por medios mecánicos, con el fin de permitir la movilización inmediata del miembro, acelera la curación de aquéllas.

Mucho se ha investigado sobre la naturaleza del estímulo que induce la formación y destrucción del hueso exactamente en el lugar en que son más necesarias. En este aspecto, ha sido de especial interés la demostración de efectos piezoeléctricos por deformación de cristales óseos (Bassett, 1956). El estímulo inicial sería la deformación del hueso. Las cargas eléctricas inducidas de esta manera se deben a la deformación de los cristales de hidroxiapatita, aunque también se originan en la interfase entre el colágeno y la hidroxiapatita. Estas cargas eléctricas influyen sobre la actividad de las células óseas y producen un reordenamiento de las fibras de colágeno. Este ordenamiento decide la forma y las condiciones mecánicas del hueso.

Calcificación de los tejidos blandos. En circunstancias patológicas es posible que se depositen sales de calcio en los tejidos blandos, fenómeno que recibe el nombre de *calcinosis* y que puede deberse a factores humorales o locales.

La calcinosis sistemógena se relaciona con alteraciones metabólicas generales. Uno de sus cuadros típicos es la calcificación metastásica, secundaria al gran aumento del producto calcio por fosfato del plasma. Esto ocurre en los animales o en personas que reciben dosis altas de vitamina D, de dihidrotaquisterol o de extracto paratiroideo, cuando hay hipercalcemia e hiperfosfatemia. Se la encuentra también en el hiperparatiroidismo, el raquitismo renal, el mieloma múltiple y en ciertos tipos de cáncer. El calcio se transfiere del esqueleto a los tejidos blandos y sus depósitos patológicos se observan preferentemente en la mucosa gástrica, los riñones, los pulmones y las arterias. Se trata de una calcinosis no específica, ya que su localización no depende del agente que la produce.

La calcinosis topógena se debe principalmente a cambios locales, sin alteraciones de la calcemia ni de la fosfatemia. Un ejemplo es la calcificación distrófica, que consiste en el depósito de sales de calcio en tejidos con inflamación crónica, procesos degenerativos y necrosis. Es así como se deposita calcio en infartos, cicatrices y tubérculos caseosos. Otros ejemplos de calcinosis topógenas son las calcinosis cutáneas, las miositis osificantes, la arteriosclerosis y la litiasis renal.

Calcifilaxis. La calcifilaxis es una condición de hipersensibilidad demostrada experimentalmente por Selye, por la cual diversos tejidos responden con una calcificación local a determinados agentes provocadores. Para que este fenómeno se produzca se requiere la administración de un agente sensibilizante general o "calcificador"; de un agente que prepare el tejido, llamado mordiente vital (en inglés, *challenger*), y de un período crítico entre la administración de ambos, que varía según su naturaleza y la vía de administración.

El agente sensibilizante general o calcificador puede ser la administración de vitamina D, de dihidrotaquisterol o de hormona paratiroidea, o bien procedimientos experimentales que provoquen hiperfunción paratiroidea, como la nefrectomía bilateral, la ligadura de uréteres o la administración de acetilsulfatiazol sódico (droga nefrotóxica). Sin embargo, la calcifilaxis es muy diferente de la ya descrita calcificación metastásica, que es producida por dosis mayores de los mismos agentes y en la que existen acentuada hipercalcemia, hiperfosfatemia y depósito de calcio en sitios no específicos. La calcifilaxis ocurre sin mayores alteraciones de la calcemia y la fosfatemia y sólo en los tejidos sensibilizados por el mordiente vital, los cuales son específicos para cada agente empleado y vía de administración.

Los agentes mordientes sensibilizan el sitio de aplicación u órganos alejados. Entre ellos pueden mencionarse las sales de hierro, de cromo, de aluminio, de manganeso, etc., y diversos compuestos orgánicos como yema de huevo, dextrano, serotonina, glucocorticoides, etc. Ciertas sustancias, denominadas coadyuvantes (dextrina, gelatina, polivinilpirrolidona, etc.), favorecen estas acciones.

La calcifilaxis puede dividirse en tópica y sistémica. En la calcifilaxis tópica se calcifica el tejido que ha recibido directamente el mordiente, mientras que en la calcifilaxis sistémica el mordiente se distribuye por todo el organismo, aunque sus respuestas se observan en los tejidos por los cuales ese mordiente, o alguna sustancia endógena por él liberada, tienen afinidad selectiva.

Selye obtuvo en ratas los más variados tipos de reacciones calcifilácticas, con producción de calcinosis cutáneas, musculares, arteriales o de diversos órganos. La combinación de dihidrotaquisterol con albúmina puede calcificar casi toda la piel del animal (fig. 47-5). A su vez, la combinación de dihidrotaquisterol y sales de cromo endovenosas es capaz de producir calcificación de la tiroides, la paratiroides y los corpúsculos carotídeos. La combinación de dihidrotaquisterol y serotonina puede acarrear calcinosis de las glándulas salivales.

En todos los casos de calcifilaxis, el agente calcificante o sensibilizante moviliza calcio de los huesos, el que posteriormente se deposita en aquellos tejidos en los que el mordiente vital ha creado las condiciones bioquímicas necesarias para la calcificación.

DIENTES

Composición química. En la estructura del diente intervienen tres tejidos calcificados: la dentina, el esmalte y el cemento (fig. 47-6). Al igual que en el hueso, en los tejidos dentarios pueden distinguirse las mismas tres fases: agua, matriz orgánica y sustancia mineral, aunque en diferentes proporciones, como se observa en la tabla 47-1. En ésta se aprecia que el esmalte es el tejido más mineralizado, y le siguen la dentina, el cemento y el hueso.

La dentina y el cemento son, como el hueso, tejidos conectivos calcificados. Su matriz orgánica está formada por colágeno (en un 90 a 95%) y por una sustancia fundamental que contiene proteoglicanos, fosfoproteínas, glicoproteínas, fosfolípidos y proteolípidos. El colágeno de la dentina se caracteriza por su alto contenido de hidroxiprolina y, más definidamente, por tener grupos fosfato firmemente ligados a él.

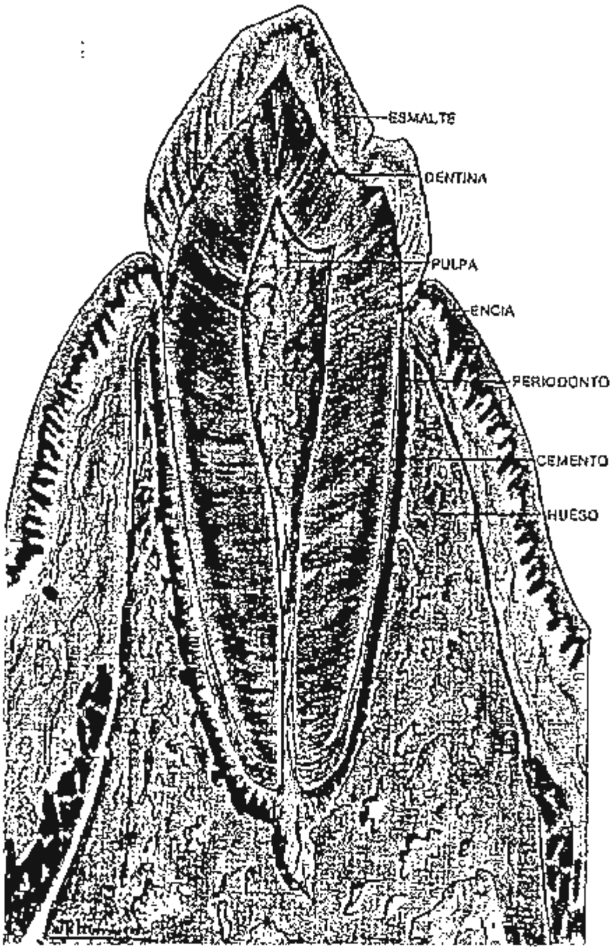


Fig. 47-6. Corte longitudinal vestibulolingual del primer premolar inferior y de los tejidos vecinos. (Tomada de Erausquin, J.: Histología Dentaria. Progrental, Buenos Aires, 1953.)

La matriz orgánica del esmalte se halla constituida principalmente por proteínas del grupo de las queratinas. La matriz inmadura está formada por proteínas de alto peso molecular. Durante la maduración y juntamente con el proceso de mineralización, se transforman en proteínas mucho menos complejas o en unidades peptídicas, que son las que constituyen la matriz madura.

Las proteínas del esmalte se caracterizan por su alto contenido de fosfatos, que en general se hallan combinados con el aminoácido serina. En la matriz orgánica del esmalte hay además proteoglicanos, fosfoproteínas y glicoproteínas, fosfolípidos y proteolípidos. Las fosfoproteínas aniónicas controlan la deposición mineral y la orientación de los cristales.

Tabla 47-1. Comparación entre la composición química del hueso y del cemento, la dentina y el esmalte dentarios
(Datos tomados de Trautz, O., en Miles, A. E. W., 1967)

	Por peso (%)			*Por volumen (%)*		
	Agua	*Matriz orgánica*	*Sustancia mineral*	*Agua*	*Matriz orgánica*	*Sustancia mineral*
Hueso	28	26	46	40	37	23
Cemento	23	20	57	37	29	34
Dentina	17	17	66	31	26	43
Esmalte	4	1	95	11	2	87

La sustancia mineral de los tejidos dentarios, como la sustancia mineral del hueso, contiene calcio, fosfato, carbonato, sodio, magnesio, cloro, potasio, flúor y vestigios de otras sustancias; posee también la estructura cristalina de la hidroxiapatita. Mientras que los cristales del cemento y la dentina son semejantes a los del hueso, los del esmalte se caracterizan por su gran tamaño, ya que son 200 veces más grandes que los del hueso. La longitud de los cristales del esmalte es de 1.200 a 2.000 Å, y su espesor, de 200 a 400 Å.

Las fibras colágenas orientan a los cristales del cemento y la dentina: las fibras de queratina orientan a los cristales del esmalte. En ambos casos, el eje mayor de los cristales es paralelo al eje mayor de las fibras.

Intercambio mineral. El intercambio mineral del cemento es semejante al del hueso; como en el caso de éste, el cemento emplea dos procesos de intercambio: el mecanismo de remodelado (deposición y resorción) y el intercambio iónico.

La dentina y el esmalte, que no tienen células en su interior, carecen del mecanismo de remodelado, pero alteran su composición química durante toda la vida por medio del intercambio iónico. Este es acentuado en la dentina, aunque bastante menos en el esmalte.

El intercambio iónico de la dentina con el medio interno de la pulpa se realiza en los canalículos dentinales, donde hay prolongaciones de los odontoblastos. Los estudios con isótopos muestran que la magnitud del intercambio mineral de la dentina es de un tercio del correspondiente al hueso.

Antes de la erupción dentaria, el esmalte muestra un mecanismo de intercambio con el líquido extracelular, pero posteriormente su principal intercambio se efectúa con el medio externo bucal.

Caries dentaria. Es una enfermedad muy difundida, caracterizada por la destrucción de los tejidos duros del diente a partir de la superficie libre, que comienza y se desarrolla principalmente en el esmalte, aunque muchas veces se extiende a la dentina.

La frecuencia de caries en una población está relacionada con la dieta. El factor principal es la presencia de azúcares, entre ellos la sacarosa. Tienen menos importancia otros alimentos hidrocarbonados.

Las caries dentarias no se desarrollan en animales gnotobióticos, es decir, que han nacido y se han criado en un medio libre de gérmenes, hecho que demuestra la importancia de la flora bucal. Los microorganismos responsables producen la fermentación de los azúcares en la placa dentaria. Esta es una masa gelatinosa, adherente, que contiene gran cantidad de microorganismos. Se genera así un pH local bajo que causa la desmineralización del esmalte. El microorganismo más cariogénico es el *Streptococcus mutans*. Contribuyen también algunas especies de *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. casei*) y de *Actinomyces* (por ejemplo, *A. viscosus*).

Esta enfermedad es más frecuente en el niño y el adolescente y disminuye con la edad. Existen personas susceptibles y otras resistentes al ataque de las caries. En las personas resistentes el pH de las placas dentarias es más elevado y sufre una reducción menor ante la ingestión de azúcares. La saliva tiene mayor poder amortiguador y segrega más inmunoglobulinas IgA y lisozima. Hay mayor cantidad de proteínas salivales que inhiben la precipitación de fosfatos de calcio en la placa dentaria, como estearina y fosfoproteínas ricas en prolina.

Para prevenir las caries dentarias se recurre a las siguientes estrategias: 1) combatir la microflora bacteriana por medios mecánicos, agentes antibacterianos o vacunas; 2) modificar la dieta, restringiendo azúcares y alimentos cariogénicos, y 3) aumentar la resistencia dentaria mediante el uso de fluoruros por ingestión, así como en dentífricos y aplicaciones tópicas.

VITAMINAS D Y CALCITRIOLES

Las vitaminas D son esteroides que regulan ciertos procesos del metabolismo del calcio y del fósforo y que previenen y curan el raquitismo. A ellas se debe la acción antirraquítica del aceite de hígado de bacalao.

Estructura química. Las provitaminas D pertenecen a la familia de los esteroides y poseen un esqueleto ciclopentanofenantreno. Se transforman en vitaminas D por acción de los rayos ultravioletas y otros medios adecuados.

En las secreciones oleosas de la piel humana y de los animales superiores existe una provitamina, el 7-dehidrocolesterol, que se convierte en vitamina D_3 (colecalciferol) por la radiación ultravioleta presente en los rayos solares (fig. 47-7). Se la llama también vitamina D natural o fisiológica, razón por la cual el raquitismo se cura sometiendo a los niños raquíticos a los rayos ultravioletas (Huldchinsky, 1919). Los animales pueden ingerirla al lamerse el pelo.

La provitamina que predomina en las levaduras y plantas es el ergosterol (fig. 47-7). La irradiación ultravioleta del ergosterol produce una vitamina D denominada D_2 (ergocalciferol, calciferol, viosterol).

La transformación de la provitamina en vitamina por la luz ultravioleta consiste, en ambos casos, en la apertura del anillo bencénico B del esteroide para obtener los secoesteroides correspondientes. Las vitaminas D_2 y D_3 tienen una fórmula química parecida, con la diferencia de que la primera posee una doble ligadura entre los carbonos 22 y 23 y un grupo metilo extra en el carbono 24 (fig. 47-7).

Otro compuesto sintético obtenido por irradiación del ergosterol es el dihidrotaquisterol, de mayor acción hipercalcemiante.

Existencia. Las dos fuentes fisiológicas principales de vitaminas D del organismo humano son la producida por la piel y las ingeridas por los alimentos.

Los seres humanos y los animales superiores sintetizan vitamina D_3 en su piel en presencia de la luz ultravioleta de la radiación solar. Esta es la fuente más importante de vitaminas D, y, por tanto, una adecuada exposición solar de los niños y de las madres que amamantan es una de las principales medidas profilácticas contra el raquitismo. En las latitudes altas, los días son cortos en invierno y los niños no reciben adecuada cantidad de luz ultravioleta, defecto que se agrava en las áreas industriales, especialmente en las grandes ciudades. Por tal razón, se recomienda en esos casos la ingestión con la dieta de cantidades suplementarias de vitaminas D.

La mayor parte de los alimentos contienen poca vitamina D, y los de origen vegetal casi nada. Estas vitaminas se encuentran principalmente en el aceite de hígado y en la carne de ciertos peces, y en menor cantidad en la leche y derivados, en la yema de huevo y en la levadura irradiada.

El aceite de hígado de bacalao, empleado desde antes del siglo XIX en el tratamiento del raquitismo, contiene de 2.000 a 30.000 UI cada 100 g. Los aceites de hígado de otros peces, como el atún y el mero (halibut), tienen una concentración de 100 a 400 veces mayor. Las mencionadas vitaminas de los aceites de hígado de peces son mezclas de D_3, D_2 y otras.

Las carnes de ciertos pescados, entre ellos el salmón, el arenque y la sardina, son ricas en vitamina D. El contenido de vitamina D de la leche, la manteca, la crema y la yema de huevo varía de acuerdo con la dieta y la exposición a la luz solar o radiación ultravioleta que hayan recibido las vacas y gallinas. Cuando en invierno las vacas permanecen en establos, la leche casi no tiene vitamina D. Lo mismo ocurre con la leche de mujer, cuyo contenido en vitaminas D depende de la exposición solar de la madre.

En los preparados comerciales se emplea generalmente la vitamina D_2 (ergocalciferol). La unidad internacional corresponde a la actividad de 0,025 μg de ergocalciferol cristalizado, es decir que 1 g contiene 40 millones de unidades.

Los requerimientos diarios de vitaminas D varían según la exposición solar de los individuos. Sin embargo, se aconseja administrar 400 UI diarias a los niños pequeños y a las mujeres embarazadas (segunda mitad del embarazo) o que amamantan. No se conoce bien la necesidad de vitaminas D de los adultos, pero se considera que aquellos que viven en regiones con suficiente luz solar no necesitan suplementos diarios.

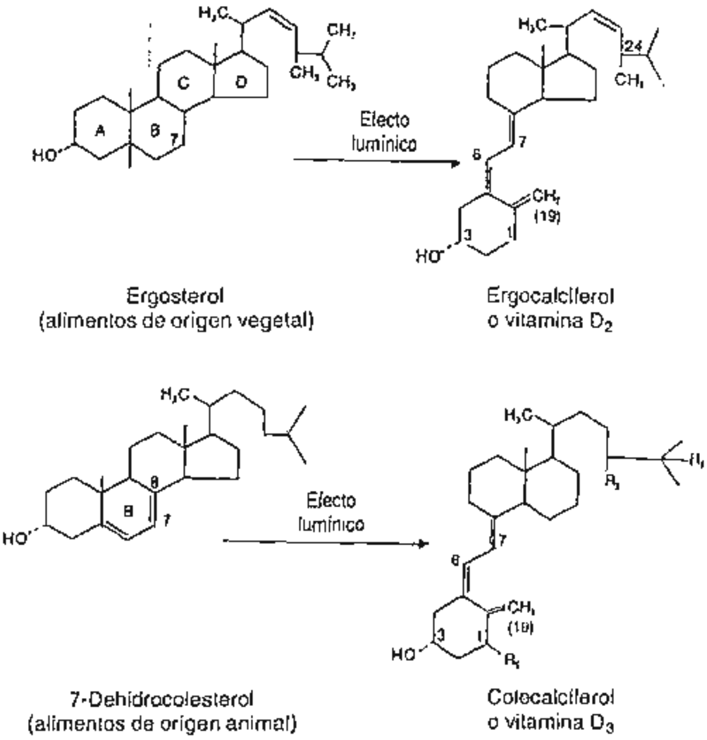
Formación de los calcitrioles. Las vitaminas D_3 y D_2 se absorben en la región distal del intestino delgado, y su absorción depende de la bilis. En cambio, los metabolitos hidroxilados [25-(OH)-D; 1,25-$(OH)_2$-D y 24,25-$(OH)_2$-D] se absorben en la región proximal del intestino delgado y no dependen de la bilis.

La provitamina D_3 (7-dehidrocolesterol) se transforma en la piel de los mamíferos en vitamina D_3 (colecalciferol) por la acción de los rayos solares. La reacción involucra la rápida formación de previtamina D_3, la cual es convertida enseguida más lentamente en vitamina D_3.

La vitamina D_3 producida en la piel y las vitaminas D_2 y D_3 absorbidas por el intestino son transportadas en la sangre por una α-globulina específica: la proteína ligadora de vitamina D (DBP). Esta también transporta los derivados hidroxilados de ambas vitaminas D_2 y D_3. La afinidad de la previtamina D_3 por esta proteína es baja, pero la afinidad de la vitamina D_3 es elevada, de tal manera que la DBP moviliza a la vitamina D_3 de la piel hacia la circulación.

En el hígado, la vitamina D_3 se transforma en 25-(OH)-D_3 por acción de una 25-hidroxilasa. Lo mismo ocurre con la vitamina D_2, que se transforma en 25-(OH)-D_2. El nivel plasmático de calcidiol (denominación que abarca tanto al 25-(OH)-D_2 como al 25-(OH)-D_3) mantenido por el hígado es de 10 a 60 ng/ml (media, 25 a 30 ng/ml). Este nivel es regulado por la exposición solar y por la dieta, y presenta diferencias estacionales: es más alto en verano y más bajo en invierno.

Los calcidioles son dos a cinco veces más potentes que las vitaminas D_2 y D_3 para prevenir y curar el raquitismo. Sin embargo, no actuarían directamente sobre el hueso y el intestino, sino a través de su hidroxilación renal.



Principales metabolitos activos de la vitamina D_3

Notación	*R_1*	*R_2*	*R_3*	*Tejido que lo sintetiza*
D_3	H	H	H	Piel
25-OH-D3	H	H	HO–	Hígado
1,25-$(OH)_2$-D_3	HO–	H	HO–	Riñón, placenta
24,25-$(OH)_2$-D_3	H	HO–	HO–	Riñón, intestino, cartílago

Fig. 47-7. Estructura de las provitaminas D y vitaminas D y principales metabolitos activos de la vitamina.

Los calcidioles son hidroxilados en las mitocondrias de las células de los túbulos proximales del riñón en dos tipos de compuestos: las 1,25-$(OH)_2$-vitaminas D o calcitrioles y las 24,25-$(OH)_2$-vitaminas D. La enzima responsable de la formación de calcitriol es la 25-(OH)-D-1α-hidroxilasa, que actúa en presencia de NADPH, oxígeno molecular y Mg^{2+}. Los valores plasmáticos de calcitriol en los niños son de 18 a 60 pg/ml, más altos que en los adultos, en los que llegan a 15 a 45 pg/ml. Los valores plasmáticos de 24,25-$(OH)_2$-D en los niños son de 1 a 3 ng/ml.

Los calcitrioles serían los principios activos de las vitaminas D que actúan directamente sobre el hueso y el intestino. Son diez veces más activos que las vitaminas D en la prevención y cura del raquitismo. Se considera actualmente que los calcitrioles [1,25-$(OH)_2$-D_3 y 1,25-$(OH)_2$-D_2] son hormonas renales producidas a partir de las vitaminas D. Se los llama vitaminas D hormonas.

La formación renal alternativa de los derivados hidroxilados de las vitaminas D es regulada por varios servomecanismos (fig. 47-8), tales como:

a) La calcemia (a través del nivel de parathormona). Cuando hay normocalcemia o hipercalcemia predomina la formación de 24,25-$(OH)_2$-D, mientras que cuando hay hipocalcemia se forma principalmente 1,25-$(OH)_2$-D.

b) La fosfatemia (por acción directa sobre las hidroxilasas renales). Con una fosfatemia normal o elevada predomina el 24,25-$(OH)_2$-D, pero cuando la fosfatemia es baja hay gran producción de calcitriol.

c) Los niveles plasmáticos de parathormona. Cuando aumentan se forma más calcitriol, y cuando disminuyen se forma más 24,25-$(OH)_2$-D. Por eso la formación de calcitriol se halla empeorada en el hipoparatiroidismo y en el seudohipoparatiroidismo.

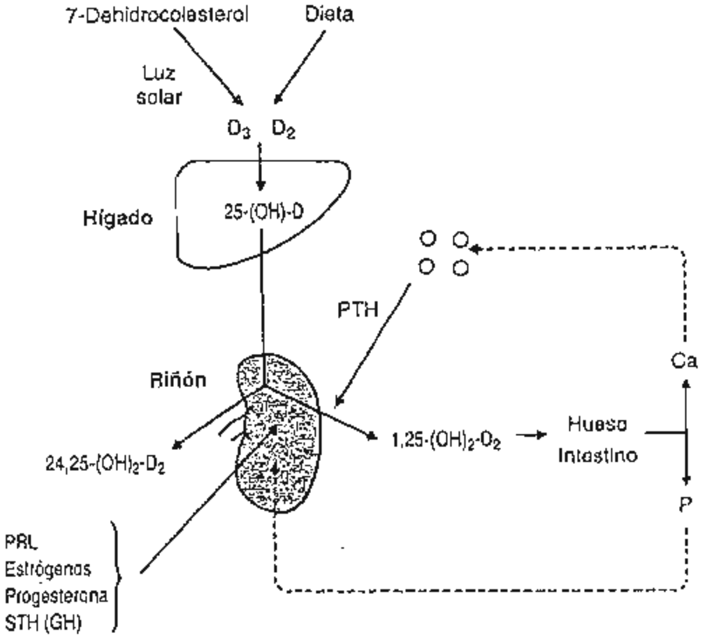


Fig. 47-8. Hidroxilación de las vitaminas D y su regulación. Las *líneas llenas* significan estímulo, y las *entrecortadas*, inhibición.

d) Los niveles plasmáticos de calcitriol inhiben su producción renal. Este servomecanismo negativo se realiza a través de la inhibición por el calcitriol de la secreción de parathormona.

e) Ciertas hormonas hipofisarias y ováricas (somatotrofina, prolactina, estrógenos y progesterona) estimulan la producción de calcitriol. Su concentración plasmática aumenta durante el embarazo y la lactación, y vuelve a niveles normales después del nacimiento y el destete. También está aumentada en las épocas de crecimiento en los niños.

f) El pH plasmático. La acidosis afecta adversamente la formación de calcitriol.

En resumen, cuando hay una emergencia de calcio sérico bajo o fosfato sérico bajo se estimula la producción de calcitriol. Esta sustancia moviliza calcio, fosfato o ambos del hueso y el intestino. Si el calcio y el fosfato del suero son normales, se produce poco calcitriol y, en cambio, se produce principalmente $24.25\text{-}(OH)_2\text{-D}$ (fig. 47-8).

Existe una relación mutua entre la calcemia y la absorción intestinal de calcio a través de este mecanismo de hidroxilación renal, como se esquematiza en la figura 47-9. Cuando disminuye la absorción intestinal de calcio, la hipocalcemia estimula la secreción de parathormona, lo cual induce una mayor producción renal de calcitriol y elevación de la calcemia. En caso de aumento de la absorción intestinal de calcio, se reduce la secreción de parathormona y la formación de calcitriol, y desciende la calcemia.

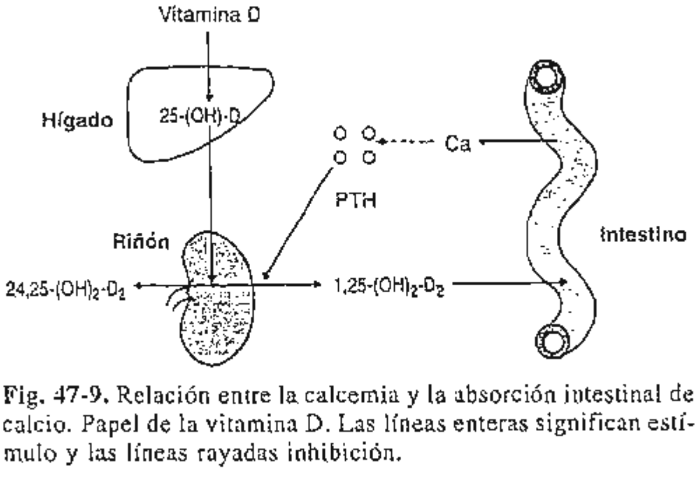

Vitamina D
Hígado
25-(OH)-D
Ca
PTH
Riñón
Intestino
$24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_2$
$1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_2$

Fig. 47-9. Relación entre la calcemia y la absorción intestinal de calcio. Papel de la vitamina D. Las líneas enteras significan estímulo y las líneas rayadas inhibición.

Mecanismo de acción. Las principales acciones fisiológicas de las vitaminas D se realizan mediante su transformación en calcitriol, hormona renal que regula el metabolismo fosfocálcico. Sus principales sitios de acción son el intestino y el hueso.

En el intestino, el calcitriol regula el transporte de calcio y de fosfatos por dos bombas metabólicas diferentes. En el hueso, a su vez, aumenta la resorción ósea al actuar sobre receptores diferentes de los de la parathormona. Debido a ambas acciones, aumentan el calcio y los fosfatos del líquido extracelular, lo cual, al mantener un producto Ca × P normal en el plasma, asegura una buena calcificación del hueso.

La $24,25\text{-}(OH)_2$-vitamina D es menos potente en sus acciones sobre la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. Se ha sostenido que posee una acción específica directa capaz de producir la mineralización del hueso, aunque esto está controvertido.

Dosis altas de vitaminas D tienen un efecto semejante al de dosis altas de parathormona, ya que estimulan la resorción ósea y producen hipercalcemia con hiperfosfatemia.

Las vitaminas D y sus derivados hidroxilados presentan estructuras semejantes a las de las hormonas esteroideas y participan en su mecanismo de acción. Estos compuestos atraviesan la membrana de sus células blanco (en este caso, intestinales y óseas) y se unen a receptores en el citosol. El complejo hormona-receptor es translocado al núcleo y la hormona se une a receptores nucleares. La unión con los receptores nucleares controla la síntesis de RNA dependiente de DNA (mRNA), que regula la síntesis de proteínas específicas. Entre ellas debemos mencionar, muy especialmente, las proteínas ligadoras de calcio (*calcium binding proteins*, CBP).

Las CBP intestinales regulan el transporte de calcio y de fósforo en la mucosa intestinal. Entre ellas se cuentan la $CBP\text{-}D_{9K}$, que tiene un peso molecular de 9 kDa y capta dos Ca^{2+}, y la $CBP\text{-}D_{28K}$, que tiene un peso molecular de 28 kDa y capta cuatro Ca^{2+}. Las CBP óseas se llaman Gla-proteínas porque intervienen en la carboxilación del ácido glutámico. Se han encontrado receptores de calcitriol y CBP dependientes de vitaminas D no solamente en el intestino, el hueso y las paratiroides, sino también en tejidos como el riñón, el páncreas, la hipófisis, la mama, las glándulas salivales y la placenta, donde se desconoce su importancia fisiológica. Hay receptores de $24,25\text{-}(OH)_2\text{-D}$ en condrocitos y en la paratiroides.

Hipovitaminosis D. La deficiencia de vitamina D conduce a una calcificación defectuosa de los huesos. Se producen entonces los cuadros clínicos denominados *raquitismo* en los niños y *osteomalacia* en los adultos.

En el raquitismo y la osteomalacia, la formación de la matriz ósea es normal, pero su calcificación es defectuosa porque no existe una cantidad adecuada de iones calcio y fosfato en el líquido extracelular. Cada día se resorbe una cantidad normal de hueso, compensada por la deposición de una cantidad igual de sustancia ósea, que en estas circunstancias no se calcifica apropiadamente. De este modo se va produciendo una depresión gradual de las reservas cálcicas del esqueleto. La matriz ósea mal calcificada se observa al examen histológico como amplias zonas osteoides alrededor de las trabéculas óseas.

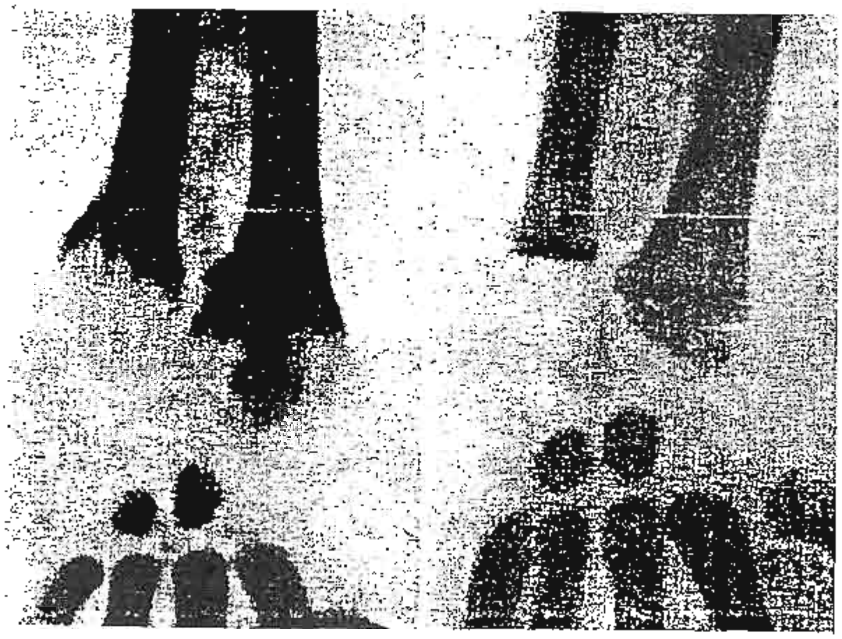


Fig. 47-10. Radiografía de la muñeca de un niño raquítico de 14 meses. *Izquierda*, con raquitismo. *Derecha*, curado con vitamina D. (Cortesía del Profesor Garrahan.)

En ambas enfermedades, el calcio y el fósforo séricos se hallan bajos y aumenta la fosfatasa alcalina. Generalmente hay poco descenso del calcio y una acentuada disminución del fósforo inorgánico del suero, debido a la hiperfunción compensadora de las paratiroides en respuesta a la hipocalcemia. El aumento de la fosfatasa alcalina plasmática se debe a la proliferación osteoblástica compensadora. La excreción urinaria de calcio es mínima, pero la fosfaturia no se reduce y puede aumentar debido al incremento de la actividad de las paratiroides.

Raquitismo. Afecta a los niños más pequeños, de 4 meses a 2 años de edad, y con menos frecuencia a niños más grandes. Tanto la osificación endocondral como la membranosa se encuentran alteradas. Los trastornos característicos se deben a una calcificación defectuosa del hueso en crecimiento, con hipertrofia compensadora de los cartílagos epifisarios. Así, pueden apreciarse las siguientes alteraciones:

Rosario raquítico. Es un engrosamiento de la zona condrocostal de las costillas, que se asemejan a las cuentas de un rosario cuando se las observa o toca de arriba abajo.

Engrosamiento de las epífisis. En especial de las muñecas, los tobillos, los codos, las rodillas y las articulaciones condrocostales. La banda de cartílago de conjunción en las epífisis de los huesos largos se halla engrosada hasta 10 veces, lo que da lugar a una imagen radiológica característica (fig. 47-10).

Persistencia prolongada de las fontanelas. Es evidente en los casos graves, pero puede faltar en los leves.

Craneotabes o craneomalacia. Se caracteriza por ablandamiento de los huesos del cráneo, que se deprimen por la simple presión efectuada con el dedo.

Incurvaciones óseas. Observables en los huesos de las piernas u otros, que en períodos avanzados se ablandan e incurvan.

Malformaciones del tórax o de la pelvis. Producen, por ejemplo, un abdomen saliente.

Alteraciones dentarias. En el raquitismo intenso hay retraso de la erupción dentaria e implantación y formas defectuosas. Además se altera la calcificación del esmalte y de la dentina, razón por la cual la superficie del esmalte es irregular o se halla erosionada y a veces pigmentada. La dentina suele disminuir de espesor y se caracteriza por no ser homogénea y compacta, y puede presentar espacios interglobulares (fig. 47-11).

Osteomalacia o hipovitaminosis D de los adultos. En los adultos la desmineralización general del esqueleto es más frecuente que en los niños. Son características las fisuras estrechas y simétricas en la cortical del hueso, llamadas seudofracturas de Milkman. Se cree que representan fracturas incompletas con excesiva formación de tejido osteoide. Por otra parte, puede existir rosario raquítico, proliferación de los cartílagos epifisarios e incurvaciones óseas.

Etiología del raquitismo y la osteomalacia. Pueden ser producidos por hipovitaminosis D, por enfermedades congénitas (como la hipofosfatasia) o por enfermedad renal.

El raquitismo y la osteomalacia por hipovitaminosis D se deben principalmente a la exposición insuficiente a la luz solar. Las deficiencias dietéticas de vitamina D o de calcio son factores etiológicos raros. También son producidos por pérdida de vitamina D y de calcio con las heces en la esteatorrea o diarrea grasa, originada por dificultades en la digestión de las grasas. Todas las causas de absorción deficiente de calcio favorecen el raquitismo y la osteomalacia, como el exceso de ácido fítico o las dietas muy ricas en fósforo.

La administración de vitamina D a los raquíticos por hipovitaminosis D disminuye la excreción de calcio y sobre todo la de fósforo, con ascenso de la fosfatemia; además, promueve el depósito de fósforo y de calcio en el hueso en osificación y normaliza este último proceso. En algunos casos con calcemia baja, el ascenso bruto de fosfato ocasionado por la vitamina aumenta la deposición ósea, con lo cual desciende la calcemia y puede aparecer tetania, efecto infrecuente en nuestro país. La dosis curativa de vitamina D oscila entre 1.000 y 3.000 UI diarias.

La hipofosfatasia es una enfermedad congénita producida por deficiencia en la formación de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP) del plasma. Esta deficiencia origina calcificación defectuosa de huesos y/o dientes, lo que induce raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos (véase Huesos y osificación).

El raquitismo y la osteomalacia se observan también en enfermedades renales. Constituyen otros casos de raquitis-

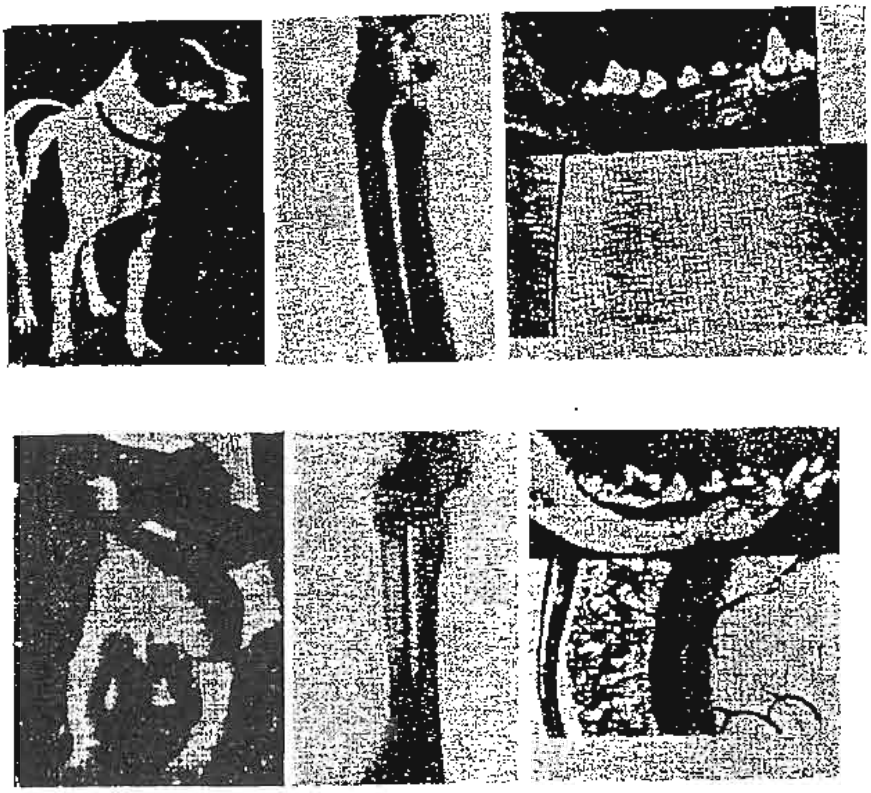


Fig. 47-11. Lesiones óseas y dentarias del raquitismo. *Arriba*. Perro normal. Huesos, mandíbulas y corte de un diente. *Abajo*. Perro con raquitismo experimental. Incurvación de las patas, mala calcificación ósea, dientes erosionados, diente con dentina globular y mal calcificada y con esmalte mal formado. (Tomada de Mellanby, M. Medical Research Council, Sp. Rep. Ser. 191, London, 1934.)

mo y de osteomalacia resistentes a la administración de vitaminas D. En la uremia crónica está dificultada la formación renal de calcitriol, lo cual explica la malabsorción intestinal de calcio y la resistencia a vitamina D en dicha afección. Las lesiones óseas de la insuficiencia renal crónica (osteopatía renal) se deben a la osteomalacia y al hiperparatiroidismo secundario.

Para mejorar la absorción intestinal de calcio en la uremia, al principio se usó calcidiol. Más eficaz es la 1α-(OH)-D_3 (derivado sintético), que tiene la misma acción que el calcitriol, ya que es hidroxilada en el hígado en el C25. Puede usarse dihidrotaquisterol, isómero de la anterior. Actualmente se emplea calcitriol. El extracto de *Solanum malacoxylon*, planta cuyo consumo causa el enteque del ganado, tiene sustancias de acción semejante al calcitriol.

Hipervitaminosis D. La vitamina D puede producir manifestaciones tóxicas con dosis superiores a 10.000 UI diarias. En la tetania paratiropriva se administran dosis diarias de 100.000 a 200.000 UI sin que se manifiesten síntomas tóxicos, pero esto se debe a la producción reducida de calcitriol en el hipoparatiroidismo.

Los síntomas de la intoxicación experimental o clínica por dosis excesivas y prolongadas de vitamina D son: a) *digestivos*, consistentes en falta de apetito, vómitos y diarrea; b) *retención inicial de calcio y luego descalcificación del hueso*, con hiperfosfaturia e hipercalciuria; c) *hipercalcemia*, que puede llegar hasta 17 mg/dl de plasma; d) *calcificaciones anormales* en el riñón, el estómago, las articulaciones y las arterias, y e) en ocasiones, la muerte. Los mismos síntomas son producidos por la administración excesiva de dihidrotaquisterol o de calcitriol a los pacientes.

PARATIROIDES

Estas pequeñas glándulas cumplen un importante papel en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, ya que mantienen el nivel normal del ion Ca^{2+} en el plasma y en el líquido extracelular y corrigen sus fluctuaciones. Las perturbaciones en su funcionamiento producen trastornos neuromusculares y alteraciones de la estructura de los huesos y los dientes.

Datos anatomofisiológicos. Las paratiroides superiores (externas o IV) derivan del endodermo de la cuarta hendidura branquial. Las paratiroides inferiores (internas o III) tienen su origen en el endodermo de la tercera hendidura branquial. No existen en los peces, pues aparecen a partir de los anfibios.

En general, las paratiroides de los herbívoros se hallan más alejadas de la tiroides, mientras que las de los carnívoros se encuentran junto a la tiroides o aun incluidas en su parénquima. En el ser humano se sitúan inmediatamente por detrás de la tiroides, una detrás de cada uno de los polos (dos superiores y dos inferiores). En virtud de su pequeño tamaño y su ubicación, son difíciles de encontrar en las intervenciones quirúrgicas y, por tanto, pueden ser resecadas inadvertidamente en las tiroidectomías. En ciertos casos es posible hallar tejido paratiroideo fuera de su sitio, en el cuello o en el mediastino anterior.

Microscópicamente se diferencian dos tipos de células: a) principales, responsables de segregar la parathormona, y b) oxífilas, de función desconocida, que no se observan hasta el décimo año de vida en el ser humano y faltan en varios animales, por ejemplo, en el perro. En casos de hiperplasia puede observarse un tercer tipo de células, claras.

Regulación de la secreción paratiroidea. La secreción de hormona paratiroidea es regulada de manera directa por el nivel de ion Ca^{2+} en el líquido extracelular y en el plasma. Cuando la concentración plasmática de ion Ca^{2+} desciende, las paratiroides segregan más hormona, con lo cual dicha concentración sube de nuevo a cifras normales. A la inversa, el aumento de la concentración plasmática de ion Ca^{2+} disminuye o hace desaparecer la secreción paratiroidea, por lo que dicho nivel desciende otra vez a valores normales. En otras palabras, se trata de un servomecanismo negativo por medio del cual la secreción de hormona y el nivel plasmático de ion Ca^{2+} se regulan mutuamente. Las glándulas paratiroides han sido denominadas el "calciostato" del organismo, debido a esta propiedad de reaccionar ante las menores variaciones en la concentración de ion Ca^{2+} en el líquido extracelular con el objeto de mantener la constancia de dicho nivel.

Las modificaciones crónicas de la concentración de ion Ca^{2+} en el plasma y en el líquido extracelular producen, al cabo de cierto tiempo, alteraciones estructurales de estas glándulas. Así, la administración crónica de dietas pobres en calcio ocasiona hiperplasia e hipertrofia de las paratiroides en animales de laboratorio, mientras que la administración crónica de dietas muy ricas en calcio determina hipoplasia de las paratiroides.

Hay otros factores que intervienen en la regulación de la secreción de parathormona, tales como la inervación adrenérgica, metabolitos de la vitamina D, los iones fosfato, el ion Mg^{2+}, la calcitonina y la hormona de crecimiento.

Las paratiroides tienen inervación adrenérgica. Los estímulos β-adrenérgicos aumentan la secreción de parathormona, y ésta es inhibida por el propranolol. Los metabolitos hidroxilados de la vitamina D, el 25-(OH)-D, el 1,25-$(OH)_2$-D y el 24,25-$(OH)_2$-D, inhiben la secreción de parathormona (véase antes). Un aumento del fosfato en el plasma estimula la secreción de PTH al disminuir el Ca^{2+} plasmático e inhibir la formación de calcitriol.

La concentración plasmática de ion Mg^{2+} regula de manera inversa la secreción de PTH, que asciende en la hipomagnesemia y cae en la hipermagnesemia. Sin embargo, se necesita un nivel mínimo de magnesio para el funcionamiento de las paratiroides, ya que cuando la magnesemia es muy baja la PTH circulante disminuye o desaparece.

La calcitonina estimula la secreción de parathormona. Esta también es estimulada por el cortisol y por la somatotrofina hipofisaria. Esto explicaría la tendencia a la hipercalcemia en la acromegalia.

Naturaleza de la hormona paratiroidea. La parathormona (PTH) es un polipéptido formado por una cadena simple de 84 aminoácidos, sin puente disulfuro. Su peso molecular es de alrededor de 9.600 Da. Existen diferencias en la secuencia de aminoácidos en bovinos, cerdos y seres humanos. La actividad biológica se halla en la parte inicial de la molécula, del N terminal (fragmento 1 al 27), mientras que la parte final, del carboxilo terminal, carece de ella. El gen de la PTH está localizado en el cromosoma 11.

La PTH se forma en las paratiroides a partir de la preproparathormona (prepro-PTH), péptido de 115 residuos aminoacídicos. Al perder 25 aminoácidos de la región aminoterminal en el retículo endoplasmático rugoso, se transforma en la proparathormona (pro-PTH), de 90 residuos aminoacídicos. Luego se pierden 6 aminoácidos más del lado aminoterminal en el complejo de Golgi y se forma la parathormona (PTH), de 84 residuos aminoacídicos. La prepro-PTH y la pro-PTH no aparecen en la sangre.

Los niveles plasmáticos de PTH oscilan entre 10 y 55 pg/ml. La PTH plasmática es fragmentada en el hígado y el riñón. Los fragmentos más importantes son el C (carboxiterminal), grande, de destrucción lenta, sin actividad biológica, y el N (aminoterminal), más pequeño, de destrucción rápida y con actividad biológica. El polipéptido sintético que contiene los residuos aminoacídicos 1 a 34 de la hormona paratiroidea bovina tiene todos los efectos biológicos conocidos de la molécula completa.

La PTH es destruida por el riñón y casi no aparece en la orina. Las dos terceras partes de su depuración metabólica se producen en el riñón. Cuando hay insuficiencia renal (uremia) disminuyen la destrucción renal y también la hepática. Por dicha razón, en los pacientes urémicos hay niveles muy altos de PTH sérica (se trata de un hiperparatiroidismo secundario), que son mayores que los que se encuentran en el hiperparatiroidismo primario.

Acciones de la hormona paratiroidea. La administración de PTH a los animales o al hombre produce hipercalcemia, hipofosfatemia, desmineralización de los huesos e hiperfosfaturia. Su principal papel fisiológico parece ser el mantenimiento de la calcemia, acción que se debe en gran parte a la movilización del calcio óseo. Actúa en diversos sitios del organismo, y en tal sentido el hueso, el riñón y el intestino son los tres más importantes. En todos ellos el paso inicial en su acción es su unión con receptores de la membrana celular. Los intermediarios químicos más aceptables son el aumento del cAMP intracelular y el aumento del ion calcio intracelular.

a) *Acción sobre el hueso.* La hormona paratiroidea actúa directamente sobre el hueso estimulando la resorción ósea, a consecuencia de lo cual los iones calcio y fosfato pasan al líquido extracelular (véase Hueso y osificación).

Como no se han hallado receptores para la PTH en los osteoclastos, pero sí en los osteoblastos, se postula que estos últimos tienen una acción intermediaria positiva en la activación de aquéllos. El aumento de la resorción ósea se debe al estímulo de la actividad de los osteoclastos; al parecer, por este mecanismo, células indiferenciadas u osteoblásticas se transforman en osteolíticas. Los osteoclastos y otras células osteolíticas segregan enzimas proteolíticas que producen la hidrólisis de la matriz ósea. Como consecuencia de esto la PTH induce aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina y eleva los niveles plasmáticos de osteocalcina (BGP).

Se ha atribuido importancia a la disminución del pH en las áreas de resorción ósea, lo cual favorecería la disolución de los cristales. La elaboración de citrato o de lactato por las células óseas sería una de las causas de este descenso del pH. La administración de parathormona produce un rápido aumento de la citremia.

A consecuencia de las acciones de la PTH, aumenta la excreción urinaria de cAMP y de hidroxiprolina y se incrementa la producción de lactato, citrato, ácido hialurónico, colagenasa y enzimas lisosómicas por las células óseas.

b) *Acción sobre el riñón.* La primera respuesta del organismo a la inyección de hormona paratiroidea es el aumento de la excreción de fosfato en la orina. Además, la PTH incrementa la excreción urinaria de potasio, sodio, citrato y bicarbonato, eleva el pH de la orina y disminuye la eliminación de calcio. También aumenta notablemente la excreción urinaria de cAMP. Estas acciones renales tienen lugar principalmente en los túbulos contorneados proximales del nefrón. La hormona provoca retención de calcio en el plasma al disminuir su excreción tubular, pero no actúa sobre la filtración glomerular de dicho ion.

Habría una aparente contradicción entre la hipercalciuria característica del hiperparatiroidismo y de la administración prolongada de extractos paratiroideos y esta acción inhibitoria de la excreción urinaria de calcio típica de la hormona. En realidad, en el caso de la administración de extractos paratiroideos, hay una hipercalciuria secundaria a la hipercalcemia. De la misma manera, la extirpación de

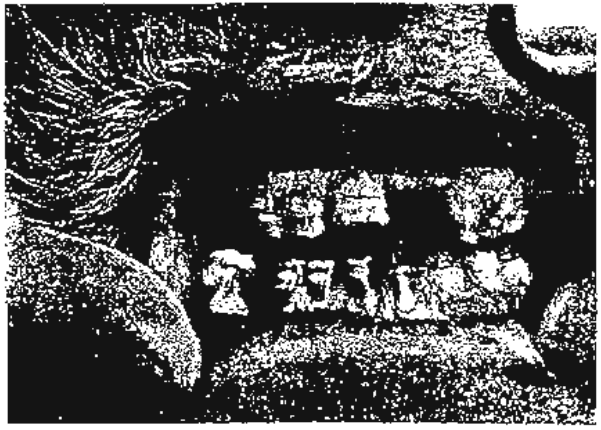


Fig. 47-14. Erosión dentaria en la tetania humana. (Según Phelps, tomada de Biedl, A.: Innere Sekretion. 1922.)

Las causas principales de la tetania son la hipocalcemia (por disminución de la fracción de calcio iónico), la alcalosis y la hipomagnesemia. La tetania paratiropriva se debe a hiperexcitabilidad de las células nerviosas y musculares, cuyo origen es el descenso del calcio iónico del plasma.

La extirpación paratiroidea experimental produce una tetania aguda que, de no ser tratada, en la mayoría de los casos lleva al perro o al gato a la muerte en pocos días. En los perros y gatos existe hipertonía de los músculos masticatorios, por lo cual es difícil abrirles la boca, y se observa rigidez de la columna vertebral y de los miembros. Más tarde los animales no pueden tenerse en pie y sus músculos muestran rápidas sacudidas fasciculares.

En el ser humano predominan las formas crónicas. La tetania puede ser latente, sin síntomas clínicos, demostrable por pruebas especiales, o manifiesta, con síntomas clínicos. Las pruebas funcionales para demostrar la tetania latente son: a) el signo de Chvostek: al percutir en el medio de una línea que se extiende entre el conducto auditivo externo y la comisura labial, se contraen los músculos faciales, con desviación de la comisura hacia el lado de la percusión; b) el signo de Trousseau: al comprimir a la altura de la mitad del brazo con una goma o con un manguito de un aparato de presión arterial durante 3 a 5 minutos, los dedos de la mano se colocan en hiperextensión y el pulgar en aducción forzada, se ahueca la palma y se flexiona la mano sobre el antebrazo (signo de la mano de partero) (fig. 47-12), y c) la prueba de la hiperpnea, que practicada durante unos pocos minutos provoca la aparición de espasmos. La tetania manifiesta se caracteriza por síntomas motores, con espasmos de las manos y los pies (espasmo carpopedal) (fig. 47-13), laríngeos, de los músculos faciales, hipertonía muscular masticatoria y espasmos de otras partes del cuerpo.

Los trastornos tróficos producidos en tetanias de larga evolución son: a) cataratas, b) calcificación de ganglios basales del cerebro; c) alteraciones de la piel, uñas y cabellos, y d) lesiones dentarias. Las alteraciones dentarias ocurren en el período de formación de los dientes y consisten en aplasia o hipoplasia con mala calcificación del esmalte y la dentina (fig. 47-14), pero no se producen en los dientes ya calcificados después de su erupción. Los huesos son aparentemente normales, pero la calcificación de la matriz orgánica y la reparación de las fracturas son lentas. Los trastornos dentarios se observan muy bien en la rata, en razón del crecimiento continuo de sus incisivos (fig. 47-15).

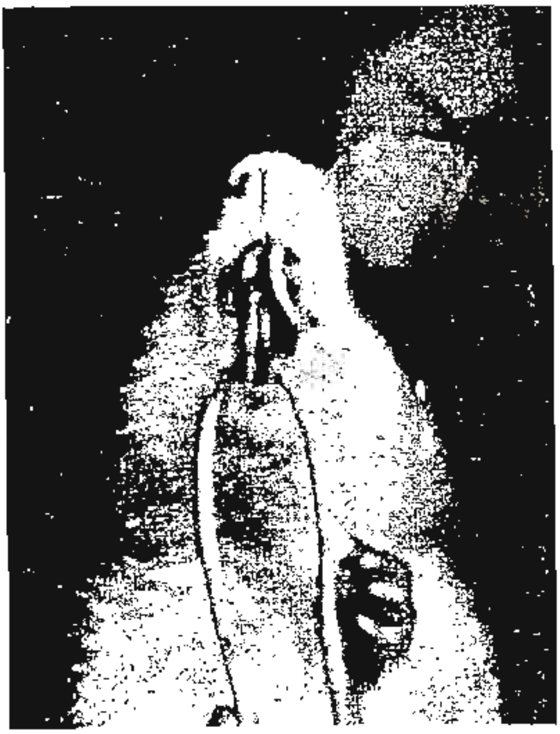


Fig. 47-15. Incisivo de rata paratiropriva, blanco opaco, con manchas; fractura del incisivo inferior izquierdo, crecimiento exagerado del incisivo superior izquierdo.

El tratamiento del hipoparatiroidismo consiste principalmente en elevar la calcemia descendida. Para eso se recurre a la administración de vitamina D o, mejor, de sus metabolitos activos, como 1,25-$(OH)_2$-D_3, o de su análogo 1α-OH-D_3, combinada con la ingestión de sales de calcio (fig. 47-16).

En el seudohipoparatiroidismo, los sujetos afectados son de corta estatura, cara redonda y manos y pies con dedos cortos por acortamiento de metacarpianos y metatarsianos; además, presentan un cuadro de tetania y se encuentran las manifestaciones humorales típicas del hipoparatiroidismo (hipocalcemia e hiperfosfatemia) y numerosas calcificaciones subcutáneas. Las paratiroides son hiperplásicas y producen cantidades normales o aumentadas de hormona a las que el organismo es incapaz de responder; esta falta de respuesta se observa tanto ante la hormona exógena como ante la proveniente de las propias para-

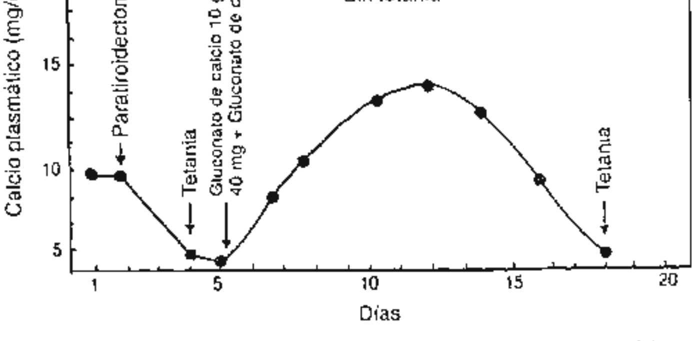


Fig. 47-16. Tiroparatiroidectomía en el perro. Aparecen hipocalcemia y tetania; recibe cuatro dosis de 5 g de gluconato de calcio y una sola dosis de 40 mg de vitamina D_2, y luego ningún tratamiento. Se produce una hipercalcemia prolongada.

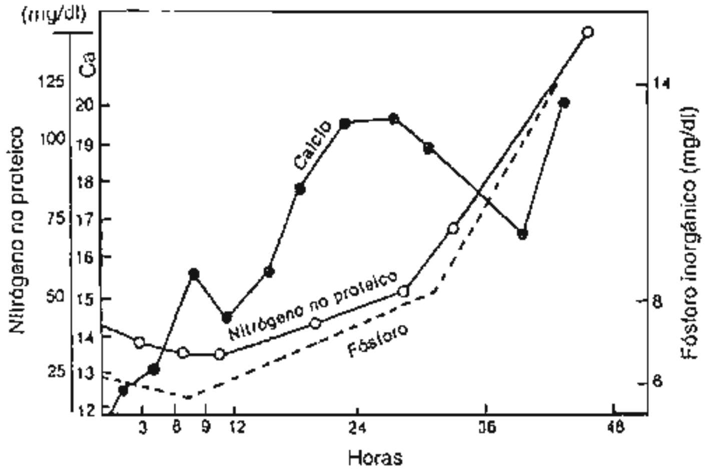


Fig. 47-17. Acción del extracto de paratiroides en dosis elevadas sobre el calcio y el fósforo inorgánico del plasma y el nitrógeno no proteico de la sangre del perro. Primero sube el calcio y baja el fósforo; más tarde, suben el nitrógeno no proteico y el fósforo, y entonces baja algo el calcio.

tiroides. En cambio, los pacientes normalizan su calcemia si son tratados con vitamina D o con calcitriol, a los que responden normalmente. Esta resistencia periférica a la acción de la PTH se ha considerado el resultado de un defecto a nivel de sus receptores renales y óseos. En su forma más común, hay una reducción congénita de la actividad de G_s, con lo cual las células involucradas no producen incremento de AMP cíclico.

Hiperparatiroidismo. Es producido experimentalmente por la administración de sobredosis de PTH. Clínicamente se debe casi siempre a un adenoma único de las glándulas paratiroides y mucho más raramente lo provocan adenomas múltiples, la hiperplasia o el carcinoma de las glándulas. Se caracteriza por alteraciones humorales, óseas, renales y síntomas generales. Tanto las alteraciones óseas como las renales pueden no estar presentes.

La calcemia se halla elevada y en general oscila entre 12 y 15 mg/dl de plasma. En algunas ocasiones es mayor y rara vez llega a 20 mg/dl. La fosfatemia disminuye y se halla por debajo de los 3 mg/dl, aunque a menudo desciende a 1 o 2 mg/dl, salvo cuando hay insuficiencia renal, en que se eleva por encima de lo normal. La eliminación urinaria de calcio y de fosfatos se encuentra muy aumentada, pero el calcio y el fósforo fecales no varían. El aumento de la fosfatasa alcalina del plasma se observa solamente en los casos que se acompañan de lesiones óseas y se debe al incremento de la actividad de los osteoblastos.

Las alteraciones óseas obedecen al aumento de la resorción ósea, al debilitamiento del hueso y a la estimulación compensatoria de los osteoblastos. Por lo común hay una desmineralización generalizada del esqueleto. Es característica la resorción subperióstica de los metacarpos; con menos frecuencia se observan en las radiografías áreas translúcidas (como hechas con sacabocados) que representan quistes o tumoraciones formadas por osteoclastos. El cráneo puede mostrar un aspecto radiográfico moteado (cráneo en playa de arena). Están muy afectados la mandíbula y el hueso cortical de los alvéolos dentarios. No hay alteraciones en los dientes. La enfermedad ósea del hiperparatiroidismo ha recibido el nombre de osteítis fibrosa quística o enfermedad de von Recklinghausen.

Las manifestaciones renales consisten principalmente en la formación de cálculos de fosfato u oxalato de calcio y existe también nefrocalcinosis, es decir, calcificaciones en el parénquima renal. Se considera que de un 5 a un 10% de los pacientes portadores de cálculos renales suelen padecer hiperparatiroidismo.

Los síntomas generales debidos a la hipercalcemia consisten en astenia, atonía muscular, hipoexcitabilidad neuromuscular y dificultad en los movimientos. La hipercalciuria origina poliuria, que puede ser muy intensa.

El hiperparatiroidismo secundario puede ser causado por condiciones que producen hipocalcemia crónica, la cual lleva a hipertrofia secundaria de las paratiroides. Este trastorno puede originarse por dietas pobres en calcio, por el embarazo y la lactación o por el raquitismo y la osteomalacia. Pero su causa más frecuente y habitual es la insuficiencia renal, en la cual se debería a insuficiente destrucción renal de la PTH.

La inyección de dosis excesivas de parathormona o de extractos paratiroideos produce síntomas de intoxicación aguda y puede llevar a la muerte, síntomas que también pueden ocurrir en el hiperparatiroidismo humano cuando la calcemia es superior a 17 mg/dl. El calcio del plasma sube a 18 y aun a 20 mg/dl (fig. 47-17) y puede depositarse en diversos tejidos, como el pulmón, el riñón, las mucosas intestinal y gástrica, la tiroides y las arterias (calcificaciones metastásicas). Paralelamente se observan síntomas de intoxicación cálcica, entre ellos, falta de apetito, depresión o debilidad, poliuria, vómitos, diarrea y deshidratación. En un período más avanzado sobreviene una alteración renal que aumenta la urea sanguínea y los fosfatos, inicialmente disminuidos; dichos compuestos precipitan parte del calcio y descienden algo la calcemia. En un grado más intenso de intoxicación cálcica hay hipotonía, somnolencia y postración, coma, colapso y muerte.

CALCITONINA

Sitio de producción. La calcitonina (CT) es una hormona hipocalcemiante que se libera cuando hay hipercalcemia para normalizar la concentración del ion calcio. En los vertebrados no mamíferos (peces, anfibios, reptiles, aves), la calcitonina es producida por los cuerpos ultimobranquiales (o telobranquiales), que provienen de la última bolsa branquial (V bolsa branquial). Estos tienen mayor antigüedad filogenética que las paratiroides, que provienen de la III y IV hendidura branquial y que aparecen a partir de los anfibios.

En los mamíferos, las células que producen calcitonina están incluidas principalmente en la tiroides, aunque pueden encontrarse en otros tejidos. La tiroidectomía total no suprime la concentración plasmática de calcitonina, lo cual demuestra que existe en tejidos extratiroideos.

En la tiroides la calcitonina es producida por las células parafoliculares o células claras o células C (de calcitonina). Tienen aspecto diferente del de las células tiroideas y poseen notables gránulos secretorios. Se hallan dentro de la membrana basal del folículo, pero no en contacto con el coloide folicular. El cáncer medular de la tiroides (que deriva de estas células) se caracteriza por producir calcitonina en grandes cantidades.

Las células productoras de calcitonina se originan probablemente en la cresta neural y serían, por lo tanto, células APUD (del inglés *amine precursor uptake* and *decarboxilation*). Son más numerosas en el neonato que en el adulto.

La hipercalcemia continuada origina hipertrofia de los cuerpos ultimobranquiales en peces (anguila) y batracios (rana, sapo) y produce alteraciones citológicas en las aves. La hipercalcemia provoca hiperplasia de las células C en los mamíferos.

Estructura química. El gen de la calcitonina codifica al menos tres péptidos: a) calcitonina (CT); b) catacalcina, y c) el denominado péptido relacionado genéticamente con la calcitonina (CGRP). Dicho gen origina dos mRNA que codifican, respectivamente, el péptido precursor de la CT (prepro-CT) y el péptido precursor del CGRP. En la tiroides predomina la síntesis de CT y catacalcina y en el sistema nervioso la de CGRP. Este es un péptido de 37 aminoácidos con analogía estructural a la CT y de potente acción vasodilatadora.

En las células parafoliculares de la tiroides se sintetiza la prepro-CT, péptido de 141 aminoácidos. La escisión de un fragmento en su porción aminoterminal da origen a la pro-CT, de 111 aminoácidos. Al hidrolizarse ésta, la región central da origen a la CT y la región carboxiterminal a otro péptido hipocalcemiante de 21 aminoácidos llamado catacalcina. Se desconoce el papel fisiológico de esta última.

En todas las especies estudiadas la calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos (peso molecular 3.500 Da), con un puente disulfuro entre las cistinas 1 y 7 en la porción aminoterminal y un grupo prolina en el extremo carboxiterminal. La composición en aminoácidos varía según la especie; la más parecida a la humana es la de rata, que difiere en sólo dos aminoácidos. La calcitonina humana se obtiene de extractos de carcinomas medulares de tiroides.

La calcitonina de salmón y otras calcitoninas ultimobranquiales son más potentes que la humana para su uso en medicina. La calcitonina de salmón, obtenida sintéticamente, es 20 veces más potente que la humana y se emplea en terapéutica. Sus 16 aminoácidos de diferencia con la humana (fig. 47-18) la hacen antigénica en seres humanos, lo cual a veces limita su eficacia médica.

Regulación de su secreción. En los seres humanos, la concentración plasmática de calcitonina oscila entre 50 y 150 pg/ml. Es más elevada en los recién nacidos y un 25% más alta en los varones que en las mujeres. En éstas aumenta durante el embarazo y por el uso de píldoras anticonceptivas. Desciende con la ovariectomía y aumenta por la administración de estrógenos. Se considera que el aumento de la calcitonina durante el embarazo y en el recién nacido cumple un papel protector del esqueleto del niño.

La hipercalcemia es el estímulo fisiológico más importante para la secreción de calcitonina, y ésta es mayor cuanto más sube la calcemia. La calcitonina desaparece de la sangre durante la hipocalcemia. El magnesio estimularía la liberación de calcitonina en dosis farmacológicas, pero en pacientes con cáncer medular de tiroides desciende sus niveles.

La administración oral de calcio aumenta la secreción de calcitonina aun sin producir hipercalcemia. Esto se debería a la acción de "factores intestinales". Los más importantes serían la gastrina y la colecistocinina (CCK). La calcitonina tendría importancia para el mantenimiento de la calcemia en la alimentación y el ayuno.

El sistema adrenérgico es un eficaz modificador de la secreción de calcitonina. La acción β-adrenérgica es estimulante, mientras que la acción α-adrenérgica y la dopamina son inhibitorias.

La somatostatina inhibe la secreción de calcitonina. Como se ha hallado somatostatina en algunas células C, se ha especulado acerca de una reacción paracrina entre ambas hormonas.

Estimulantes farmacológicos de la secreción de calcitonina son la gastrina, la CCK, el glucagón, la ceruleína, péptidos que contienen la estructura amidotetrapeptídica de la gastrina (entre ellos la pentagastrina) y el octapéptido C-terminal de la CCK porcina (llamado C8-CCK). El alcohol es también un potente estimulador de su secreción.

Acciones de la calcitonina. Inyectada al ser humano y a los animales (es más activa en individuos jóvenes) produce hipocalcemia e hipofosfatemia, lo cual se debe a un mecanismo óseo (principal) y a una acción renal.

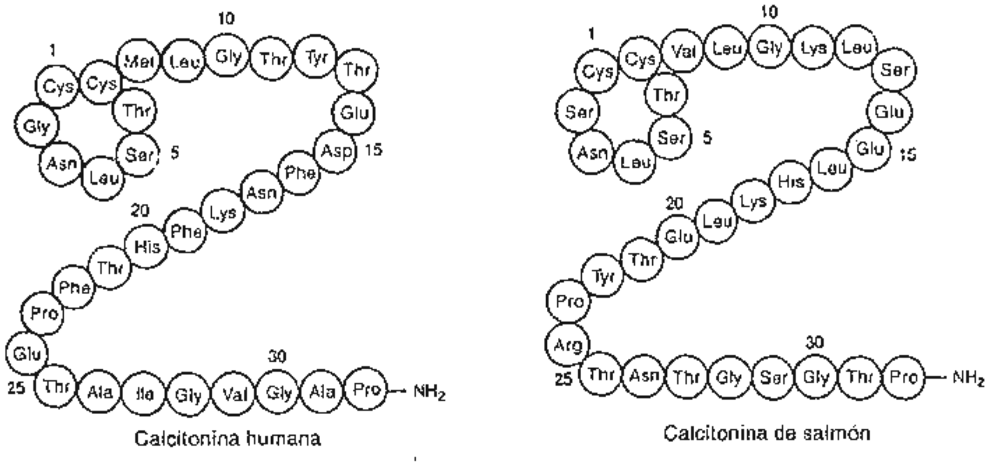
Su principal acción es la de inhibir la resorción ósea, por inhibición de la actividad de los osteoclastos. Disminuye la hidroxiprolina en la sangre y su excreción urinaria, y los niveles plasmáticos de osteocalcina (BGP).

En virtud de su acción sobre el riñón, aumenta la excreción urinaria de calcio y fosfato y también de sodio, potasio y magnesio. Actuaría en los túbulos contorneados proximales. Activa la 1α-hidroxilasa, que permite la transformación renal de la 25-OH-D_3 a 1,25-$(OH)_2$-D_3.

Se considera que el cAMP es el segundo mensajero que interviene en las acciones óseas y renales de la hormona.

La calcitonina tiene acciones gastrointestinales, aunque en dosis farmacológicas. Inhibe la secreción ácida gástrica y la secreción de pepsina. También inhibe la secreción enzimática del páncreas exocrino, con poca acción sobre el volumen y la secreción de bicarbonato. Aumenta la secreción intestinal de sodio, potasio, cloruro y agua.

Posee una acción inhibitoria sobre la secreción de insulina y de glucagón en el páncreas endocrino. Desde los puntos de vista experimental y clínico, se ha demostrado asimismo una acción antiinflamatoria.



Calcitonina humana

Calcitonina de salmón

Fig. 47-18. Estructura de las calcitoninas humana y de salmón.

48

Fisiología de la hipófisis

Alberto B. Houssay y Carlos Libertun

www.el12cirujano.blogspot.com

La hipófisis es un órgano endocrino que desempeña funciones vitales en los vertebrados: regula el crecimiento, el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, así como el desarrollo y el mantenimiento anatomofuncional de las principales glándulas de secreción interna (gónadas, tiroides y corteza suprarrenal); además, actúa en el mecanismo de control de la diuresis, el parto y la lactancia. El sistema nervioso, a través del hipotálamo, regula la actividad hipofisaria y por su intermedio el resto de las funciones endocrinas. La unidad hipotalamohipofisaria es vital para la integración de las funciones del organismo entre sus componentes y con el medio externo, así como para la perpetuación de la especie.

Datos anatomofisiológicos. La hipófisis, situada en la silla turca del esfenoides, está separada del cráneo por una membrana meníngea (la tienda de la hipófisis o diafragma hipofisario), la cual es atravesada por un tallo delgado (tallo hipofisario) que une a la glándula con el hipotálamo. El quiasma óptico se encuentra ubicado encima de la parte anterior de la tienda de la hipófisis, vecindad que explica la posible compresión del quiasma por los tumores de la glándula. En el adulto pesa de 500 a 900 mg, aunque este valor puede llegar a duplicarse en el embarazo; dos tercios corresponden al lóbulo anterior.

La hipófisis consta de dos partes diferentes por su origen embriológico: a) la *adenohipófisis*, de origen epitelial, que deriva de la bolsa de Rathke, evaginación del ectodermo de la región bucofaríngea primitiva, y b) la *neurohipófisis*, que proviene de una evaginación del piso del tercer ventrículo, es decir, del hipotálamo. La detención del desarrollo de la bolsa de Rathke es la causa de los craneofaringiomas, tumores que aparecen en los niños y que pueden comprimir la hipófisis y estructuras cerebrales vecinas. Los esbozos de la hipófisis se reconocen a las 4-5 semanas en el embrión humano; a las 20 semanas, la unidad hipotalamohipofisaria se halla básicamente constituida. Cada porción hipofisaria, neurohipófisis y adenohipófisis, tiene a su vez tres subdivisiones.

La *adenohipófisis* está formada por: a) la *pars distalis* (o lóbulo anterior), la más grande y activa; b) la *pars intermedia* (en varias especies adosada a la de origen neural; en el ser humano es atrófica y se confunde con la *pars distalis*), y c) la *pars tuberalis* (que rodea la eminencia media y el tallo neural) (fig. 48-1).

La *neurohipófisis* está formada por: a) el *proceso infundibular* (llamado también lóbulo neural); b) el *tallo neural* (o tallo infundibular), constituido fundamentalmente por axones Gomori-positivos que desde los núcleos supraóptico y paraventricular se dirigen al proceso infundibular, y c) la *eminencia media del tuber cinereum*, que se confunde con el hipotálamo y constituye una región crítica de relaciones neurohemáticas (fig. 48-1). Se llama *infundíbulo* a la estructura en forma de embudo que desde el hipotálamo se continúa con el tallo de la hipófisis. El tallo hipofisario está constituido internamente por el *tallo neural*, rodeado externamente por la *pars tuberalis* adenohipofisaria. El lóbulo posterior, en la rata, está formado por el proceso infundibular y la *pars intermedia* adyacente (lóbulo neurointermedio).

La relación de la neurohipófisis con el sistema nervioso central es fundamentalmente nerviosa, a través de los axones descendentes de los núcleos supraóptico y paraventricular. La relación de la adenohipófisis con el sistema nervioso central y con la neurohipófisis es básicamente vascular, por medio de los sistemas porta hipofisarios.

Irrigación. La hipófisis, como órgano endocrino central, recibe una rica irrigación sanguínea por una serie de arterias que nacen en la carótida interna. Es el órgano con mayor caudal, aproximadamente 0,8 ml/g/min. La irrigación difiere en ambas porciones. La neurohipófisis es irrigada directamente por las arterias hipofisarias inferiores que se capilarizan en la glándula, donde hacen contacto con los axones provenientes de los núcleos supraóptico y paraventricular. Allí son secretados los nonapéptidos hormonales que llegan por vía sanguínea a sus órganos blan-

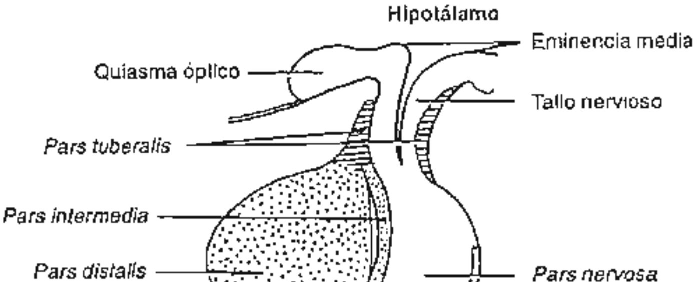


Fig. 48-1. Esquema de la anatomía de la hipófisis humana. La adenohipófisis (ectodermo bucal) tiene tres partes: *pars distalis* (lóbulo anterior), *pars intermedia* y *pars tuberalis*. La neurohipófisis (ectodermo neural, vesícula diencefálica) también tiene tres partes: la eminencia media, el tallo neural (tallo infundibular) y la *pars nervosa* (lóbulo neural o proceso infundibular). El tallo hipofisario está compuesto por el tallo neural rodeado por la *pars tuberalis*.

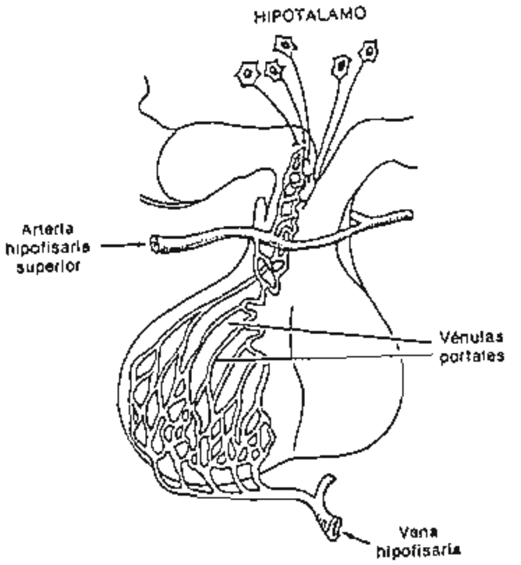


Fig. 48-2. Sistema porta hipofisario (largo o principal).

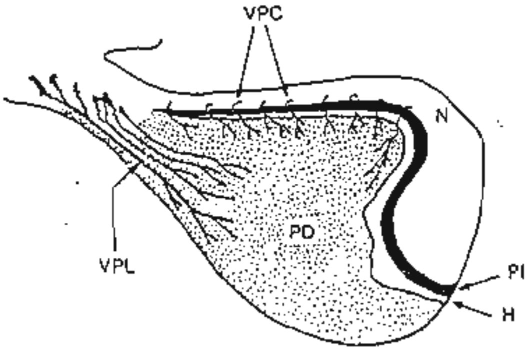


Fig. 48-3. Esquema de la irrigación de la hipófisis de oveja. *PD, pars distalis; N*, lóbulo neural; *PI, pars intermedia; H*, hendidura hipofisaria; *VPL*, vasos portales largos, que se originan en capilares de la eminencia media y terminan en capilares fenestrados en toda la *pars distalis; VPC*, vasos portales cortos. (Basada en Adams, Daniel y Prichard, Br. Med. J. 2:1619, 1964.)

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ACTH	Corticotrofina (hormona adrenocorticotrófica)
ADH	Hormona antidiurética (= AVP)
AVP	Arginina-vasopresina (= ADH)
CRH	Corticoliberina (hormona liberadora de corticotrofina)
FSH	Hormona foliculoestimulante
GH	Hormona de crecimiento (= STH)
GHIH	Somatostatina (hormona inhibidora de GH o STH)
GHRH	Somatoliberina (hormona liberadora de GH o STH)
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas (= LHRH)
ICSH	Hormona estimulante de las células intersticiales (= LH)
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas (= GnRH)
LPH	Lipotropina
MSH	Hormona melanocitoestimulante
MSHIH	Melanostatina (= factor inhibidor de la MSH [MSHIF])
OXT	Oxitocina
PRL	Prolactina
SIADH	Síndrome de secreción inapropiada de ADH
SM	Somatomedina (= IGF)
SMBP	Proteína transportadora de somatomedinas
STH	Somatotrofina (= GH)
TRH	Tiroliberina (hormona liberadora de tirotrofina)
TSH	Tirotrofina (hormona tirotrófica)

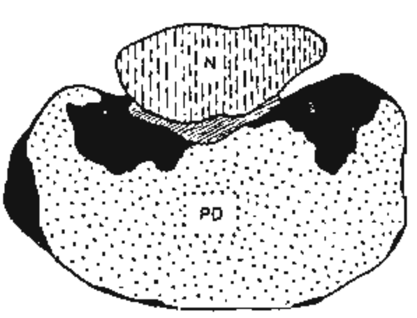


Fig. 48-4. Necrosis de la *pars distalis* de la hipófisis humana al interrumpirse la circulación de los vasos portales largos. Al seccionarse el tallo hipofisario se cortan los vasos portales largos, pero no los cortos. En *punteado*, parte necrosada; en *negro*, parte no necrosada por recibir sangre de los vasos portales cortos y otras ramas arteriales. *N*, neurohipófisis; *PD, pars distalis*. (Basada en Adams, Daniel y Prichard. Br. Med. J. 2:1619, 1964.)

co. Los capilares se organizan en un ovillo vascular a nivel del proceso infundibular y se continúan por *vasos portales cortos* hacia la *pars intermedia* y capilares fenestrados de la adenohipófisis. Esta organización capilar-vaso-capilar fenestrado se llama portal y, dada su localización, *sistema porta hipofisario inferior* o *corto*.

La *pars distalis* y la *pars intermedia* reciben el mayor aporte de las arterias hipofisarias superiores, que se capilarizan en la eminencia media para constituir el plexo capilar primario del sistema *porta hipofisario superior* o *largo*. Terminaciones axónicas de neuronas del hipotálamo basal medio (área hipofisotropa y núcleo arciforme) hacen contacto con estos capilares, donde secretan sus hormonas. A partir de estos capilares se forman los vasos portales largos, que descienden a lo largo del tallo hipofisario y se capilarizan en la *pars distalis* y la *pars intermedia* para formar el plexo capilar secundario del sistema porta hipofisario. El sistema porta largo es el más importante. De este sistema capilar y del de la neurohipófisis salen las venas hipofisarias que drenan en los senos cavernosos y llevan las hormonas a distancia (fig. 48-2).

Cuando se describieron los vasos portales, se supuso que llevaban sangre desde la hipófisis al hipotálamo. El examen microscópico directo demostró que la sangre circulaba desde el hipotálamo a la hipófisis, característica comprobada primero en batracios por Houssay, Biasotti y Sanmartino y luego en numerosas especies, incluso en mamíferos. Por lo tanto, los vasos portales largos drenan sangre desde la eminencia media hacia la anterohipófisis, y los vasos portales cortos, desde el lóbulo neural hacia la anterohipófisis (fig. 48-3).

La sección de los vasos portales largos o del tallo pituitario íntegro suprime la irrigación y produce infartos anémicos en gran parte de lóbulo anterior (fig. 48-4). La lesión es más o menos extensa según la especie animal, pero quedan a salvo las zonas que reciben su irrigación por los vasos portales cortos u otras arteriolas en ciertas especies (conejo). Cuando la lesión es amplia se produce una acentuada insuficiencia anterohipofisaria.

Esta importante circulación descendente conduce a las hormonas hipotalámicas hasta sus células blanco situadas en la hipófisis anterior. Coexistiría una pequeña circulación ascendente que llevaría las hormonas adenohipofisarias que retroactúan (circuito corto) sobre las neuronas hipotalámicas.

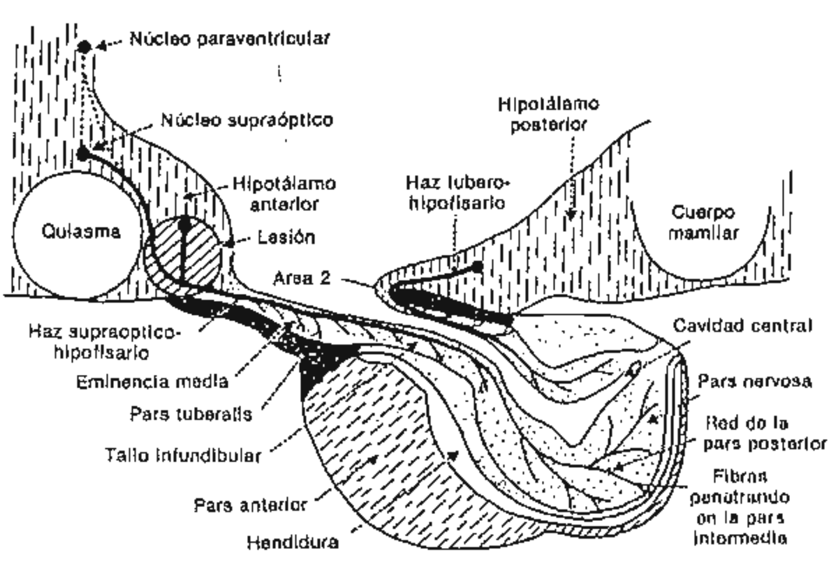


Fig. 48-5. Corte medio sagital del hipotálamo y de la hipófisis del gato, que muestra las dos ramas del haz hipotalamohipofisario —el haz supraopticohipofisario y el paraventricular— y el haz tuberohipofisario. El *círculo con rayas oblicuas* señala la localización de una lesión típica capaz de producir diabetes insípida. (De Segura, Fischer, Ingram y Ranson: Diabetes Insipidus and the Neuro-humoral Control of Water Balance. Edwards, Ann Arbor, 1938.)

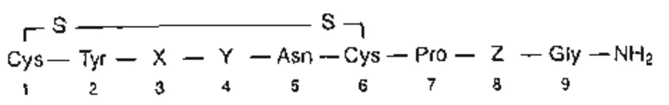
4

NEUROHIPOFISIS. FUNCIONES

El de la neurohipófisis es el primer ejemplo conocido de *neurosecreción*, es decir, de secreción de hormonas por neuronas. El sistema hipotalamoneurohipofisario está formado por dos núcleos del hipotálamo anterior, el supraóptico y el paraventricular, por los haces descendentes y por el lóbulo posterior de la hipófisis. Su irrigación proviene de la arteria hipofisaria inferior, rama de la carótida interna. En la porción magnocelular de los núcleos hipotalámicos hay neuronas peptidérgicas cuyos axones forman el tracto hipotalamoneurohipofisario, que pasa a través de la porción interna de la eminencia media y del tallo hipofisario hasta el lóbulo posterior. El lóbulo nervioso o proceso infundibular está formado por los terminales axónicos (donde se acumulan las vesículas de neurosecreción), células gliales y astrocitos (alguna vez llamados pituicitos) y vasos.

La neurosecreción desciende desde los núcleos a lo largo de las fibras nerviosas para depositarse y concentrarse en el lóbulo neural; se revela en su tránsito por la tonalidad oscura que toma con la coloración de Gomori (hematoxilina crómica floxina) u otras coloraciones especiales. El mecanismo de secreción hormonal comenzaría en el cuerpo neuronal, donde se genera un potencial de acción que se propaga hasta el terminal axónico; los canales de sodio se abren e ingresa el ion, se activan los canales de calcio y aumenta el calcio intracelular; las membranas vesiculares se fusionan con la axónica y se libera la hormona, y luego los cambios se revierten y la célula se repolariza. Cuando se seccionan las vías nerviosas hipotalamoneurohipofisarias, la neurosecreción se detiene y se acumula por encima del corte, mientras que desaparece del lóbulo posterior (fig. 48-5).

Ambas hormonas neurohipofisarias —la hormona antidiurética o arginina-vasopresina (ADH o AVP) y la oxitócina (OXT)— son nonapéptidos de peso molecular cercano a 1.000 Da. Se sintetizan en la porción magnocelular de los núcleos del hipotálamo anterior —la OXT preferentemente en el supraóptico y la ADH en el paraventricular— a partir de una macromolécula, y se transportan por flujo axoplasmático hasta el lóbulo neural, donde se almacenan y secretan. Durante este proceso, desde la síntesis hasta la liberación, los nonapéptidos hormonales están unidos a moléculas proteicas de 10 a 20 kDa, llamadas neurofisinas. Hay varias neurofisinas; la neurofisina I se halla unida a la OXT y la neurofisina II a la ADH; las hormonas y sus neurofisinas se liberan en la circulación en cantidades equimoleculares. La ADH y la OXT tienen claras acciones endocrinas, pero, en cambio, se desconocen los posibles efectos de las neurofisinas circulantes.

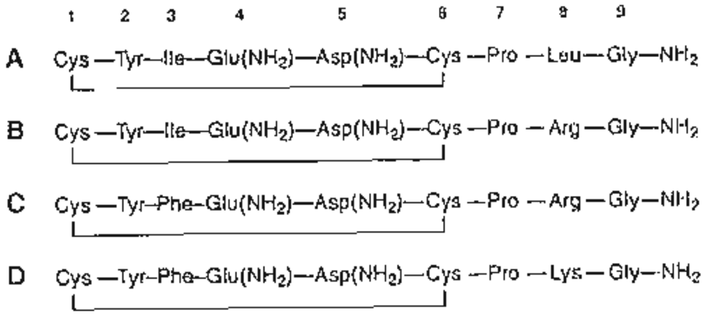


$\mathrm{Cys{-}Tyr{-}X{-}Y{-}Asn{-}Cys{-}Pro{-}Z{-}Gly{-}NH_2}$

Fig. 48-6. Fórmula estructural común a todas las hormonas neurohipofisarias.

Hormonas neurohipofisarias

Entre los vertebrados se han encontrado distintas hormonas neurohipofisarias. Son nonapéptidos con un anillo disulfuro en un extremo (fig. 48-6). Entre las distintas hormonas sólo hay diferencias en las posiciones 3, 4 y 8. Las dos principales *hormonas neurohipofisarias en el hombre* son la oxitocina (OXT) y la hormona antidiurética (ADH) o arginina-vasopresina (AVP). Entre ellas hay dos aminoácidos de diferencia (posiciones 3 y 8). Así, la isoleucina y la leucina en la oxitocina son reemplazadas por fenilalanina y arginina en la fórmula de la vasopresina (fig. 48-7). La arginina-vasopresina existe en casi todos los mamíferos, incluso en el ser humano, mientras que en los suidos (cerdo, hipopótamo y pecarí) es reemplazada por la lisina-vasopresina (fig. 48-7). La arginina-vasotocina es el prin-



A $\mathrm{Cys{-}Tyr{-}Ile{-}Glu(NH_2){-}Asp(NH_2){-}Cys{-}Pro{-}Leu{-}Gly{-}NH_2}$

B $\mathrm{Cys{-}Tyr{-}Ile{-}Glu(NH_2){-}Asp(NH_2){-}Cys{-}Pro{-}Arg{-}Gly{-}NH_2}$

C $\mathrm{Cys{-}Tyr{-}Phe{-}Glu(NH_2){-}Asp(NH_2){-}Cys{-}Pro{-}Arg{-}Gly{-}NH_2}$

D $\mathrm{Cys{-}Tyr{-}Phe{-}Glu(NH_2){-}Asp(NH_2){-}Cys{-}Pro{-}Lys{-}Gly{-}NH_2}$

Fig. 48-7. Fórmula estructural esquemática de hormonas neurohipofisarias. *A.* Oxitocina. *B.* Vasotocina. *C.* Arginina-vasopresina. *D.* Lisina-vasopresina.

cipio antidiurético de los batracios (también de los peces, reptiles y aves). En los batracios actúa en la piel y la vejiga. Es el principio neurohipofisario más importante en los vertebrados no mamíferos. Actúa sobre epitelios (acción diurética y antidiurética) y sobre el músculo liso (acciones vasoconstrictora, contracción del oviducto). En los mamíferos tiene una acción farmacológica intermedia entre las de la vasopresina y la oxitocina. Se encuentra también en partes del sistema nervioso central y en la pineal.

Las acciones de los péptidos neurohipofisarios en los vertebrados pueden ser divididas en dos categorías: 1) sobre el tejido epitelial (acciones hidroosmótica, natriurética, etc.), y 2) sobre el tejido contráctil (acciones uterotónica, galactopoyética, vasopresora, etc.). Las acciones sobre los epitelios se ejercen generalmente por el mecanismo del AMP cíclico (cAMP). La respuesta de los tejidos contráctiles tiene lugar por mecanismos más variados, y en ellos adquieren importancia el cAMP y los fosfatidilinositoles.

Acciones de la vasopresina y la oxitocina en el hombre. Regulación de su secreción. ***Vasopresina.*** La principal acción de la arginina-vasopresina es la antidiuresis, de ahí su denominación de *hormona antidiurética* (ADH). A través de los glomérulos renales se ultrafiltran 180 litros de plasma, de los cuales se reabsorben unos 178,5 litros en los túbulos renales y se elimina sólo 1,5 l en la orina (véase cap. 38). De la fracción reabsorbida, sólo una sexta a octava parte es modificada por acción de la hormona antidiurética (reabsorción facultativa), ya que los cinco sextos a siete octavos restantes se reabsorben sin intervención hipofisaria (reabsorción obligatoria) (fig. 48-8). La hormona antidiurética actúa en los tubos colectores del nefrón. Se une a sus receptores en el lado contraluminal (lado hemático) de las células, activa a la adenilato-ciclasa y aumenta el cAMP, que es translocado a la membrana luminal, donde activa a la proteína-cinasa unida a la membrana, lo cual origina la fosforilación de las proteínas de membrana. La reacción aumenta la permeabilidad de la membrana y permite el movimiento del agua según el gradiente osmótico, ya que el agua se reabsorbe por la existencia de un intersticio medular hipertónico. La secuencia de hechos que lleva al movimiento transtubular del agua depende de la integridad de los microtúbulos de estas células.

El sistema hipotalamoneurohipofisorrenal es crítico en la regulación hídrica del organismo. Su principal estímulo es la presión osmótica efectiva del plasma. Existen osmorreceptores en el territorio de la carótida interna (hipotálamo anterior, órgano subfornical, órgano vascular de la lámina terminal, etc.) que informan a los núcleos supraóptico y paraventricular. Se postula que los somas de las mismas neuronas productoras de ADH en los núcleos serían sensibles a la osmolaridad. Cuando la presión osmótica del plasma aumenta, también se eleva la secreción de vasopresina. Como consecuencia, disminuye el volumen minuto urinario y aumenta la concentración osmolar de la orina, y se conserva más agua que solutos (antidiuresis). Debido a esto, se normaliza la presión osmótica del plasma. Cuando la presión osmótica disminuye, también disminuye la secreción de vasopresina; aumenta el volumen minuto urinario y se reduce la concentración osmolar de la orina, es decir, se pierde más agua que solutos o, en otros términos, se pierde agua libre de solutos (diuresis acuosa) y tiende a restaurarse la osmolaridad del medio interno. La ADH también estimula la bomba de sodio del asa de Henle y reduce el caudal sanguíneo en la médula; ambos efectos tienden a subir la osmolaridad del intersticio. Se trata de un buen ejemplo de reflejo neuroendocrino de vía aferente nerviosa y eferente hormonal.

La secreción de vasopresina parece responder también a modificaciones del volumen sanguíneo efectivo aun sin cambios osmóticos (véase cap. 28). Los receptores circulatorios de volumen situados en ambas aurículas, venas cavas y pulmonares, etc., informarían sobre dichas modificaciones. Los más importantes se hallan en la aurícula izquierda. Cuando el volumen circulatorio disminuye, se estimula la secreción de vasopresina, y cuando aquél aumenta, dicha secreción disminuye o desaparece. Los presorreceptores del cayado aórtico y del seno carotídeo se activan cuando aumenta la presión arterial y diminuirían la secreción de ADH.

Durante el ejercicio muscular y la fiebre, o por acción de estímulos que producen estrés (traumatismos, dolor, emociones, hemorragia, etc.), aumenta la secreción de vasopresina y disminuye la diuresis hídrica. La secreción es estimulada por diferentes agentes farmacológicos: drogas colinérgicas y β-adrenérgicas, morfina y endorfina, barbitúricos y muchos anestésicos, histamina, analgésicos y antineoplásicos. La angiotensina II, octapéptido fisiológico que regula la presión sanguínea, también aumenta la secre-

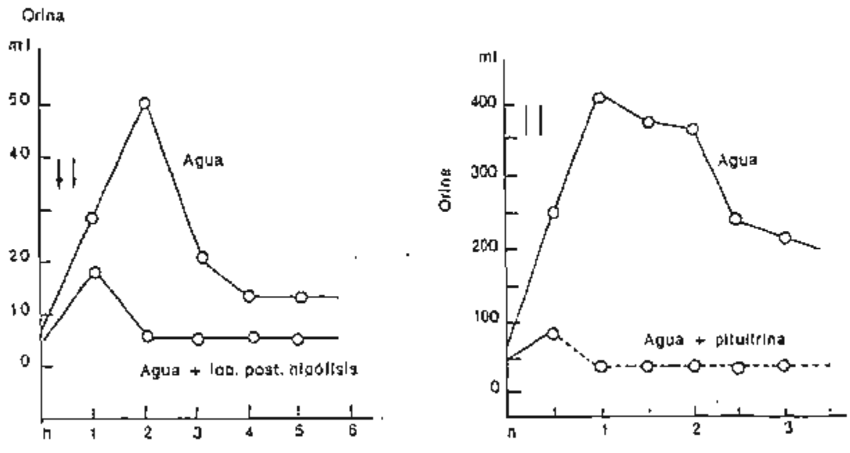


Fig. 48-8. Acción antidiurética de extractos de lóbulo posterior. *Izquierda.* Conejo de 2 kg, 100 ml de agua con sonda gástrica (*primera flecha*) y luego 1 ml de extracto de lóbulo posterior de hipófisis bovina al 20% (*segunda flecha*). En el otro experimento recibió agua sola. *Derecha.* Hombre de 68 kg, ingestión de 1,5 l de agua (*primera flecha*) y en seguida 1 ml de pituitrina intramuscular (*segunda flecha*). Diuresis con agua sola: 1.600 ml en 3 horas; después de la pituitrina la diuresis se retrasó hasta la cuarta hora.

ción de ADH. La secreción de vasopresina es inhibida por el frío, el etanol, el litio, antagonistas de la morfina y sulfonamidas diuréticas. El papel del péptido natriurético auricular (ANP) en la regulación hidrosalina es considerado en el capítulo 38.

La acción de la vasopresina es mediada por dos tipos de receptores: V_1 (a nivel del músculo liso y del hígado) y V_2 (a nivel renal).

Diabetes (poliuria) insípida. Se caracteriza por abundante secreción de orina diluida de baja densidad. Puede deberse a la falta de ADH (neurogénica o hipofisaria) o a falla de la respuesta renal a la hormona (nefrogénica). La primera se obtiene experimentalmente por medio de lesiones del sistema hipotalamoneurohipofisario, extirpación del lóbulo posterior, o en ratas Brattelboro que carecen de la hormona por un trastorno genético. En los seres humanos se debe a tumores, traumatismos, cirugía o irradiación del hipotálamo o la hipófisis; también puede ser idiopática. Se caracteriza por una intensa diuresis (poliuria) que generalmente es de 4 a 12 litros por día, aunque hay casos de 20 a 30 litros. El sujeto bebe a menudo y emite una orina clara y de escasa densidad (1,002 a 1,006). Cuando se lo priva de agua sufre pronto una sed intensa y hemoconcentración. Dado que la orina no contiene glucosa, como sucede en cambio en la diabetes sacarina —que posee una fisiopatología totalmente distinta—, a la poliuria por falla de ADH se la llama insípida. Algunos factores endocrinos modifican dicha poliuria. Se comprobó que la presencia de la *pars distalis* de la hipófisis la favorece en los seres humanos; parece deberse a las hormonas de crecimiento, tirotrófica y adrenocorticotrófica. La diabetes insípida puede ser tratada con extractos de lóbulo posterior o con vasopresina o sus análogos como la desmopresina, que tienen la ventaja de ser activos por vía nasal. La diabetes insípida nefrogénica es una variedad caracterizada por la falta de respuesta renal a la hormona, y cursa con niveles plasmáticos normales o altos de ADH. Se debe a distintas causas, algunas congenitofamiliares, aunque la mayoría son adquiridas.

Síndrome de exceso de hormona antidiurética. Se caracteriza por la liberación aumentada continua de hormona antidiurética, no relacionada con la osmolaridad del plasma (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética [SIADH]). Los pacientes son incapaces de excretar una orina diluida; los líquidos ingeridos son retenidos, con la consiguiente expansión del volumen de líquido extracelular, desarrollo de una hiponatremia dilucional y activación de muchos mecanismos natriuréticos. Entre ellos, el aumento de la filtración glomerular, la supresión de la secreción de aldosterona y la disminución de la reabsorción tubular proximal de sodio. Las pérdidas excesivas de sodio agravan la hipotonicidad de los líquidos corporales. La causa más frecuente (67%) son tumores malignos que segregan hormona antidiurética (apudomas), especialmente el carcinoma broncogénico del pulmón. Se lo observa asimismo en trastornos cerebrales (15%), por acción de drogas (10%), en infecciones pulmonares (5%) y como afección idiopática (3%).

Actividad vasoconstrictora. Dosis farmacológicas de extractos posterohipofisarios o de vasopresina aumentan la presión arterial por una acción vasoconstrictora general sobre las arteriolas, que se ejerce directamente sobre el músculo liso vascular y se comprueba sobre vasos aislados, incluidas las arterias coronarias, mesentéricas, musculares y pulmonares (véase cap. 28). Sin embargo, la contracción es escasa y breve, o bien no se produce, en las arterias renales y cerebrales, que se dilatan pasivamente. Se duda de que en condiciones fisiológicas se segregue suficiente vasopresina para producir una acción vasopresora de importancia, aun en el caso de ciertos estímulos como las hemorragias, que provocan gran liberación de vasopresina. Además, las dosis farmacológicas de extractos posterohipofisarios o de vasopresina pueden producir contracción de la mayoría de los otros músculos lisos del organismo (como el del intestino, de los conductos biliares, del útero, la vejiga, el uréter, etc.). Las acciones de la hormona sobre el músculo arteriolar son sinérgicas con las de la adrenalina y la angiotensina II.

Otras acciones. Otros efectos descritos para la ADH son el aumento de la glucogenólisis, la estimulación de la secreción de ACTH y la acción sobre ciertos patrones de conducta y la memoria.

Oxitocina. La oxitocina (OXT) actúa fundamentalmente contrayendo los músculos lisos relacionados con el parto y la lactancia: induce la contracción miometrial, motor del parto, y provoca la expulsión de la leche por contracción de las células mioepiteliales que rodean a los ácinos de la glándula mamaria (véanse caps. 57 y 58).

Acción sobre el útero y el parto. La OXT produce contracciones tanto en el útero *in situ* como en el aislado. La sensibilidad del útero a la OXT aumenta durante el embarazo, y la respuesta es intensificada por los estrógenos e inhibida por la progesterona. También se incrementa por estimulación adrenérgica. El nonapéptido actúa sobre la célula miometrial elevando la concentración intracelular de calcio que activa el mecanismo contráctil. La hormona también fomenta la síntesis de prostaglandinas $F_{2\alpha}$ que a su vez provocan contracción.

Caldeyro-Barcia y colaboradores demostraron que el trabajo de parto puede iniciarse por la inyección continua de 0,2 mU/min de OXT, y se desarrolla normalmente aumentando paulatinamente la dosis hasta alcanzar 0,8 mU/min. La secreción de OXT por el hipotálamo materno es promovida por: a) estímulos reflejos provenientes del útero, el cérvix o la vagina; b) estímulos del medio externo (pueden estimularla o inhibirla), y c) agentes liberados por la placenta que llegan al hipotálamo por vía sanguínea (relación estrógenos/progesterona, prostaglandinas). El etanol inhibe la liberación de OXT y la respuesta endometrial a ésta y a las prostaglandinas.

Hay receptores de oxitocina en el útero y en las células mioepiteliales de la glándula mamaria. Los estrógenos aumentan la unión de la OXT con sus receptores y las progestinas la disminuyen. Esta regulación de la actividad oxitócica por los estrógenos —en más— y por la progesterona —en menos— es muy utilizada en ginecotocología. Durante la preñez aumenta la concentración de receptores de OXT en el útero, cuyo pico se produce en el momento del parto y disminuye rápidamente después. No es muy clara la relación entre la OXT plasmática, el embarazo y el comienzo del parto. La hormona aumenta gradualmente con el embarazo, llega a un máximo antes del parto y cae bruscamente luego de éste. La secreción es pulsátil y la mayor actividad motora del útero se relacionaría con un mayor número de receptores para la hormona. El reflejo neuroendocrino del parto tiene su origen en mecanorreceptores situados en el canal del parto (cuello, vagina, vulva) que informan sobre la distensión y deformación tisular, y se canaliza centrípetamente (vía aferente nerviosa) hasta los núcleos hipotalámicos, que aumentan su frecuencia de descarga y de liberación de la OXT neurohipofisaria, la cual llega al efector miometrial por la circulación general (vía eferente hormonal).

Evacuación de la leche. Los extractos u hormonas de la neurohipófisis producen la evacuación de la leche. La OXT contrae las células mioepiteliales de los ácinos mamarios y provoca la eyección de la leche previamente sintetizada y almacenada (reflejo eyectoláctco). La OXT se une a receptores de membrana de la célula miopitelial, lo que da lugar al ingreso de calcio y a la contracción. La succión del lactante o la estimulación táctil del pezón activan por vía nerviosa aferente a los núcleos paraventricular y supraóptico. La secreción de OXT en la sangre y la contracción de las células mioepiteliales de los alvéolos mamarios constituye la vía eferente humoral de este reflejo. La acción de la OXT sobre la glándula mamaria es inhibida por vías adrenérgicas.

La OXT, por acción de diferentes estímulos, tendría un patrón de liberación intermitente; la hormona antidiurética tendría un patrón de liberación más continuo, aunque también pulsátil, regulado por la presión osmótica del plasma.

Otras acciones. Se postularon otras acciones de la oxitocina, aunque mucho menos conocidas: estimularía la secreción de prolactina, tendría actividad en el cuerpo lúteo, luteolítica o luteotrófica según la especie y el momento del ciclo estral, activaría la motilidad del tracto genital del varón y disminuiría la secreción androgénica, y ejercería un papel en la memoria, según datos experimentales.

Exploración funcional de la neurohipófisis

Las hormonas pueden valorarse en el plasma por técnicas de competición. Muchas veces es útil apreciar también la respuesta hormonal a ciertos estímulos y sus efectos biológicos. Existen pruebas funcionales para evaluar la respuesta antidiurética (disminución del volumen minuto urinario y aumento de la densidad de la orina) a la administración de vasopresina, de soluciones salinas hipertónicas o de nicotina. La respuesta antidiurética a la administración de vasopresina permite explorar la integridad del mecanismo tubular renal de concentración de orina, ya que puede fallar el receptor a la ADH y provocar diabetes insípida nefrogénica por resistencia a la ADH.

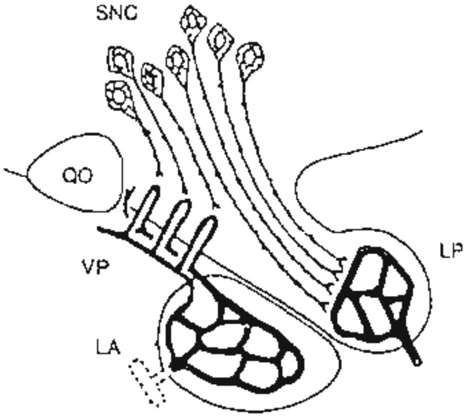


Fig. 48-9. Esquema de las relaciones hipotalamohipofisarias. Las hormonas producidas en las neuronas del sistema nervioso central (*SNC*) son transportadas al lóbulo posterior (*LP*), por cuyos vasos pasan a la circulación. Las sustancias que actúan sobre el lóbulo anterior (*LA*) van desde las neuronas a las asas o glomérulos de los vasos portales largos (*VP*) de la eminencia media. Desde esta estructura se dirigen por esos vasos y sus capilares a estimular las células del lóbulo anterior. De allí las secreciones de éste siguen por las venas. *QO*, quiasma óptico. (De Scharrer y Scharrer, 1954.)

La administración endovenosa de una solución salina hipertónica, la administración de nicotina (o fumar) o la infusión de angiotensina II aumentan la secreción de vasopresina y producen antidiuresis. Las respuestas son negativas en caso de diabetes insípida y positivas cuando el sistema hipotalamoneurohipofisorrenal funciona correctamente, tal como ocurre en las poliurias psicógenas y por otras causas. El etanol inhibe su secreción y provoca diuresis.

Existe una ligera superposición entre los efectos de las hormonas precitadas. La vasopresina demuestra del 5 al 13% de la acción excitouterina en el cobayo y algo más en la mujer; además, posee el 20% de la capacidad de la oxitocina para expulsar la leche. Esta, en cambio, tiene menos del 5% de la acción presora de la vasopresina.

3

ADENOHIPOFISIS. FUNCIONES

La *pars distalis* de la hipófisis, llamada corrientemente lóbulo anterior, desempeña numerosas funciones, que pueden clasificarse como sigue: 1) de crecimiento y morfogenéticas; 2) de estimulación y regulación endocrina; 3) sexuales y reproductivas ; 4) metabólicas, y 5) inmunológicas. Por sus acciones de crecimiento, metabólicas y endocrinas, la adenohipófisis es necesaria para desarrollar y mantener al *individuo* en estado normal, mientras que por su acción sobre las funciones de reproducción es indispensable para la supervivencia de la *especie*. La adenohipófisis es el órgano central de la constelación de glándulas endocrinas del organismo, pues contribuye poderosamente a desarrollar y mantener la estructura y función de la tiroides, las suprarrenales y las gónadas; su extirpación produce una intensa atrofia de dichas glándulas. Señales provenientes del medio interno y del ambiente actúan sobre el control neural de la glándula, lo que convierte a la unidad hipotalamohipofisaria en un centro vital de la homeostasis.

Relación con el hipotálamo

La relación de la adenohipófisis con el encéfalo es de naturaleza vascular. En realidad la relación se establece con una dependencia del SNC que es la neurohipófisis. Ya hemos mencionado que existen dos plexos portales: el largo, con su plexo primario en la eminencia media de la neurohipófisis, y el corto, con el plexo primario en el proceso infundibular. Tanto el primero, mediante los vasos largos, como el segundo, por los vasos portales cortos, desembocan en capilares fenestrados de la adenohipófisis en estrecha relación con las células secretoras. Los capilares fenestrados carecen de fagocitos en sus paredes; por eso no son sinusoides. La sangre se dirige del hipotálamo a la hipófisis, aunque se postula que habría un pequeño flujo en sentido ascendente. La existencia de este plexo vascular primario determina cambios hemodinámicos de importancia: aumenta la superficie de intercambio entre el capilar y su entorno, donde se encuentran los terminales axónicos, y disminuye la velocidad circulatoria en el plexo. Ambos factores combinados dan más espacio y más tiempo para que

Tabla 48-1. Hormonas hipotalámicas hipofisotropas

Abreviatura	*Nombre*	*Estructura química*	*Actúa sobre*
CRH	Hormona liberadora de corticotrofina (corticoliberina)	41 aminoácidos	ACTH (y endorfinas)
TRH	Hormona liberadora de tirotrofina (tiroliberina)	3 aminoácidos	TSH (y PRL)
GHRH	Hormona liberadora de somatotrofina (somatoliberina)	41-44 aminoácidos	GH
GHIH	Hormona inhibidora de somatotrofina (somatostatina)	14 aminoácidos	GH (y TSH, PRL, etc.)
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas (gonadoliberina)	10 aminoácidos	LH y FSH
PIH	Hormona inhibidora de prolactina (prolactostatina)	Dopamina	PRL
PLF	Factor liberador de prolactina	?	PRL
MSHIH	Hormona inhibidora de hormona melanocitoestimulante	?	MSH
MSHRH	Hormona liberadora de hormona melanocitoestimulante	?	MSH

las hormonas hipotalámicas hipofisotropas pasen del axón a la sangre portal. Además existen factores locales, como ciertos esfínteres, que podrían modificar las características hemodinámicas del circuito portal. Por ejemplo, de acuerdo con distintas circunstancias fisiológicas o patológicas, el flujo podría derivarse mayormente a la región adenohipofisaria donde se concentran los corticotropos (cerca del lóbulo intermedio) o donde están los gonadotropos y lactotropos (región dorsal de la adenohipófisis), etc. (fig. 48-9).

Hormonas hipotalámicas hipofisotropas. Son producidas en neuronas del hipotálamo y zonas adyacentes, cuyos axones las liberan en la sangre portal del plexo primario. Una vez llegadas a la adenohipófisis, estimulan o inhiben la liberación de las hormonas adenohipofisarias.

Químicamente son péptidos, excepto una que es una catecolamina, la dopamina. Los somas de las neuronas que las sintetizan se hallan mayormente en el hipotálamo mediobasal (área hipofisotropa), que comprendería en la rata el núcleo arciforme, la parte anterior del núcleo ventromediano y de la región paraventricular ventral, y la parte media del área retroquiasmática. El nombre de área hipofisotropa se debe a que es responsable de mantener las funciones basales de la glándula, incluida la histología hipofisaria normal. Las destrucciones de esta área producen atrofia de la tiroides, las suprarrenales y las gónadas, a consecuencia de la caída de la TSH, la ACTH, la FSH y la LH. La sección del tallo hipofisario o el injerto del lóbulo anterior en regiones distantes del hipotálamo (riñón, ojo, etc.) en un animal hipofisoprivo disminuye la secreción de la mayoría de las trofinas hipofisarias (de crecimiento, tirotrofina, adrenocorticotrofina y gonadotrofinas) y aumenta la secreción de prolactina, lo que indica que el hipotálamo tiene una acción trófica estimulante sobre la secreción de las trofinas adenohipofisarias y una acción tónica inhibitoria sobre la secreción de prolactina.

No todas las neuronas que producen estas sustancias tienen axones que concluyen en el plexo portal. Algunas liberan estas moléculas de comunicación en otros espacios avasculares, donde actuarían como moduladores sinápticos o comunicadores paracrinos. Una parte cuantitativamente importante de estas hormonas se halla por fuera del hipotálamo, en otras regiones nerviosas, y aun por fuera del SNC, como el aparato digestivo. Por tanto, una misma entidad química puede actuar como neurohormona, neuromodulador o comunicador paracrino según la organización estructural donde actúe.

Se conoce la fórmula química de las siguientes hormonas hipofisotropas: a) la hormona liberadora de tirotrofina (TRH) es un tripéptido (piroglutamil-histidil-prolinamida) que se localiza en el núcleo periventricular hipotalámico y en otras regiones nerviosas y fuera del SNC; a dosis altas, farmacológicas, también libera prolactina; b) la hormona estimulante de las gonadotrofinas (GnRH o LHRH) es un decapéptido que se halla en el núcleo arciforme y el hipotálamo anterior; c) la hormona inhibidora de la somatotrofina (somatostatina, GHIH) es un tetradecapéptido presente en el hipotálamo, en regiones extrahipotalámicas y en el aparato digestivo; inhibe la síntesis y la secreción de hormona de crecimiento y de varias otras hormonas según su sitio de acción; d) la hormona liberadora de somatotrofina (somatoliberina, GHRH) es un péptido de 44 aminoácidos; e) la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) tiene 41 aminoácidos, y se localiza en el núcleo paraventricular y en otras áreas; f) la hormona inhibidora de prolactina es la catecolamina dopamina; las neuronas dopaminérgicas de importancia endocrina se hallan en el núcleo arciforme y adyacencias. Se postuló la existencia de otros factores hipotalámicos, uno liberador de prolactina y otro inhibidor de la hormona melanocitoestimulante (MSHIH). La tabla 48-1 enumera las hormonas hipotalámicas hipofisotropas liberadoras e inhibidoras.

Las hormonas liberadoras actúan sobre las correspondientes células adenohipofisarias uniéndose a receptores de membrana y desencadenando efectos sobre la síntesis, el almacenamiento y la liberación de las trofinas adenohipofisarias. Para ello utilizan diferentes mecanismos intracelulares, como el cAMP, el inositol-1,4,5-trisfosfato o el calcio iónico, a menudo combinados.

La secreción de las hormonas hipotalámicas hipofisotropas es regulada por otras neuronas que convergen sobre ellas mediante distintas sinapsis, colinérgicas, catecolaminérgicas, serotoninérgicas, aminoacídicas, opiáceas, etc. Muchos de estos neurotransmisores se hallan en concentración muy elevada en el hipotálamo. Las drogas que interfieren la síntesis, almacenamiento o acción de estos neurotrasmisores alteran las funciones neuroendocrinas.

Es importante destacar que las neuronas liberan sus hormonas en la sangre portal de manera pulsátil. El mensaje está dado por la *llegada* o por la *no llegada* de la hormona a su célula blanco. La llegada de un pulso a la célula hipofisaria condiciona y aumenta la acción de los pulsos siguientes, efecto llamado "cebadura" (*priming*). La llegada constante de la hormona a su célula blanco también modifica la respuesta de ésta: aumenta (*up regulation*) o disminuye (desensibilización o *down regulation*) la secreción. Estos efectos se atribuyen a cambios en los receptores hipofisarios; estos efectos se utilizan en la práctica para instituir diagramas terapéuticos.

Hormonas adenohipofisarias

Las hormonas adenohipofisarias se designan con el nombre del órgano sobre el que actúan agregando el sufijo trofina, tropina o estimulina (por ejemplo, tirotrofina, tirotropina o tiroestimulina). El término trofina es el que más se emplea y fue adoptado por el Comité Internacional de Valoración Biológica; significa que estimula la nutrición y función del órgano. Tropina indica que la sustancia se dirige al órgano. Las hormonas adenohipofisarias clásicamente descritas son:

1) Hormona de crecimiento (GH) o somatotrofina u hormona somatotrófica (STH), que promueve el anabolismo proteico y el crecimiento; es una cadena peptídica simple de 191 aminoácidos sintetizada en el somatotropo.

2) Tirotrofina u hormona tirotrófica (TSH), que regula y mantiene la estructura y función de la tiroides (véase cap. 50); es una glicoproteína secretada por el tirotropo.

3) Adrenocorticotrofina (ACTH) o corticotrofina, que regula y mantiene la estructura y función de la corteza suprarrenal (véase cap. 51); es una cadena simple de 39 aminoácidos y un peso molecular de 4.500 Da producida por los corticótropos.

4) Hormona foliculoestimulante (FSH) o gametogénica, responsable del crecimiento de los folículos ováricos en la hembra (juntamente con la LH) y que regula los tubos seminíferos en el macho (véanse caps. 53, 54 y 55); es una glicoproteína originada en el gonadotropo FSH.

5) Hormona luteinizante (LH) o estimulante de las células intersticiales (ICSH), que provoca la ovulación y formación del cuerpo amarillo en la hembra (juntamente con la FSH) y que regula el tejido intersticial del testículo en el macho (véanse caps. 53, 54 y 55); es una glicoproteína originada en el gonadotropo LH.

Tabla 48-2. Péptidos derivados de la proopiomelanocortina

Nombre	*Aminoácidos*
A partir de la ACTH	
ACTH (corticotrofina)	1-39
CLIP (péptido corticotropo del lóbulo intermedio)	18-39
α-MSH (α-melanotrofina)	1-13
Actividad MSH	4-10
A partir de la β-lipotropina	
β-Lipotropina	1-91
γ-Lipotropina	1-58
β-MSH (β-melanotrofina)	41-58
Actividad MSH	47-53
β-Endorfina	61-91
γ-Endorfina	61-77
α-Endorfina	61-76
Metencefalina	61-65

6) Prolactina (PRL) u hormona lactogénica, que regula la secreción de leche en la mama preparada y que tiene otras acciones según la especie en consideración (véase cap. 57); es una cadena de 199 aminoácidos sintetizada, almacenada y liberada por el lactotropo.

7) Hormona melanocitoestimulante (MSH) o melanotrofina, que estimula la pigmentación de la piel en varias especies, aunque de dudosas acciones en el hombre; tiene dos formas: α-MSH, de 13 aminoácidos, y β-MSH, de 18 a 22 aminoácidos, que se originan en la hipófisis intermedia a partir de la proopiomelanocortina (fig. 48-10).

8) Las lipotropinas (LPH), que pasan de la glándula a la circulación, pero cuyos efectos periféricos son desconocidos; actuarían en la movilización de las grasas y otros efectos metabólicos; tienen dos formas moleculares: β-LPH, de 91 aminoácidos, y γ-LPH, de 58 aminoácidos.

Desde el punto de vista químico, las hormonas adenohipofisarias se dividen en tres grupos:

a) Glicoproteínas: TSH, FSH y LH. Contienen una porción glucídica y otra proteica constituida por dos subunidades, α y β. La subunidad α de estas hormonas y la de la gonadotrofina coriónica humana (hCG) son iguales y son codificadas por el mismo gen. La subunidad β, en cambio, es diferente en cada una de estas hormonas y confiere la especificidad biológica; el gen que la codifica es distinto en cada caso.

b) Proteínas simples: GH y PRL. Constituidas por unos 200 aminoácidos, son de elevado peso molecular (20 a 25 kDa), tienen gran parecido en su fórmula química entre sí y con la somatotrofina coriónica, hormona de la placenta.

c) Polipéptidos derivados de una gran prohormona, la proopiomelanocortina; son más livianos que el grupo anterior. Incluyen a la ACTH, hormonas melanocitoestimulantes, lipotropinas y endorfinas (fig. 48-10 y tabla 48-2).

Citoarquitectura funcional de la adenohipófisis. La clásica división de las células de la *pars distalis* en tres tipos (acidófilas, basófilas y cromófobas) ha sido superada por la individualización de distintos tipos celulares por medio de métodos microscópicos, histoquímicos y de biología molecular; idealmente debería correlacionarse estructura y función, de modo que es conveniente designar a cada célula de acuerdo con su secreción. Se distinguen así somatotropos (o células de crecimiento), mamotropos (o células de prolactina), gonadotropos FSH, gonadotropos LH, tirotropos y corticotropos, células foliculoestrelladas y células cromófobas.

Las células somatotropas y mamotropas son acidófilas. Los somatotropos producen la hormona de crecimiento; abundan y se localizan preferentemente en las porciones laterales de la adenohipófisis. Aumentan durante el crecimiento y sus adenomas benignos dan lugar al gigantismo y a la acromegalia (véase más adelante). Las células lactotropas producen prolactina; también son abundantes y aumentan durante el embarazo o en relación con la lactancia. Las células tirotropas y gonadotropas son basófilas. Los tirotropos segregan tirotrofina; son los más escasos y se localizan en las porciones anterolateral y anteromedial; su número y tamaño aumentan luego de la tiroidectomía o al administrar antitiroideos. Las células gonadotropas FSH segregan hormona foliculoestimulante, y aumentan de tamaño en la primera fase del ciclo sexual y en la castración (células en anillo de sello). Los gonadotropos LH segregan hormona luteinizante, aumentan de tamaño en la fase estrogénica y persisten en la fase progestacional. Los corti-

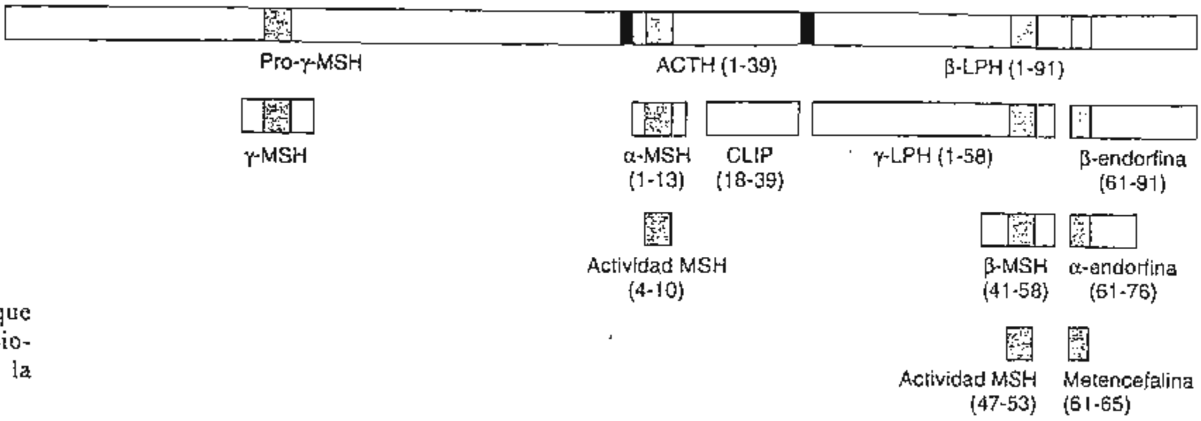


Fig. 48-10. Péptidos que provienen de la proopiomelanocortina (véase la tabla 48-2).

cotropos poseen granulaciones muy finas y difíciles de conservar, y a veces son poco granulosos y se confunden con las células cromófobas. Aumentan de tamaño durante el estrés crónico, después de la adrenalectomía y en ciertos casos patológicos. Las células foliculoestrelladas tendrían un papel local, de comunicación paracrina. Así, producirían folistatina, que neutraliza a la inhibina y por lo tanto facilita la secreción de FSH; los péptidos del sistema inhibina/activina se hallarían en los gonadotropos. La hormona melanocitoestimulante es producida en la *pars intermedia* de la hipófisis de peces, anfibios y reptiles y probablemente en la *pars distalis* de algunos mamíferos.

Comunicación paracrina y autocrina. Las células se distribuyen en la adenohipófisis de acuerdo con cierta regionalización y determinada arquitectura. Así, los corticotropos se concentran en la porción de la *pars distalis* más cercana a la *pars intermedia*, región donde se procesa la proopiomelanocortina, precursora de la ACTH y de las MSH. Los gonadotropos y lactotropos lo hacen en la región dorsal de la glándula y conservan una relación estrecha y particular entre ellos. Los somatotropos abundan en las zonas laterales. Esta es la base estructural para lograr una comunicación paracrina utilizando el intersticio y mediante distintas moléculas de comunicación. Las moléculas postuladas son numerosas, en su mayoría péptidos. Por ejemplo, la angiotensina II es liberada por los gonadotropos y actúa sobre el lactotropo vecino. Por otro lado, la célula puede liberar más de un producto. Así, el lactotropo libera prolactina y también VIP. Este último retroactúa sobre el lactotropo informando acerca de la concentración de los productos secretados en las adyacencias de la membrana (comunicación autocrina).

Servomecanismos: circuitos largos, cortos y ultracortos de control

Existen trofinas hipofisarias que actúan directamente sobre tejidos periféricos, como la hormona de crecimiento sobre el hueso, el músculo, el hígado, etc., y la prolactina que lo hace sobre la glándula mamaria. Otras ejercen su acción sobre una glándula endocrina periférica blanco: la tirotrofina sobre la tiroides, la adrenocorticotrofina sobre la corteza suprarrenal, y las gonadotrofinas sobre el ovario y el testículo y sólo indirectamente sobre los tejidos periféricos. En ambos casos, así se trate de un sistema hipotálamo-adenohipófisis-tejido periférico o bien de un sistema hipotálamo-adenohipófisis-glándula endocrina periférica-tejido periférico, son regulados por mecanismos de retroalimentación o servomecanismos largos y cortos. Estos pueden ser positivos o negativos (fig. 48-11).

En los *servomecanismos largos*, el nivel de hormona circulante de la glándula periférica (tiroxina, cortisol, estrógenos, testosterona, etc.) actúa directamente sobre el lóbulo anterior de la hipófisis (largo directo) o sobre el hipotálamo e indirectamente sobre la hipófisis (largo indirecto), o si no a la vez sobre el hipotálamo y la hipófisis (largo mixto). Actúa en la hipófisis sobre su trofina correspondiente (la tiroxina sobre la TSH, el cortisol sobre la ACTH, los estrógenos sobre la FSH y la LH, etc.), estimulando su secreción (servomecanismo positivo) o inhibiéndola (servomecanismo negativo).

En los *servomecanismos cortos* las trofinas adenohipofisarias circulantes (tirotrofina, prolactina, hormona de crecimiento, etc.) actúan sobre el hipotálamo, ya sea aumentando (servomecanismo positivo) o disminuyendo (servomecanismo negativo) la hormona hipotalámica que regula su propia liberación.

En los *servomecanismos ultracortos* las hormonas liberadoras pueden regular su propia liberación en el hipotálamo. Aquí son las propias neuronas secretoras que se organizan para actuar coordinadamente, al unísono, y liberar de manera pulsátil su secreción al plexo portal.

Pruebas funcionales

A menudo se debe explorar la capacidad secretora de una glándula con fines diagnósticos. La posibilidad de medir múltiples hormonas séricas por radioinmunoanálisis

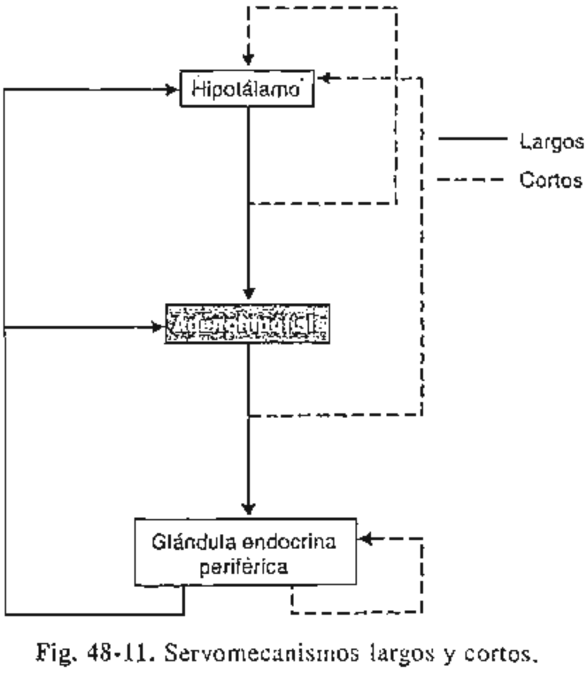


Fig. 48-11. Servomecanismos largos y cortos.

y otros análisis de competición (véase fig. 53-7), por un lado, y el descubrimiento y disponibilidad de las hormonas hipotalámicas, por otro, han permitido el desarrollo de distintas pruebas. Se comienza midiendo en condiciones basales las hormonas circulantes de la hipófisis y de la glándula blanco investigada. Luego se administra una hormona (liberadora hipotalámica o la secretada por la glándula blanco), o se utiliza una variación de un metabolito circulante (como la glucosa o aminoácidos), para aumentar o disminuir la secreción de la hormona investigada en la circulación. En algunos casos se cuantifica una hormona o su metabolito en la orina de 24 horas.

Insuficiencia hipofisaria

La extirpación o lesión de la hipófisis produce trastornos múltiples y profundos en el organismo, metabólicos, de crecimiento y endocrinos, que llevan fácilmente a la muerte si no se los corrige. Si el animal es joven, se observa retraso o detención del crecimiento, y queda enano y con caracteres infantiles. El pelo es lanuginoso y hay hipoplasia o atrofia de la tiroides, la corteza suprarrenal, las gónadas y los órganos sexuales. Los hipofisoprivos resisten poco el ayuno, las infecciones, los traumatismos, el frío y los agentes hipotensores o hipoglucemiantes y anestésicos, y es preciso cuidarlos mucho para que no mueran. La supervivencia de cada especie depende de la intensidad de sus trastornos metabólicos; es más larga en los perros (que comen bien) si se evita el frío, la hipoglucemia o la infección, pero más corta en la rata (que en general tiene poco apetito, enflaquece y muere en caquexia) y más aún en el sapo. Si no se proporcionan alimentos con frecuencia, los mamíferos hipofisoprivos presentan, ya a las pocas horas del ayuno, hipoglucemia y caída del glucógeno hepático y muscular, y mueren pronto si no se les suministran hidratos de carbono. El metabolismo basal está disminuido y la temperatura puede ser ligeramente subnormal; la presión arterial suele descender. La actividad y el tono muscular están ligeramente disminuidos, aunque en grado variable según el animal. Hay una supresión rapidísima de la secreción de leche y luego atrofia de la mama. En el perro puede observarse una adiposidad que en general es moderada. La hipofisectomía efectuada en un perro diabético mejora la glucemia y el cuadro metabólico. Se denomina "perro de Houssay" al animal experimental pancreatoprivo e hipofisoprivo; la pancreatectomía produce diabetes sacarina por falta de insulina y la hipofisectomía la mejora por supresión de las hormonas hipofisarias hiperglucemiantes: somatotrofina, TSH, ACTH, prolactina.

El cuadro de la insuficiencia hipofisaria en el ser humano adulto se ha estudiado en sujetos que han sufrido extirpaciones quirúrgicas o lesiones destructivas amplias de la anterohipófisis. La insuficiencia puede ser global, de casi todas las trofinas hipofisarias (panhipopituitarismo). Primero se describió una forma caquéctica, debida a tumores hipofisarios (enfermedad de Simmonds), menos frecuente que la enfermedad de Sheehan; esta última es más común en la mujer que en el varón, y su causa más habitual es la necrosis isquémica posparto de la hipófisis. Los signos principales son: 1) atrofia de las gónadas y del aparato genital, con amenorrea, impotencia, ausencia de libido y atrofia mamaria; 2) falta completa de pelo pubiano y axilar; 3) facies característica, cejas delgadas, palidez; 4) piel seca; 5) astenia física y mental; 6) metabolismo basal disminuido, hipersensibilidad al frío, temperatura subnormal; 7) aumento de la sensibilidad a la insulina (es peligroso administrarla), con tendencia a la hipoglucemia y curva glucémica baja; 8) gran descenso de los 17-cetosteroides urinarios; 9) en la autopsia, atrofia de las glándulas endocrinas, etc. El enflaquecimiento extremo caracteriza a la anorexia nerviosa, pero es raro en la insuficiencia hipofisaria. Se han realizado hipofisectomías totales en seres humanos adultos con fines terapéuticos en casos de cánceres hormonodependientes, de retinopatía diabética y de acromegalia.

Cuando la insuficiencia hipofisaria ocurre en la infancia, se acompaña de un retraso considerable del crecimiento y de la maduración de los tejidos, y da origen a un cuadro de enanismo con infantilismo (enanismo hipofisario). La insuficiencia hipofisaria en niños o adultos puede ser selectiva para alguna trofina hipofisaria, sin déficit de las restantes. Esto sucede, por ejemplo, en los cuadros clínicos de hipotiroidismo secundario (o mixedema hipofisario), de insuficiencia suprarrenal secundaria y de hipogonadismo secundario (p. ej., el eunucoidismo hipogonadotrófico), que son descritos en los capítulos respectivos.

Todos los trastornos de la insuficiencia hipofisaria pueden compensarse al instituirse una terapéutica de sustitución de las funciones suprarrenal, tiroidea y gonadal, muy especialmente de la primera mediante la administración de glucocorticoides por vía oral. Los trastornos del crecimiento pueden ser compensados con somatotrofina humana, como se verá más adelante.

Pars intermedia: funciones

La *pars intermedia* de la hipófisis desempeña un papel importante en ciertas especies, como los batracios, muchos peces y algunos reptiles, en los que determina el color de la piel y permite el mimetismo con el entorno como defensa. Esta función se halla sometida a una influencia nerviosa reguladora. El color de la piel de estos animales se debe a células llamadas cromatóforos, que contienen gránulos pigmentarios (cromatosomas). Las principales células pigmentarias son los melanóforos (que contienen gránulos de melanina o melanosomas). Al extirpar la hipófisis entera o la *pars intermedia*, los gránulos de los melanóforos (en batracios y peces) se concentran en la célula y se apelotonan alrededor del núcleo, lo cual deja incoloro al resto del protoplasma y sus ramificaciones (fig. 48-12). A consecuencia de todos estos cambios, la piel empalidece fuertemente (acción melanosomoconcentradora). La inyección de extractos de hipófisis produce, por el contrario, un acentuado oscurecimiento de la piel en los batracios normales o hipofisoprivos. Ello se debe a que en los melanóforos los gránulos de pigmento se dispersan en toda la célula (acción melanosomodispersante). La *pars intermedia* de la hipófisis de batracios, peces y reptiles segrega hormonas que mantienen cierto grado de dispersión fisiológica de los melanosomas; se llaman *hormonas estimulantes de los melanocitos* (MSH) o *melanotrofinas*.

Las aves y los mamíferos no tienen melanóforos; en el ser humano están circunscritos a la coroides del ojo y a las manchas mongólicas. Las células pigmentarias del hombre se llaman melanocitos, los cuales, a diferencia de los melanóforos (que no secretan sus gránulos de pigmento), se caracterizan por transferir los melanosomas a las células epidérmicas. Las hormonas melanocitoestimulantes, inyectadas en el hombre, son capaces de provocar cierta pigmen-

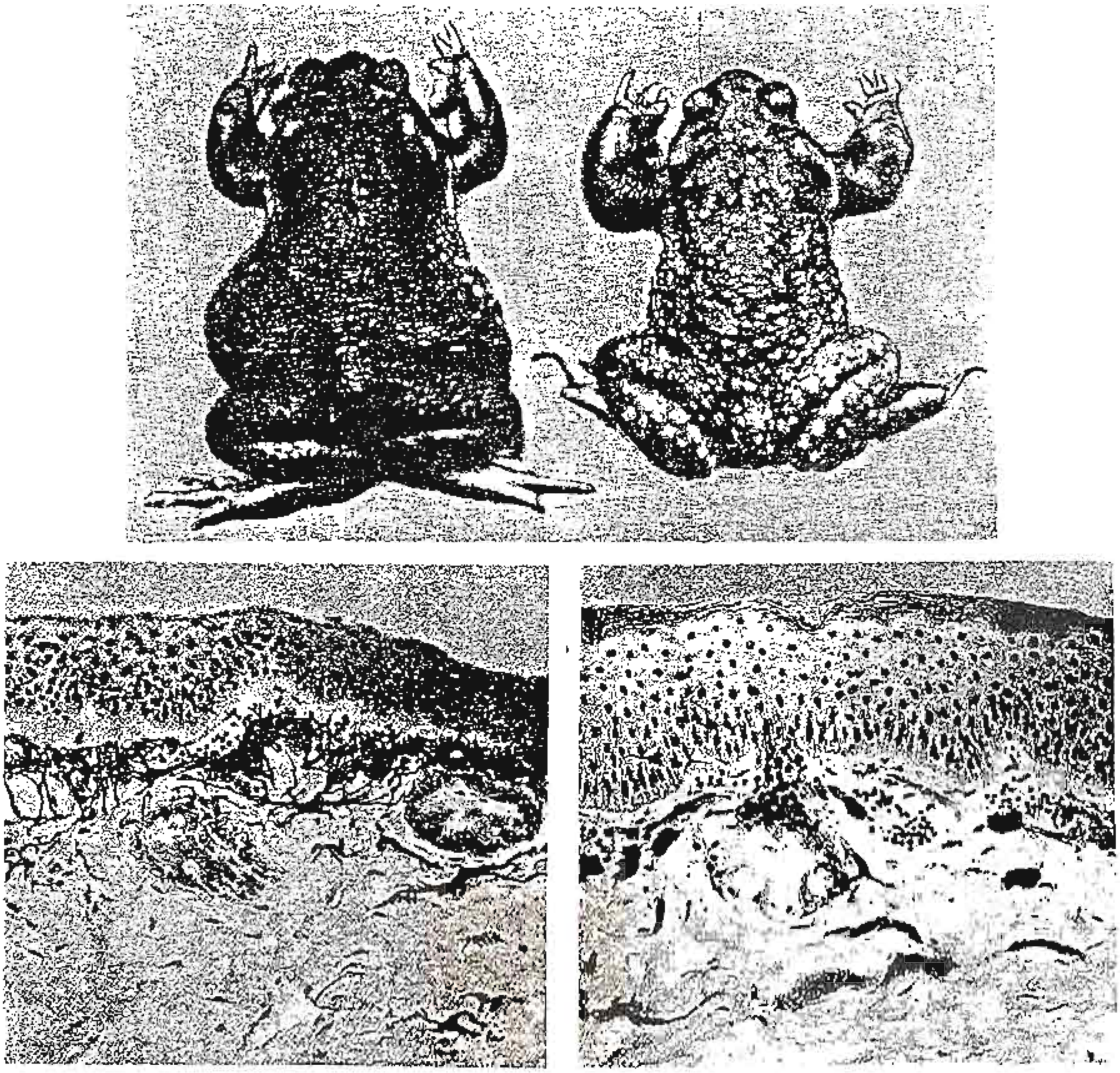


Fig. 48-12. Hipofisectomía y concentración de melanosomas en los melanóforos de los batracios. Sapo *Bufo arenarum* Hensel normal (*izquierda*) e hipofisoprivo (*derecha*), y cortes de su piel. En el sapo de color normal, los melanóforos contienen pigmento melánico negro disperso que llena su protoplasma y sus ramificaciones. En el sapo hipofisoprivo desde 10 días atrás, el pigmento se concentra alrededor del núcleo de los melanóforos y no existe en las ramificaciones celulares; el sapo está pálido.

tación de la piel. En las aves y los mamíferos son producidas por la adenohipófisis, ya sea por la *pars intermedia* o por la *pars distalis*. En la hipófisis de diversas especies, en particular de mamíferos, se han encontrado tres polipéptidos melanocitoestimulantes: α-MSH, β-MSH y γ-MSH. Derivan de una prohormona hipofisaria, la proopiomelanocortina (fig. 48-10).

La α-MSH (13 aminoácidos) deriva de la ACTH, y su estructura es la misma en todas las especies estudiadas; corresponde a los 13 primeros aminoácidos de la ACTH (1-13 ACTH). La β-MSH (de 18 a 22 aminoácidos, según la especie) deriva de la β-lipotropina y su estructura presenta pequeños cambios según la especie (41-58 β-LPH). La γ-MSH deriva de la porción de la molécula de proopiomelanocortina llamada pro-γ-MSH. La actividad pigmentaria se debe a una secuencia de 7 aminoácidos (Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly) que se halla en los péptidos α-MSH (4-10), β-MSH (41-58) y γ-MSH (fig. 48-13). Por poseer esta secuencia tienen acción pigmentante la β-LPH y la ACTH, aunque, por ser mayor su molécula, dicha activi-

(Acetil-N) — Ser — Tyr — Ser — Met — Glu — His — Phe — Arg — Trp — Gly — Lys — Pro — Val — (NH$_2$)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

α-MSH

Ala — Glu — Lys — Lys — Asp — Glu — Gly — Pro — Tyr — Arg — Met — Glu — His — Phe — Arg — Trp — Gly — Ser — Pro — Pro — Lys — Asp — (NH$_2$)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

β-MSH humana

Fig. 48-13. Fórmulas de las hormonas melanocitoestimulantes.

dad pigmentante es menor que la de las melanotrofinas; la ACTH, por ejemplo, es 100 a 200 veces menos potente a este respecto que la α-MSH.

Regulación de la secreción de MSH. La secreción de MSH en diferentes especies (peces, anfibios, reptiles y mamíferos) se encuentra bajo el control tónico inhibidor del hipotálamo. De tal modo, la sección del tallo hipofisario o las lesiones hipotalámicas aumentan la secreción de MSH y producen oscurecimiento de la piel en los peces y anfibios. En estos animales la relación con el hipotálamo se establecería por medio de fibras nerviosas adrenérgicas y dopaminérgicas que llegarían a la *pars intermedia* por el tallo hipofisario. De esa manera se ejercería la acción de la iluminación sobre el color de los batracios, ya que la luz aclara al animal y la oscuridad lo oscurece. Las neuronas aminérgicas del hipotálamo regulan también la secreción de MSH en los mamíferos. La acción inhibitoria se realiza a través de receptores dopaminérgicos, adrenérgicos y gabaérgicos, y la acción estimulante a través de receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos. El hipotálamo produce factores reguladores. El más importante es la hormona inhibidora de la MSH (MSHIH), llamada también melanostatina; se postuló un tripéptido. Se discute la existencia de un factor liberador de MSH, cuya liberación en condiciones de estrés se debería a la hormona liberadora de ACTH y a las endorfinas.

Si bien las melanotrofinas, que provienen de la proopiomelanocortina, la β-LPH y la ACTH, podrían ser producidas en células de la *pars distalis* y de la *pars intermedia*, se considera, como regla general en los vertebrados, que en las células de la *pars distalis* la hidrólisis es incompleta y termina en la producción de β-LPH y ACTH, mientras que en la *pars intermedia* es más completa y permite la producción de melanotrofinas. En el hombre con lóbulo intermedio atrófico y cuyos componentes se imbrican en la *pars distalis*, es posible en esta última la producción de MSH y péptidos relacionados.

Acciones de las melanotrofinas. En peces, anfibios y reptiles la acción principal de estas hormonas es la pigmentaria. Esta parece no ocurrir fisiológicamente en aves y mamíferos. Sin embargo, afecta el color del pelo en ratones. En los mamíferos con poco pelo, como el hombre, la ballena, el elefante y el armadillo, la *pars intermedia* es atrófica o puede faltar. Tendría una acción sebotrópica sobre las glándulas sebáceas de la piel en los mamíferos. En menor grado, las melanotrofinas manifiestan acciones metabólicas (lipólisis, hipocalcemia), de liberación de hormonas y acciones neuromusculares. Actúan sobre el sistema nervioso central e influirían sobre el comportamiento y la atención. Se describieron hasta hoy cinco variedades de receptores para las hormonas melanotróficas, que fueron clonados y tienen amplia distribucion tisular.

Papel de la MSH en el hombre. Los polipéptidos α-MSH y β-MSH han sido aislados en la hipófisis de diversos mamíferos y la β-MSH se halla presente normalmente en el plasma humano. Se ha demostrado que su administración a los seres humanos en dosis altas y prolongadas oscurecería la piel. En los enfermos con hipopituitarismo hay una gran palidez de la piel, asociada, en ciertos casos, a una incapacidad de pigmentación por exposición solar. En cambio, es conocida la marcada pigmentación cutánea que se observa en la enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal crónica). En pacientes a los que se les han extirpado ambas suprarrenales con fines terapéuticos (sobre todo en casos de enfermedad de Cushing) pueden desarrollarse adenomas secretores de ACTH que producen pigmentación cutánea (síndrome de Nelson). En ambos casos hay aumento de la ACTH y de la β-MSH en la sangre, que explican la hiperpigmentación.

En los tumores de distinta localización que secretan hormonas (síndromes paraneoplásicos), por ejemplo, en carcinoides intestinales, adenocarcinomas bronquiales, tumores tímicos, etc., cuando hay acentuada pigmentación del paciente se detecta intensa producción de β-MSH por el tumor.

Si bien estos casos demostrarían la capacidad pigmentante de la MSH en la especie humana en condiciones patológicas de hipersecreción, no nos informan sobre su papel fisiológico. No se ha demostrado que intervenga como factor en la producción de pigmentación por exposición solar. Tampoco se conoce qué importancia tienen las acciones sobre el cerebro y sobre el comportamiento demostradas experimentalmente en mamíferos.

Proopiomelanocortina. Es una macromolécula con un peso molecular de 28,5 kDa, presente en la unidad hipotalamohipofisaria, que da origen a varias prohormonas y hormonas de la *pars intermedia* y la *pars distalis*, entre ellas las hormonas melanocitoestimulantes, la ACTH, la β-lipotropina y las endorfinas. Esta prohormona se metaboliza de manera distinta en diferentes estructuras de la unidad, pero también se la halló en las gónadas y la placenta. En la *pars distalis* se cliva para dar fundamentalmente ACTH (aminoácidos 1-39), β-lipotropina (aminoácidos 1-91) y β-endorfina (aminoácidos 61-91); en la *pars intermedia* se cliva para dar α-MSH (aminoácidos 1-13), CLIP (aminoácidos 18-39) —péptido presente en el recién nacido y con acción corticotrófica—, β-lipotropina y β-endorfina. También se generan γ-lipotropina (aminoácidos 1-58), γ-endorfina (aminoácidos 61-77), β-MSH (aminoácidos 41-58), metencefalina (aminoácidos 61-65), etc. (fig. 48-10 y tabla 48-2). El papel hormonal de algunos de estos péptidos en los seres humanos se halla en estudio.

Como se aprecia, además de moléculas de neta actividad hormonal (ACTH, MSH) se generan otros péptidos opioides con claras funciones nerviosas —como las analgésicas (véase cap. 63)— y otras endocrinas —pues pueden modificar profundamente algunas secreciones—. Los opioides endógenos se divididen en tres grandes grupos: 1) derivados de la proopiomelanocortina (endorfinas α, β, γ y δ); 2) derivados de la proencefalina A (leuencefalina y metencefalina), y c) derivados de la prodinorfina (dinorfinas A y B). Se los trata en los capítulos respectivos.

Hipófisis y crecimiento

La *pars distalis* de la hipófisis es la glándula endocrina más importante para el estímulo y la regulación del crecimiento posnatal de los vertebrados, aunque no es necesaria para el crecimiento de los invertebrados. El crecimiento se produce en el embrión y el feto de los mamíferos y en las primeras semanas después del nacimiento incluso si se les extirpa la hipófisis. Alcanzada cierta etapa, la acción de la glándula es indispensable. Después de la hipofisectomía en mamíferos jóvenes se produce un retraso considerable del crecimiento y a veces su detención, y los animales quedan enanos (fig. 48-14). Aun alimentando a las ratas hipofisoprivas mediante sonda gástrica con cantidades que permitirían el crecimiento de una rata normal, se observa que aumentan mucho menos el largo del cuerpo y de los miembros, que retienen menos nitrógeno y que forman más grasa que los testigos normales. Al mismo tiempo, hay una maduración muy lenta de los tejidos. En la insuficiencia hipofisaria humana infantil (panhipopituitarismo en el niño) se produce el cuadro clínico del enanismo con infantilismo, es decir, una gran disminución del crecimiento y la maduración del esqueleto y de otros tejidos, y un aspecto externo de acuerdo con la edad estatural pero no con la edad cronológica. Es muy característica la gran dificultad de estos pacientes para elaborar proteína corporal. Los huesos crecen poco, especialmente en su largo, esto último por una acción profunda sobre los cartílagos de conjunción (disminución de la condrogénesis con detención casi completa o total de la osificación). En los dientes hay, en todas las especies, retraso del cambio dentario y lentitud de crecimiento. Todos los trastornos del crecimiento en los hipofisoprivos se compensan mediante el injerto, la implantación o la inyección de extracto del lóbulo anterior de la hipófisis o la inyección de hormona de crecimiento, que pueden restablecer un crecimiento normal o aun supranormal. La administración por boca no produce efectos. La principal responsable de estos efectos en el crecimiento y el metabolismo es la hormona de crecimiento (GH, del inglés *growth hormone*), somatotrofina o somatotropina (STH). La GH tiene efectos metabólicos: estimula el anabolismo proteico al favorecer la transcripción del DNA para producir RNA, el transporte de aminoácidos y la síntesis ribosómica. Disminuye el catabolismo proteico y activa la lipólisis movilizando ácidos grasos libres para obtener energía, con ahorro de proteínas y glúcidos. La síntesis de proteínas, con balance nitrogenado positivo, es clave en todo proceso de crecimiento. La GH induce la producción hepática de somatomedinas o factores de crecimiento insulinosímiles (IGF) (véase más adelante). Sus acciones óseas estriban en estimular fundamentalmente la osificación endocondral, la perióstica y también la intramembranosa. Promueve la incorporación de sulfato a proteoglicanos del cartílago, de timidina al DNA condrocítico y la síntesis colágena. Los efectos son mediados por las somatomedinas o factores insulinosímiles.

La importancia relativa de las hormonas en el crecimiento se modifica con la edad. La somatotrofina, alta en la circulación fetal, no parece determinar la talla de nacimiento. Sería importante en cambio el IGF-II, que desciende después del parto, momento en que comienza a aumentar el IGF-I. La presencia de lactógeno placentario (somatomamotrofina coriónica humana) no sería crítica para el crecimiento fetal. La somatotrofina y los IGF afectan profundamente la talla final; condicionan claramente el desarrollo puberal, junto con los esteroides sexuales. Las otras trofinas hipofisarias que actúan sobre el crecimiento lo hacen a través de las glándulas que regulan. La ausencia de hormonas tiroideas afecta más el desarrollo neurológico que la longitud corporal del nacimiento. Los hijos de madres diabéticas tienden a presentar mayor peso, a veces llamativamente.

Somatotrofina (GH). Se trata de una hormona proteica segregada por el somatotropo; en la especie humana es una cadena única que posee un peso molecular de aproximadamente 21,5 kDa con 191 residuos aminoacídicos y 2 puentes disulfuro. Existe un gran parecido entre las fórmulas de la somatotrofina y de la prolactina hipofisarias y de una hormona de la placenta, la somatomamotrofina coriónica o lactógeno placentario (hPL); probablemente evolucionaron a partir de una molécula ancestral común y aún comparten ciertas actividades en la promoción del crecimiento y la lactogénesis. La GH deriva de una pre-GH con un peso molecular de 28 kDa. Las preparaciones de somatotrofinas son heterogéneas y tienen variantes. La variante 20k de la GH se caracteriza por un peso molecular de 20 kDa y 15 aminoácidos menos: faltan los residuos aminoacídicos 32 a 46, de los cuales depende la capacidad de movilizar insulina y ácidos grasos libres. En el cromosoma 17 se localiza el gen GH-N que genera dos mRNA para codificar las somatotrofinas de 22,5 kDa y 20 kDa. Se describieron otros compuestos de mayor y menor peso molecular con actividad biológica. La hormona se une a un receptor de membrana recientemente clonado, que pertenece a la superfamilia de receptores de prolactina, citocinas, eritropoyetina y otros factores de crecimiento, y que activa una serie de moléculas de señalización intracelular que median sus efectos.

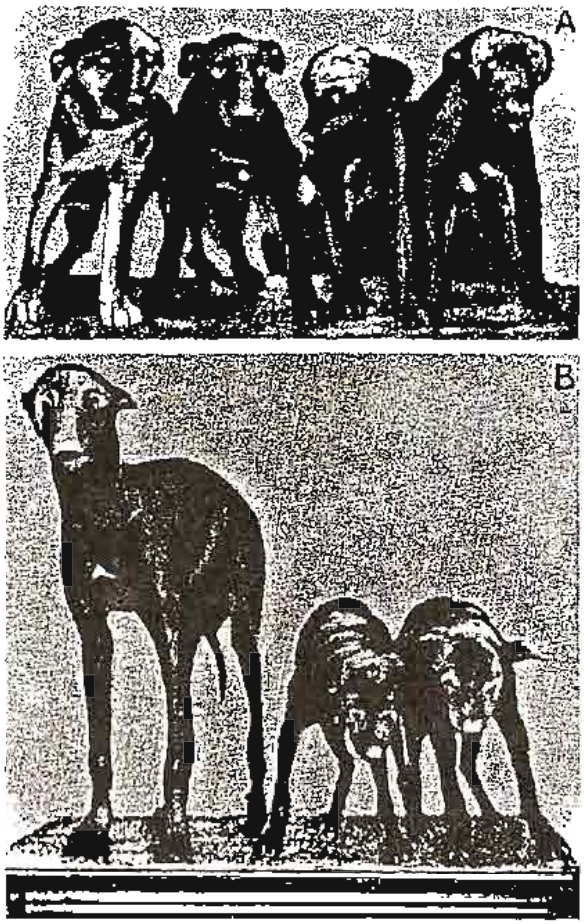


Fig. 48-14. Enanismo por insuficiencia hipofisaria. *A*. Cachorros hermanos a los 8 días de la hipofisectomía de dos de ellos. *B*. A los 124 días de la operación; el grande es un testigo sin operar.

Las acciones fundamentales de la hormona consisten en fomentar el crecimiento óseo estimulando los cartílagos, promover el anabolismo proteico y la lipólisis y provocar hiperglucemia. La somatotrofina produce crecimiento y diferenciación de la mayor parte de los tejidos. Aumenta el crecimiento esquelético por estímulo de la condrogénesis cuando las epífisis están abiertas, aproximadamente hasta los 22 años en el ser humano, pero cuando éstas se cierran sólo aumenta el crecimiento en espesor de los huesos, como ocurre en la acromegalia. Esta acción sobre el cartílago

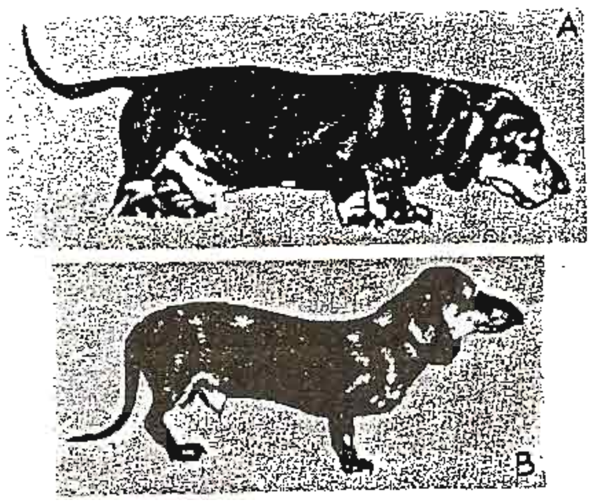


Fig. 48-15. Perros hermanos, uno no tratado (*B*) y el otro tratado (*A*) con inyecciones intraperitoneales diarias de 10 ml de extracto de lóbulo anterior de hipófisis bovina durante 6 meses; presenta gigantismo. (De Evans, H. M. y col. Mem. Univ. California 11, 1933.)

de conjunción de los huesos largos es la responsable del incremento del crecimiento en estatura de los seres humanos; hace crecer especialmente a los huesos de los miembros y por eso influye poco en la estatura en posición sentada. Actúa en la maduración de las epífisis juntamente con las hormonas tiroideas. La somatotrofina hace crecer a animales y seres humanos normales e hipofisoprivos; muchas veces requiere de la presencia de insulina. Aumenta la masa muscular (acción anabólica proteica). Esta acción sólo se cumple en presencia de insulina. También aumenta el grosor de la piel y del cartílago. Incrementa asimismo el tamaño de las vísceras, por ejemplo, el hígado, el corazón, los riñones. También contribuye a la galactogénesis y la galactopoyesis. No regularía el tamaño de las glándulas endocrinas, aunque colaboraría con la ACTH en su acción sobre las suprarrenales y con los andrógenos sobre los caracteres sexuales secundarios. No interviene en el crecimiento del sistema nervioso central, aunque puede modificar los niveles de las aminas biógenas.

La administración prolongada de dosis elevadas de hormona de crecimiento provoca gigantismo en animales que, como la rata, tienen las epífisis siempre abiertas. En los perros se acelera el crecimiento y aparecen algunas manifestaciones comparables con las de la acromegalia humana (fig. 48-15).

La somatotrofina produce retención de nitrógeno, fósforo, calcio y potasio. Aumenta el contenido de proteínas y disminuye el contenido de grasa del animal inyectado. La hormona determina un descenso de los aminoácidos y del nitrógeno no proteico en el plasma y en el hígado, con fijación de sustancias nitrogenadas y de proteínas en los tejidos. Aumenta el transporte de aminoácidos básicos y neutros al interior de la célula. Esta acción es sinérgica con la de la insulina (acción insulinomimética).

La somatotrofina posee también acción antiinsulina. En el hipofisoprivo mantiene el glucógeno muscular y hepático y el nivel normal de glucemia durante el ayuno; por otra parte, en dosis altas es diabetógena. La acción hiperglucemiante se debe a un aumento de la producción de glucosa por el hígado y a una disminución de la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. Produce insulinorresistencia.

En el tejido adiposo tiene una acción lipolítica, por la cual moviliza las grasas y aumenta los ácidos grasos libres no esterificados del plasma; en los animales tratados, la grasa corporal disminuye. El aumento de ácidos grasos libres circulantes aumenta la producción de cuerpos cetónicos por el hígado. Disminuye el catabolismo proteico y aumenta el graso; la fuente energética lipolítica evita el catabolismo proteico.

La administración de somatotrofina produce hipercalciuria en animales y seres humanos sin alterar la calcemia. Este efecto sólo se observa en presencia de las paratiroides y con función paratiroidea normal. La somatotrofina disminuye la reabsorción tubular de Ca^{2+} en presencia de parathormona circulante, es decir que inhibe la acción de la parathormona sobre los túbulos renales. Disminuye la excreción renal de Na^+ y K^+ y aumenta la absorción intestinal de Ca^{2+}.

El aumento de la fosfatemia por acción de la somatotrofina es bien conocido y se debe al estímulo de la reabsorción tubular de fósforo. Durante el crecimiento se intensifica la formación de la matriz ósea y secundariamente se depositan calcio y fosfato en ella; es decir que la GH promueve la formación de nuevo hueso. En la acromegalia de larga duración, sin embargo, el balance negativo de calcio lleva a la osteoporosis.

Somatotrofina sérica. Circula libre en el plasma; en adultos jóvenes en ayunas y a la mañana tiene valores menores de 5 ng/ml, sin diferencias sexuales. En el suero del feto aumenta hasta la mitad del embarazo y luego cae lentamente; actuaría más sobre la organogénesis y la diferenciación que sobre el crecimiento. Al año de vida alcanza niveles que se mantienen hasta la adultez; luego de los 50 años su concentración es mínima. Tiene, al igual que otras hormonas, una secreción rítmica, endógena, con aumentos bruscos cuatro a ocho veces por día, con máxima amplitud al comienzo del sueño de ondas lentas. Este ritmo se debe a modificaciones, en más y en menos, de la secreción de las hormonas hipotalámicas inhibidora y facilitadora de la liberación de somatotrofina.

Somatomedinas (factores de sulfatación, factores de crecimiento insulinosímiles I y II [IGF-I y II]). La somatotrofina es un potente estimulador de los cartílagos de conjunción en experimentos *in vivo*. Esta acción puede ser medida histológicamente o mediante la incorporación de sulfato radiactivo en el condroitinsulfato del cartílago. Sin embargo, los cartílagos epifisarios de ratas hipofisoprivas no son afectados *in vitro* por el suero de ratas hipofisoprivas ni por el agregado de somatotrofina. En cambio, la captación de sulfato es estimulada por el suero de ratas hipofisoprivas tratadas con somatotrofina. Es decir, la hormona de crecimiento actúa sobre el cartílago epifisario a través de un "factor de sulfatación" circulante, que a su vez lo hace directamente sobre el cartílago. Se llama *factores de sulfatación, somatomedinas* o *factores de crecimiento insulinosímiles* (IGF) a los péptidos que median los efectos de la GH. La actividad somatomedina puede ser valorada por métodos biológicos, que miden la captación de ^{35}S por los cartílagos de embriones, pero varios de los factores se pueden dosar por radioinmunoensayo, como por ejemplo la somatomedina C (IGF-I).

Las somatomedinas son un grupo de péptidos monocatenarios que median las acciones de la somatotrofina: provocan mitogénesis de los condrocitos y osteoblastos, incrementan la incorporación de sulfato, necesario para la osificación, y promueven el crecimiento y la diferenciación celular en general. Tienen acciones metabólicas similares a las de la insulina, de ahí que también se las denomine factores de crecimiento insulinosímiles (*insulin growth factor* [IGF]). Los IGF forman parte del complejo plasmático conocido como NSILA (actividad insulinosímil no suprimible), que comprende un conjunto de sustancias circulantes con efectos insulinosímiles pero cuya actividad no es suprimida por un exceso de anticuerpos antiinsulina. Las acciones insulinosímiles son rápidas, mientras que las que afectan el crecimiento se cumplen en un plazo más prolongado.

Las somatomedinas purificadas se parecen a la insulina en su secuencia de aminoácidos y estructuras terciarias, pero su afinidad por los receptores de insulina es escasa. Las moléculas más importantes son el factor de crecimiento insulinosímil I (IGF-I o somatomedina C), péptido básico de 70 aminoácidos y con un peso molecular de 7.469 Da, y el factor de crecimiento insulinosímil II (IGF-II o somatomedina A), de 67 aminoácidos. Las secuencias aminoacídicas de ambas son similares a las de la proinsulina y probablemente compartan un gen ancestral común. Tienen su origen principalmente en el hígado (serían las únicas hormonas hepáticas conocidas hasta hoy) y también en otros tejidos como el renal y el conectivo; el mRNA del IGF-I se halla muy difundido. Se considera que las funciones de los IGF no se limitan a ser sólo intermediarios de la somatotrofina; por acción local autocrina o paracrina regulan el ciclo celular posiblemente en conjunción con otros factores de crecimiento circulantes o tisulares, como el neural, el epitelial, el fibroblástico, el plaquetario, las interleuquinas, etc. En el hueso se hallan varios de estos factores de crecimiento.

La formación hepática de somatomedina se halla inhibida en estados de malnutrición, en enfermedades crónicas hepáticas y renales y por la acción de glucocorticoides y estrógenos. Existe un servomecanismo negativo por el cual el nivel de somatomedinas circulantes inhibe la secreción hipofisaria de somatotrofina. Como el IGF-I y el IGF-II también se producen localmente en la adenohipófisis, es probable que actúen autocrina o paracrinamente en el control de la GH (fig. 48-16).

Las somatomedinas pasan a la circulación, donde están ligadas en un 99% a proteínas transportadoras o ligadoras (SMBP), que también son de origen hepático y regulables. Se describieron dos proteínas transportadoras: la SMBP de 150 kDa, que depende de la somatotrofina y transporta el 80% de las somatomedinas, y la SMBP de 35 kDa, independiente de la somatotrofina y que transporta el 19% restante. Estas SMBP sirven de reservorio de las somatomedinas, ya que el 1% libre es la fracción biológicamente activa, cuya vida media circulante se mide en minutos, mientras que la de las fracciones unidas es de horas. En la pubertad aumenta la fracción libre de IGF-I. Su nivel plasmático refleja mejor las condiciones clínicas de aumento y disminución del crecimiento que el nivel plasmático de somatotrofina (tabla 48-3).

Las somatomedinas actúan sobre receptores de membrana; se ha logrado identificar el tipo 1, acoplado a proteínacinasas, con mayor afinidad para IGF-I y menor para IGF-II y para la insulina, y el tipo 2, que fija IGF-II pero no insulina y que sólo actuaría durante el crecimiento fetal. Se describieron asimismo otros receptores para somatomedinas.

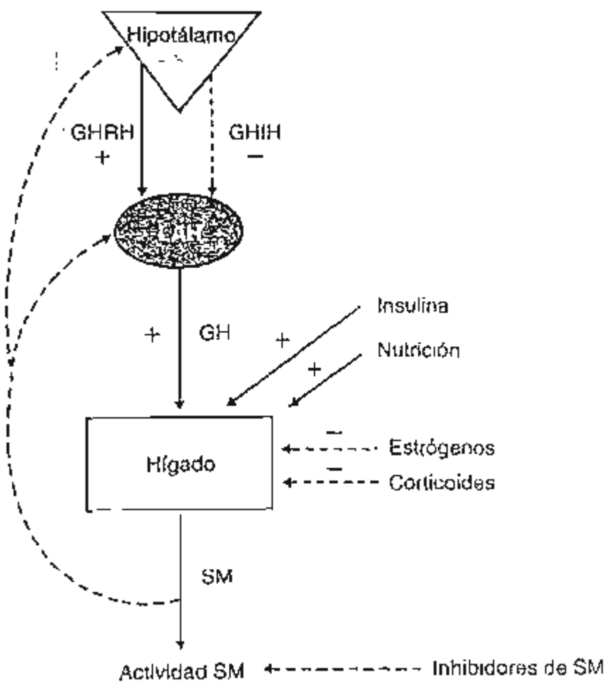


Fig. 48-16. Regulación de la actividad somatomedina (*SM*). Los *trazos enteros* significan estímulo; los *entrecortados*, inhibición. *LAH*, lóbulo anterior de la hipófisis; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, somatoliberina; *GHIH*, somatostatina.

La presencia de IGF-I es fundamental para permitir la acción de la somatotrofina sobre el cartílago. A su vez, la misma somatotrofina y, en menor cuantía, la prolactina, el lactógeno placentario, la tiroxina, la insulina, la progesterona y las proteínas de la dieta incrementan la producción hepática de IGF-I. Por el contrario, ésta es inhibida por los glucocorticoides, los estrógenos, la desnutrición y en ciertos enanismos. La IGF-II es poco regulable por estos factores. Puede decirse que existe una regulación recíproca: la somatotrofina libera IGF-I, que a su vez inhibe a la somatotrofina. Por otro lado, la somatotrofina actuaría promoviendo la expresión genética de una población de condrocitos para la síntesis de somatomedinas locales.

Como se señaló anteriormente, el crecimiento intrauterino no parece ser muy afectado por la somatotrofina. En cambio, son importantes las somatomedinas que aparecen hacia la mitad de la gestación; su nivel en el cordón umbilical se correlaciona con el peso de nacimiento. La somatomedina fetal circulante y tisular podría ser regulada por el lactógeno placentario y la progesterona. Es el IGF-II el

Tabla 48-3. Variaciones clínicas de los niveles plasmáticos de somatotrofina y somatomedinas (IGF-I)

Patología	*GH*	*IGF-I*
Enanismo hiposomatotropo	Baja	Baja
Hiposomatotropismo con crecimiento normal	Baja	Normal
Enanismo tipo Laron	Alta	Baja
Pigmeo africano	Normal	Normal
Malnutrición caloricoproteica	Alta	Baja
Acromegalia	Alta	Alta
Terapéutica con estrógenos	Alta	Baja

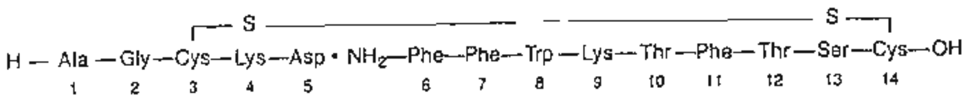

H — Ala — Gly — Cys — Lys — Asp • NH_2 — Phe — Phe — Trp — Lys — Thr — Phe — Thr — Ser — Cys — OH (S — S entre 3 y 14)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Fig. 48-17. Estructura química de la hormona inhibidora de la liberación de somatotrofina (somatostatina).

más importante para el crecimiento fetal; es poco dependiente de la somatotrofina y actúa sobre receptores IGF tipo 2 presentes en el feto. Luego del nacimiento adquieren importancia el IGF-I y los receptores tipo 1.

Los niveles de IGF en la circulación materna se duplican durante la segunda mitad del embarazo; al término se correlacionan con la duración de éste y con los niveles de lactógeno placentario, y caen bruscamente luego del parto.

Al nacer, las somatomedinas circulantes son bajas y aumentan con la edad. Suben bruscamente en la pubertad, uno o dos años antes en las niñas que en los varones; se incrementa el IGF-I circulante, aunque el IGF-II permanece constante, y alcanza su máximo entre los 13-17 años. Se estabilizan durante la adultez y descienden con la vejez.

Regulación nerviosa de la secreción de GH. Existe una regulación suprahipotalámica de la secreción de somatotrofina hipofisaria en la que intervienen estructuras diencefálicas, límbicas y bulbomesencefálicas. Cabe destacar la participación del núcleo amigdalino, el asta de Ammon, el núcleo dorsomedial del tálamo y los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico mesencefálicos.

La secreción es regulada especialmente por el área hipofisotropa del hipotálamo ventromedial, que incluye los núcleos arciforme, ventromedial y periventricular, y por áreas laterales y anteriores a dichos núcleos. En esta área hay glucorreceptores y se producen las dos neurohormonas hipotalámicas, la hormona liberadora de somatotrofina (o somatoliberina) y la hormona inhibidora de somatotrofina (o somatostatina).

Las neuronas aminérgicas regulan a nivel hipotalámico la secreción de somatotrofina. Las acciones dopaminérgicas, serotoninérgicas y α-adrenérgicas son estimulantes, mientras que las β-adrenérgicas son inhibidoras. Otros neurotransmisores como las endorfinas, la sustancia P, la vasopresina y la colecistocinina también actúan como estimulantes. La TRH no aumenta la secreción de GH en seres humanos normales, pero sí en acromegálicos, hipotiroideos y urémicos.

El núcleo ventromedial actúa a través del núcleo arciforme por neuronas α-adrenérgicas. Tiene además glucorreceptores responsables de la respuesta a la hipoglucemia y a la hiperglucemia. La acción del glucagón, la vasopresina y la arginina se cumpliría a través de este núcleo. El núcleo arciforme actúa sobre la eminencia media del hipotálamo a través de fibras dopaminérgicas.

El sistema límbico interviene en la liberación de somatotrofina por medio de neuronas serotoninérgicas. Este sistema es muy importante en la acción del sueño lento y quizás en la de pirógenos y otros tipos de estrés.

Diversos neurofármacos influyen sobre la secreción de GH. Esta es estimulada por agonistas monoaminérgicos (L-dopa, apomorfina, serotonina), por estimulantes de α-adrenoceptores (fenilefrina, clonidina), por bloqueadores β (propranolol) y por drogas antidepresivas (clomipramina, desipramina y nomifensina). Es inhibida por antagonistas monoaminérgicos (fenotiazinas, butirofenonas, metisergida, ciproheptadina), por estimulantes β-adrenérgicos y por drogas bloqueadoras α.

Somatostatina. La hormona inhibidora de la liberación de somatotrofina (GHIH) o somatostatina es un tetradecápéptido con un puente disulfuro entre las posiciones 3 y 14 (fig. 48-17). Se obtiene de un precursor, la preprosomatostatina; las neuronas productoras se concentran en el núcleo periventricular del hipotálamo. Se halla en otras partes del sistema nervioso, en los islotes de Langerhans (células D) y en la mucosa del tracto digestivo superior. Sería producida por células neuroendocrinas muy especializadas, derivadas ontogénicamente del primordio de la cresta neural (células APUD).

Sus múltiples acciones involucran inhibición de la secreción de polipéptidos. En todos los casos la célula blanco está íntimamente relacionada, desde el punto de vista topográfico, con el elemento secretorio. En el páncreas endocrino y el tracto digestivo actuaría por acción paracrina. En el sistema nervioso la somatostatina actúa como neurotransmisor o neuromodulador. Sobre la adenohipófisis actúa por un mecanismo endocrino. Sus principales acciones son las siguientes:

a) Adenohipófisis: inhibe la liberación de GH, TSH y, en menor grado, de PRL. No actúa sobre otras trofinas.

b) Páncreas endocrino: inhibe de manera paracrina la secreción de insulina, glucagón y polipéptido pancreático (véase cap. 46).

c) Tracto gastrointestinal: inhibe la liberación de hormonas digestivas (gastrina, secretina, colecistocinina, GIP, VIP, motilina) y la secreción ácida y péptica del estómago, y reduce la motilidad gástrica; inhibe la secreción de bicarbonato y enzimas por el jugo pancreático, y el flujo sanguíneo gástrico e intestinal (véanse caps. 13, 14 y 19). En el estómago las células productoras de somatostatina inhiben de manera paracrina a las células productoras de gastrina y a las células parietales productoras de HCl; en cambio, no actúan sobre las células productoras de histamina.

d) Sistema nervioso: produce sedación y disminuye la actividad motora; regula la conducta alimentaria y los ciclos de sueño-vigilia.

Su rápida destrucción en la sangre y la multiplicidad de sus acciones inhibidoras conspiran contra su posible uso terapéutico. Sin embargo, análogos de larga duración con disociación de sus funciones facilitarían su uso farmacológico; en varios de estos compuestos se han separado las acciones inhibitorias de la secreción de insulina de las inhibitorias de la secreción de glucagón.

La somatostatina y sus análogos, como el octreótido, han sido propuestos para el tratamiento de casos en que existe exceso de GH; en la acromegalia con diabetes o sin ella, diabéticos con retinopatía, en tumores productores de insulina, glucagón o gastrina, en úlceras pépticas sangrantes, para el tratamiento de la úlcera péptica con análogos de larga duración de acción, y para el tratamiento de la pancreatitis aguda.

Somatoliberina. La somatoliberina u hormona liberadora de somatotrofina (GHRH) es un péptido de 44 aminoácidos, presente en el hipotálamo humano y otras regiones, capaz de liberar GH a dosis fisiológicas. Existen variedades más cortas, que conservan una secuencia aminoacídica básica con capacidad biológica (posiciones 1 a 27

N-terminal), capaces de ejercer también actividad liberadora. Se cliva a partir de un precursor prepro-GHRH codificado por un gen presente en el cromosoma 20. Los somas de las neuronas GHRH se concentran en los núcleos arciforme y ventromedial. La GHRH se une a receptores de membrana del somatotropo, y su acción es mediada por el mecanismo del cAMP y también por el aumento del calcio iónico citosólico. La GHRH pertenece a una familia de proteínas reguladoras de ciertas secreciones digestivas, como la secretina, la gastrina, el VIP y el GIP.

Regulación periférica de la secreción de GH. Si bien el nivel plasmático de hormona de crecimiento se encuentra elevado en los niños recién nacidos, no hay diferencias de nivel entre niños y adultos. Sin embargo, sufre marcadas y rápidas fluctuaciones diarias en respuesta a diversos estímulos.

Los factores que modifican fisiológicamente la secreción de hormona de crecimiento pueden clasificarse en los siguientes grupos (fig. 48-18):

1. *Factores nutricionales.* Actuarían a través del núcleo ventromedial del hipotálamo:

a) Variaciones de la glucemia: la hiperglucemia disminuye la secreción de GH, mientras que la hipoglucemia la aumenta (fig. 48-19).

b) Glucosa disponible para la célula: en caso de glucopenia celular (ayuno, ejercicio muscular, hipoglucemia, administración de desoxiglucosa) se estimula la secreción de GH; en cambio, cuando aumentan los sustratos glucídicos del organismo (hiperglucemia, administración de glucosa o de fructosa) la secreción de GH disminuye.

c) Sustratos nitrogenados utilizables por la célula: su aumento (comida proteica, infusión de arginina u otros aminoácidos) incrementa la secreción de GH. Paradójicamente, la malnutricion calórica y proteica puede acompañarse de mayor secreción de GH, posiblemente por menor producción de somatomedina hepática y falla de su retroalimentacion negativa.

d) Nivel de ácidos grasos plasmáticos: su aumento disminuye la secreción de GH.

2. *Sueño.* Actúa a través del sistema límbico. Es uno de los estímulos fisiológicos más poderosos. La liberación de GH es pulsátil, con pulsos que son de mayor frecuencia e intensidad por la noche. Está relacionada con el sueño lento (etapas 3 y 4); el pico ocurre una a cuatro horas después del comienzo. En niños y jóvenes el 70% de la GH liberada lo es durante el sueño, proporción que desciende con la edad.

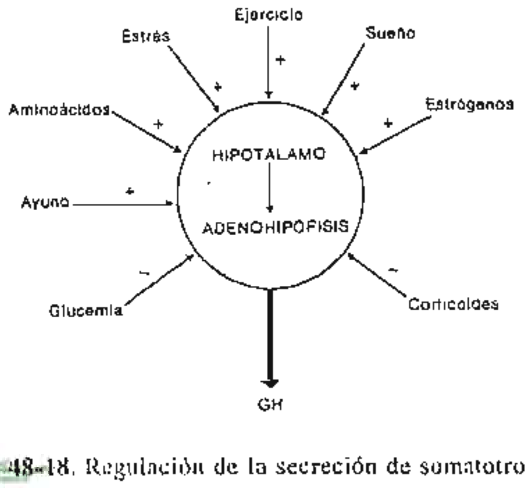


Fig. 48-18. Regulación de la secreción de somatotrofina.

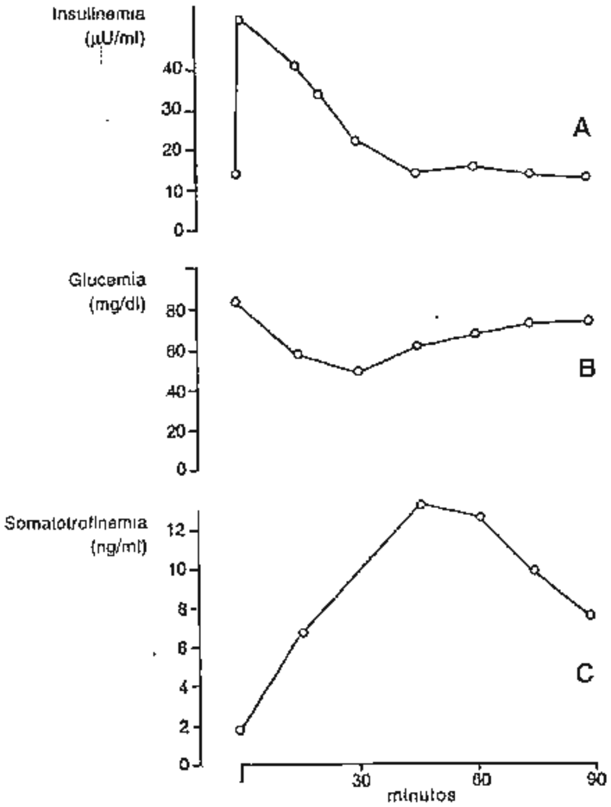


Fig. 48-19. Acción de la tolbutamida endovenosa (20 mg/kg) en niños normales. *A.* Estímulo de la secreción de insulina por las células B del páncreas. *B.* La insulina produce hipoglucemia. *C.* La hipoglucemia aumenta la secreción de somatotrofina, lo cual compensa el efecto hipoglucémico. (Datos proporcionados por el Dr. Isidro Dujovne.)

3. *Estrés físico y psicológico.* El estrés (causado, por ejemplo, por la administración de pirógenos, el dolor, la hemorragia, la cirugía, las emociones, etc.) es un potente estímulo de la secreción de GH. Actuaría a través del sistema límbico. El ejercicio muscular, tanto continuo como intermitente, aumenta la secreción de GH (fig. 48-20). Por el contrario, es sabido que los niños severamente privados de afecto presentan menor crecimiento.

4. *Hormonas.* Los estrógenos, el glucagón y la vasopresina aumentan la secreción de GH. Esta es inhibida por

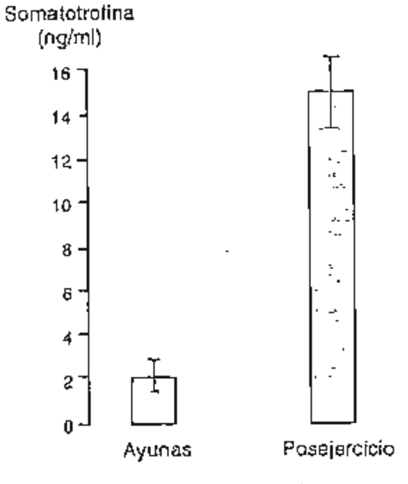
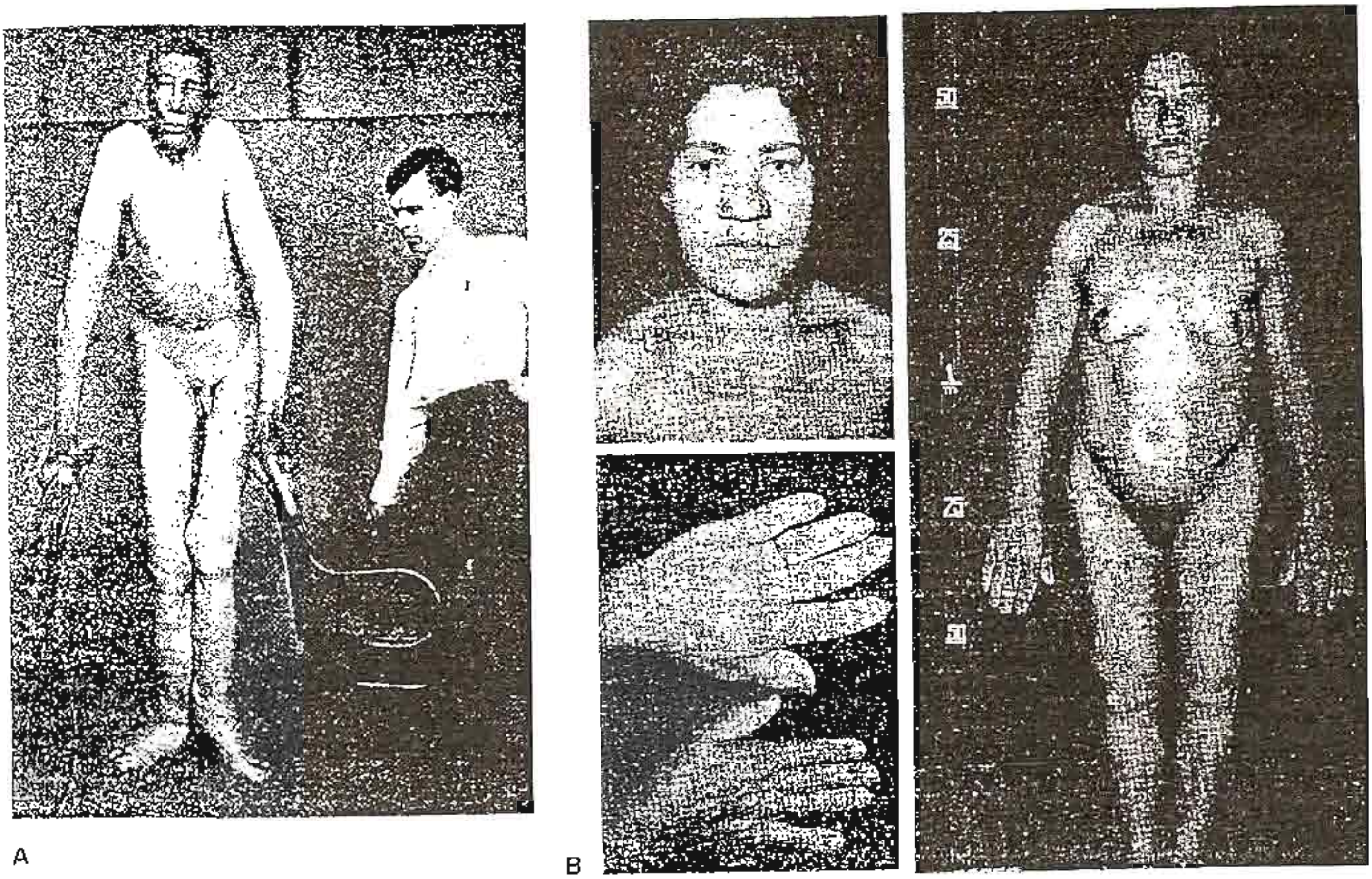


Fig. 48-20. Acción del ejercicio muscular sobre el nivel de somatotrofina plasmática en 67 niños de ambos sexos. El ejercicio extenuante consistió en subir y bajar un escalón de 30 cm de altura 24 veces por minuto durante 20 minutos. (Datos proporcionados por el Dr. Isidro Dujovne.)



A B

Fig. 48-21. *A.* Gigantismo (2,51 m de altura). (Tomada de Cushing, H.: The Pituitary Body and Its Disorders. 1912.) *B.* Acromegalia.

dosis elevadas de glucocorticoides y medroxiprogesterona. El IGF-I retroactúa inhibiendo su secreción. También lo hace paracrinamente el IGF producido en la hipófisis.

5. *Neurotransmisores y neurofármacos.* Circuitos que convergen sobre las neuronas GHRH y somatostatínicas pueden modificar la regulación neural de la GH. Los agonistas dopaminérgicos, α-adrenérgicos y serotoninérgicos aumentan su secreción; los β-adrenérgicos la inhiben.

En los obesos está reducida la respuesta somatotropa a la hipoglucemia, el ayuno, el ejercicio muscular y la administración de arginina o L-dopa. En los acromegálicos se observa una respuesta paradójica, es decir, inversa a la respuesta normal, cuando se administra arginina, L-dopa y glucagón o ante la hiperglucemia (tabla 48-3).

Exploración funcional. El sistema hipotálamo-somatotrofina se explora mediante la valoración de la somatotrofina y de las somatomedinas en plasma y por diversas pruebas funcionales en que se modifica la secreción de GH. La somatotrofina humana es valorada en la sangre de pacientes por radioinmunoensayo. Las cifras normales basales en adultos serían de 0 a 8 ng/ml.

Las pruebas de estimulación consisten en la aplicación de estímulos que elevan el nivel plasmático de la hormona de crecimiento. Las más empleadas son: a) hipoglucemia, que puede ser inducida administrando insulina o tolbutamida (fig. 48-19); b) infusión de arginina; c) ejercicio muscular (fig. 48-20); d) administración de L-dopa; e) administración de GHRH; f) pruebas combinadas.

La prueba de inhibición consiste en administrar al paciente una sobrecarga de glucosa oral, tal como se hace en las curvas de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico de la diabetes. La respuesta normal consiste en un descenso del nivel plasmático de somatotrofina.

La respuesta a las pruebas de estimulación o de inhibición puede ser deficiente o nula en la acromegalia, en la que los valores basales de somatotrofina se hallan generalmente elevados, y también en la insuficiencia hipofisaria, en la cual los valores basales son bajos o no dosables.

Alteraciones patológicas. La *insuficiencia hipofisaria global* (*panhipopituitarismo*) o la *deficiencia simple de somatotrofina* produce en los niños el cuadro clínico del *enanismo hipofisario*. Hay una detención semejante, aunque intensa, del crecimiento en estatura y de la diferenciación del esqueleto. Se reduce el crecimiento de los cartílagos de conjunción de los huesos largos (disminución de la condrogénesis) y se detiene la osificación. Esto se mide como un retraso de la edad ósea, apreciable en radiografías de la muñeca y de otras articulaciones. Las proporciones del esqueleto son inmaduras, es decir, están de acuerdo con la edad estatural pero retrasadas con respecto a la edad cronológica. Hay retardo en la erupción dentaria. El niño tiene la apariencia característica del enanismo armónico, representa tener la edad que corresponde a su estatura (no su edad cronológica real), su aspecto es agradable y bien proporcionado, y es inteligente. La falta de somatotrofina, aislada o combinada (panhipopituitarismo), produce pues un enanismo proporcionado ya que se conservan las proporciones cabeza-tronco-extremidades. Al nacer la longitud es normal, pero al faltar luego la somatotrofina el crecimiento se torna más lento; el IGF-I sérico está disminuido. La administración de somatotrofina exógena incrementa el IGF-I y la talla. Hay casos raros en que se altera la calidad, es decir, la actividad biológica de la hormona, más que la cantidad de ésta medida por RIA en el plasma.

La *falta del receptor para somatotrofina* acarrea también un enanismo proporcionado, pero los valores de somatotrofina son normales o altos y el IGF-I es bajo. Aquí falla el receptor para la somatotrofina. Se observa familiarmente en pigmeos africanos, por falla congénita, y también en el síndrome de Laron, con alta somatotrofina sérica y bajo IGF-I. La administración de somatotrofina exógena no produce efectos.

La *falta del receptor para somatomedina* provoca casos raros en que existiría una falla en el receptor para IGF-I.

Otros *enanismos endocrinos* pueden deberse a la falta de hormonas tiroideas, en que predomina el retardo de la maduración neurológica (cretinismo) y cuyo diagnóstico temprano y tratamiento inmediato lo evita (véase cap. 50). El exceso de andrógenos en edad temprana puede provocar precocidad sexual, pero debido al cierre epifisario prematuro la talla final es baja. La falta de andrógenos en la prepubertad se asocia con talla alta por retraso de los cierres epifisarios. El exceso de glucocorticoides durante la niñez puede retardar el crecimiento.

La *hiperfunción somatotrófica* se debe a adenomas eosinófilos de la hipófisis, que segregan un exceso de hormona de crecimiento. Si tienen lugar en la niñez y la adolescencia dan lugar al gigantismo hipofisario. Si las epífisis de los huesos largos están cerradas, es decir, en el adulto, producen acromegalia.

El *gigantismo hipofisario* se caracteriza por gran estatura, aumento de la edad ósea y proporciones esqueléticas gigantes. La cara crece más que el cráneo, la mandíbula lo hace más que el maxilar superior, y la envergadura es mayor que la estatura. Puede haber adelanto en la erupción dentaria. Se conocen casos de 2,30 a 2,60 m de altura (fig. 48-21, *A*).

En la *acromegalia* la estatura aumenta poco o nada y predominan las desarmonías en las proporciones esqueléticas (fig. 48-21, *B*). El síndrome acromegálico se caracteriza por hiperdesarrollo acral del esqueleto, visceromegalia e hipertrofia de la piel y los músculos. Se habla de hiperdesarrollo acral porque afecta las manos, los pies y la cara. Las manos, los pies y sus respectivos dedos son anchos y gruesos; la cara está aumentada de tamaño en relación con el cráneo y hay gran aumento del tamaño de la mandíbula. Además existe sobredesarrollo del aparato masticatorio con saliencia de la mandíbula (prognatismo) y de los arcos cigomáticos. Otras alteraciones óseas son ensanchamiento de los huesos largos y las vértebras, con cifosis, engrosamiento de los huesos del cráneo y crecimiento de la prominencia supraorbitaria, y ensanchamiento de las costillas con aumento del diámetro anteroposterior del tórax. Hay ensanchamiento y alargamiento de la nariz y las orejas debido al engrosamiento de los cartílagos. Se observa aumento del peso del hígado, el bazo, el corazón y la mayor parte de las vísceras. La piel y el tejido conectivo subcutáneo se encuentran engrosados. A la larga se manifiesta un metabolismo cálcico negativo con osteoporosis. La hipófisis está ensanchada y la silla turca agrandada, como se ve en las radiografías y en las autopsias. Con frecuencia (un tercio de los casos) aparecen glucosuria y diabetes.

BIBLIOGRAFIA

Besedovsky, H. O. and Del Rey, A.: Immuno-neuro-endocrine interactions: facts and hypothesis. Endocr. Rev. 17:64-102, 1996.

Carter-Su, C.; Schwartz, J. and Smit, L. S.: Molecular mechanism of growth hormone action. Annu. Rev. Physiol. 58:187-207, 1996.

Conn, M. P. and Melmed, S. (eds.): Endocrinology, Basic and Clinical Principles. Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997.

Epelbaum, J.: Somatostatin in the central nervous system: physiology and pathological modifications. Progr. Neurobiol. 27:63-100, 1986.

Greenspan, F. S.: Basic and Clinical Endocrinology, 3rd ed. Lange, Norwalk, Connecticut, 1991.

Houssay, B. A.: Functions of the pituitary gland. New Engl. J. Med. 214:913, 961, 971, 1023, 1936.

Houssay, B. A.: La Acción Diabetógena de la Hipófisis. El Ateneo, Buenos Aires, 1945.

Houssay, B. A.: An Argentinean trail of hypophyseal research. J. Endocrinol. (London) 20:1, 1960.

Houssay, B. A.; Biasotti, A. y Sanmartino, R.: Modificaciones producidas por las lesiones infundibulotuberianas en el sapo. Rev. Soc. Argent. Biol. 11:318, 1935.

Houssay, H. E. J.: Hipófisis y Crecimiento. El Ateneo, Buenos Aires, 1947.

Laron, Z.: Somatomedin, insulin, growth hormone and growth: a review. Israel J. Med. Sci. 18:823-829, 1982.

Libertun, C. (ed.): Radioinmunoanálisis. López Libreros Editores, Buenos Aires, 1980.

Miller, W. L. and Eberhardt, N.: Structure and evolution of the growth hormone gene family. Endocr. Rev. 4:97-130, 1983.

Moguilevsky, J. A.: Neuroendocrinología. López Libreros Editores, Buenos Aires, 1984.

Nicoll, C. S.; Mayer, G. L. and Russell, S. M.: Structural features of prolactin and growth hormones that can be related to their biological properties. Endocr. Rev. 7:169, 1986.

Patel, Y. C. and Srikant, C. B.: Somatostatin mediation of adenohypophysial secretion. Ann. Rev. Physiol. 48:551-567, 1986.

Richardson, D. W. and Robinson, A. G.: Desmopressin. Ann. Intern. Med. 103:228-239, 1985.

Rivier, C. L. and Plotsky, P. M.: Mediation by corticotropin releasing factor (CRF) of adenohypophysial hormone secretion. Annu. Rev. Physiol. 48:475-494, 1986.

Schrier, R. W. (ed.): Vasopressin, Raven Press, New York, 1985, pp 553-561.

Spiess, J.; Rivier, J.; Rivier, C. and Vale, W.: Determination of the primary structure of corticotropin releasing factor from ovine hypothalamus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:6517, 1981.

Wierman, M. E.: Diseases of the Pituitary. Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997.

Wilson, J. D.; Foster, D. W.; Kronenberg, H. M. and Reed Larsen, P. (eds.): Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1998.

49

Fisiología de la glándula pineal ⑫

Alberto B. Houssay

www.el12cirujano.blogspot.com

Anatomía funcional. La glándula pineal recibe su nombre por su forma de cono truncado, especialmente en el hombre. Los griegos la denominaron *konareion* (en forma de cono), denominación que después fue latinizada a *conarium*. De aquí que se llame nervios conarios a los nervios simpáticos que la inervan.

En los peces, anfibios y reptiles lacértidos tiene estructuras fotorreceptoras semejantes a las de la retina. En algunos anfibios anuros y en reptiles lacértidos hay órganos parapineales ubicados sobre el cráneo, debajo de la piel, también de carácter fotorreceptor, unidos a la pineal por medio del nervio pineal. La pineal de los mamíferos tiene estructura típicamente endocrina; no se hallan elementos fotorreceptores, pero se observan rudimentos de éstos en serpientes y aves en las que predominan los elementos endocrinos.

La glándula pineal o epífisis en los mamíferos y en el ser humano es una evaginación de la parte posterodorsal del techo del tercer ventrículo y está unida por un pedículo (tallo pineal) a las comisuras habenular y posterior. Se trata de un cuerpo pequeño y alargado, de 100 a 200 mg de peso en el ser humano, bañado por el líquido cefalorraquídeo y situado por debajo de la parte posterior del cuerpo calloso.

Está constituida por células parenquimatosas, los pinealocitos, que representan un 85% de los componentes celulares, mientras que el 15% restante son células gliales, en su mayoría astrocitos fibrosos, y terminaciones nerviosas. Examinados con el microscopio electrónico, los pinealocitos presentan prolongaciones citoplasmáticas de longitud variable que contactan con los espacios perivasculares, pero también con la cavidad ventricular.

La irrigación de la glándula es abundante; el flujo sanguíneo por gramo de tejido iguala al de la neurohipófisis y sólo es superado por el del riñón. Sus capilares fenestrados permiten el intercambio entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo y están situados por fuera de la barrera hematoencefálica.

La glándula pineal se halla inervada por el sistema nervioso autónomo. Recibe fibras posganglionares del ganglio cervical superior, a través de dos nervios simétricos, los nervios conarios, que se encuentran en la tienda del cerebelo, pero también a través de fibras que acompañan a los vasos sanguíneos. Su neurotransmisor es la noradrenalina. Las terminaciones neuronales también tienen serotonina, producida en los pinealocitos y captada por dichas terminaciones. Las fibras adrenérgicas terminan en su mayoría a nivel de los pinealocitos, pero otras lo hacen en los espacios perivasculares. En el ser humano y en el mono recibe también fibras preganglionares parasimpáticas, originadas en el núcleo salival superior, que a través de los nervios petrosos mayores alcanzan el plexo pericarotídeo y hacen sinapsis con las neuronas ganglionares parasimpáticas intrapineales.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE	
HIOMT	Hidroxiindol-oximetiltransferasa
MAO	Monoaminooxidasa
SNAT	Serotonina-N-acetiltransferasa

La inervación de la pineal de los vertebrados inferiores proviene de la comisura posterior, de la comisura habenular y su núcleo, del órgano subcomisural y de fibras que a través del nervio pineal la unen al órgano parapineal. Habría conexiones con el hipotálamo. En los mamíferos y en el hombre llegan a la pineal fibras no autonómicas provenientes de la habénula y de la comisura posterior. No hay evidencia de fibras sensoriales que salgan de la pineal hacia otras estructuras del sistema nervioso.

La pineal humana se calcifica progresivamente con la edad, pero esto no significa que sus funciones disminuyan.

Melatonina. Es un metoxiindol (N-acetil-5-metoxitriptamina) identificado en los extractos pineales por Lerner y sus colaboradores en 1958, que en dosis muy bajas aclara la piel de los anfibios y que presenta, además, la mayor parte de las acciones de estos extractos.

La glándula pineal de los mamíferos es uno de los órganos más ricos en serotonina, sustancia que se localiza en las terminaciones nerviosas y en los pinealocitos, que la transforman en melatonina (fig. 49-1). Los pasos de su biosíntesis son los siguientes: el triptófano es convertido en 5-hidroxitriptófano por hidroxilación (por acción de la triptófano-hidroxilasa), y luego en serotonina (5-hidroxitriptamina) por descarboxilación (por la L-aminoácido aromático-descarboxilasa). Parte de la serotonina es oxidada a ácido 5-hidroxiindolacético por la monoaminooxidasa (MAO); otra parte es captada por las terminaciones simpáticas en la glándula, y el resto de la serotonina es N-acetilada en los pinealocitos a N-acetilserotonina (por la enzima serotonina-N-acetiltransferasa, SNAT). La N-acetilserotonina se transforma en melatonina por la acción de una enzima metoxilante (la hidroxiindol-oximetiltransferasa, HIOMT). La actividad de la SNAT, aunque también la de la HIOMT, son los pasos limitantes de la biosíntesis de melatonina.

La principal hormona producida por la pineal y responsable de sus funciones es la melatonina. Sin embargo, se han encontrado en ella otros metoxiindoles y varios neuropéptidos, cuya importancia fisiológica se desconoce.

Influencia de la luz. En peces, anfibios y reptiles la glándula pineal posee terminaciones fotorreceptoras semejantes a los conos de la retina excitadas por la luz y capaces de discriminar longitudes de onda, que dan así origen al estímulo nervioso.

Se ha considerado el papel de la pineal en las respuestas fotoadaptativas de peces y anfibios. La piel de renacuajos de muchas especies de anfibios se vuelve más clara cuando se expone a la oscuridad a causa de la retracción del pigmento en los melanóforos, fenómeno que desaparece si se destruye por completo la región pineal. Los extractos pineales y la melatonina en dosis muy pequeñas provocan en los renacuajos una reacción semejante. Por estas razones, se piensa que esta "reacción de blanqueamiento" se debe a una hormona pineal, la melatonina.

La glándula pineal de los mamíferos y de muchas aves muestra una variación rítmica en la producción de serotonina y melatonina, dependiente de la iluminación diurna y de la oscuridad nocturna. Estas fluctuaciones se denominan *ritmos circadianos pineales* (Axelrod y Wurtman). Tanto en animales de mayor actividad nocturna como en aquellos con mayor actividad diurna, la concentración máxima de serotonina en la glándula se observa al mediodía y es mínima a medianoche, y existe un ritmo inverso en cuanto a la producción de melatonina (fig. 49-2).

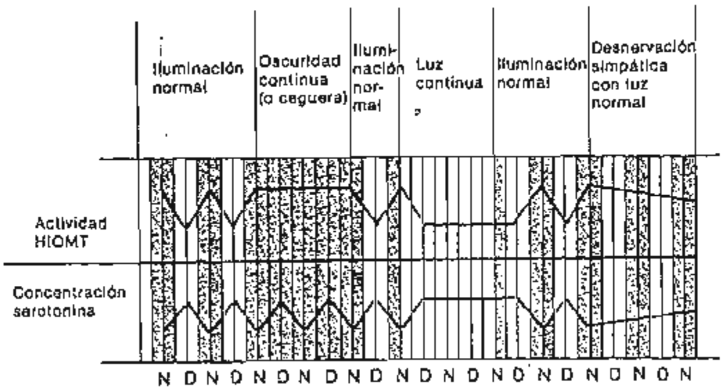


Fig. 49-2. Ritmos bioquímicos de serotonina y melatonina en la pineal de la rata. (Wurtman y Axelrod. Sci. Am. 213:50, 1965.)

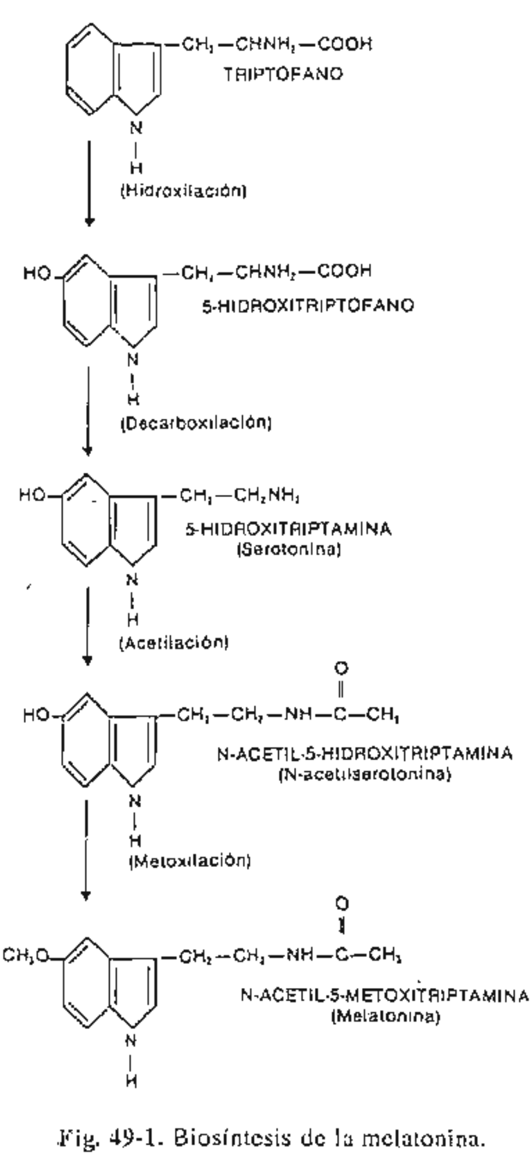


Fig. 49-1. Biosíntesis de la melatonina.

Estos ritmos circadianos están relacionados con las variaciones de la actividad de la SNAT en la glándula pineal, que transforma la serotonina en N-acetilserotonina. Al disminuir la actividad de esta enzima, aumenta la concentración glandular de serotonina y disminuye la producción de melatonina, mientras que al aumentar la actividad de la SNAT ocurre lo opuesto. La actividad de esta enzima es regulada por la inervación adrenérgica de la glándula a través de los receptores β, con estimulación de la adenilatociclasa y aumento del AMP cíclico (cAMP) intracelular.

Los ritmos circadianos en la producción de serotonina y melatonina por la glándula pineal desaparecen por la iluminación continua, pero en cambio no serían afectados por la oscuridad constante o por la extracción de los ojos. Es decir, son influidos por la iluminación externa, pero estarían regulados por un sincronizador interno o "reloj biológico". Este oscilador circadiano que regula los ritmos pineales estaría situado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Moore y Klein). La actividad de este núcleo es sincronizada por el fotoperíodo, como veremos más adelante.

Regulación de la función pineal. La acción de la luz sobre los ritmos circadianos pineales se ejerce a través de su inervación simpática, que proviene de los ganglios cervicales superiores. La resección bilateral de este ganglio (desnervación simpática) o la sección de sus fibras preganglionares en el cordón simpático (desaferentación simpática) provoca la desaparición de esos ritmos biológicos.

La vía nerviosa por la cual el efecto de la luz sobre la retina se transmite al ganglio cervical superior ha sido bien estudiada. El haz retinohipotalámico lleva la señal luminosa al núcleo supraquiasmático del hipotálamo. De ahí surge una vía multisináptica que lleva dicha señal al núcleo paraventricular, al hipotálamo lateral, a la formación reticular y a células del asta intermediolateral de la parte superior de la médula dorsal, donde se hallan las neuronas preganglionares que llegan al ganglio cervical superior (fig. 49-3).

Desde el punto de vista electrofisiológico, la pineal manifiesta una actividad eléctrica espontánea que varía por acción de la luz. Esta actividad espontánea aumenta si se resecan los ganglios cervicales superiores (es decir, la acción simpática es inhibitoria); en cambio, se reduce intensamente ante la lesión bilateral de los núcleos habenulares criceto húngaro, que en invierno tiene pelo blanco y genitales involucionados y en verano pelo pardo y genitales desarrollados. Estos cambios son regulados por el fotoperíodo (cantidad de horas de luz en las 24 horas); así, los fotoperíodos largos (16 horas por día) inducen el pelaje de verano y los fotoperíodos cortos (8 horas por día) inducen el pelaje de invierno. La administración de melatonina impide estos cambios inducidos por el fotoperíodo (Hoffmann).

La glándula pineal interviene asimismo en la regulación de los ciclos pilosos en ratones y ratas. En esos animales los pelos crecen en ondas que van cubriendo la piel; después que tuvo lugar una onda los folículos pilosos quedan en reposo hasta que se establece una nueva onda. Las mencionadas ondas se hallan sometidas a diversos factores que modifican la rapidez de su avance; así, éste se retarda por la acción hipofisaria a través de las suprarrenales y las gónadas y se acelera en cambio por acción de la tiroides. Intervienen además otros factores dependientes del sistema nervioso central, como ciertas áreas del sistema límbico y los tubérculos olfatorios.

En ratones pinealectomizados la onda pilosa se acelera, pero la administración prolongada de melatonina la retarda. La aceleración de la onda pilosa por efecto de la pinealectomía también ocurre en ratones sin tiroides y sin gónadas (Houssay, Pazo y Epper) (fig. 49-6).

Acción sobre las gónadas. Desde hace más de sesenta años se sabe que ciertos tumores de la pineal producen pubertad precoz; sin embargo, en algunos casos ocurre el efecto contrario, es decir, retraso puberal. Kitay y Altschule aclararon este fenómeno; así, comprobaron que los tumores de tejidos de sostén (gliomas) o de tejidos extraños (teratomas) que inhiben a la pineal por compresión ocasionan pubertad precoz, mientras que los pinealomas parenquimatosos producen pubertad retardada por incremento de la función pineal.

La pinealectomía en ratas y ratones lleva al aumento del tamaño de los ovarios y los testículos durante 2 a 3 semanas; la frecuencia del estro se incrementa en los extendidos vaginales y muchas veces hay hipertrofia de la próstata y de las vesículas seminales. Pasado este intervalo, el peso de las gónadas se normaliza y pueden atrofiarse posteriormente. En cambio, la administración de extractos pineales o de melatonina reduce el peso del ovario y la frecuencia del estro en los extendidos vaginales. La misma acción inhibitoria ha sido descrita sobre el testículo. En otros mamíferos se ha demostrado también que la acción de la melatonina es generalmente antigonadal, aunque en algunas situaciones es progonadal. En pacientes humanos con trastornos de la función gonadal se ha observado relación entre el exceso de melatonina circulante y la depresión de la función de las gónadas, así como entre el descenso de la melatonina circulante y la estimulación de las gónadas.

La actividad reproductiva de muchas especies de mamíferos está relacionada con el fotoperíodo. Los mamíferos estacionales se han clasificado en reproductores de días largos (como el hámster y el hurón) y reproductores de días cortos (como el ciervo o la oveja), según que sus gónadas sean activadas por el aumento o por la disminución de la duración del fotoperíodo. En el hámster sirio, el incremento de la actividad pineal provocado por los días cortos durante el otoño y el invierno induce regresión gonadal en el macho e interrupción de los ciclos estrales en la hembra, causa de la inactividad sexual en el invierno. En cambio, la disminución de la actividad pineal en los días largos de primavera y verano permite la recuperación de la función gonadal y la actividad sexual. Por otra parte, la oveja y el ciervo se comportan como reproductores de días cortos, de modo que su actividad reproductora es máxima en invierno. En estas especies, a pesar del patrón nocturno de secreción de melatonina semejante al de los roedores, los días cortos estimulan la secreción gonadal y los días largos la inhiben.

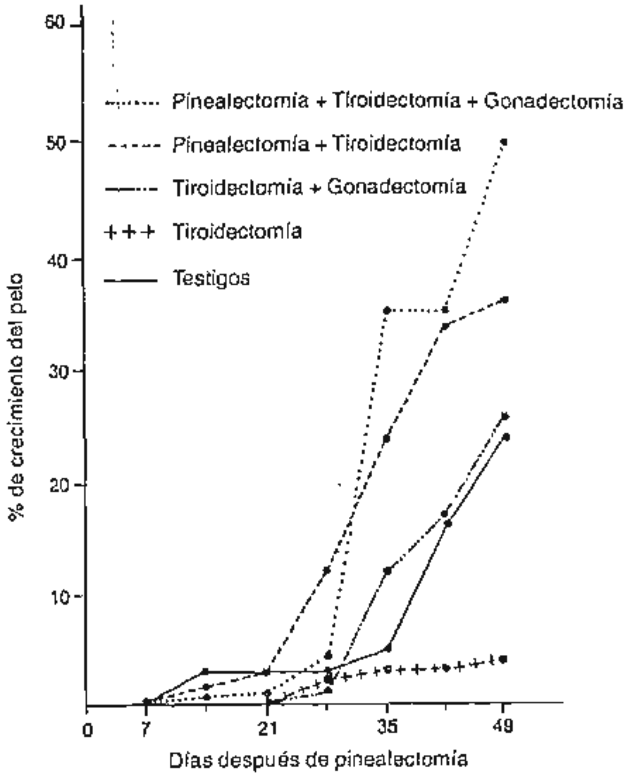


Fig. 49-6. Acción de la pinealectomía sobre las ondas pilosas en ratones tiroprivos y tiroprivos castrados. (Houssay, Pazo y Epper, 1966.)

De tal manera, la pineal desempeña el papel de un transductor neuroendocrino que recibe la información luminosa a través de su inervación simpática o de conexiones centrales y transforma las señales nerviosas en señales hormonales mediante la secreción de melatonina en la sangre. Esta modifica la función gonadal actuando sobre el hipotálamo, la hipófisis o la gónada. Su principal sitio de acción sería el sistema nervioso y el hipotálamo.

Acción sobre la tiroides. La pinealectomía en ratas y ratones no sólo afecta el peso de las gónadas sino también el de la tiroides, las suprarrenales y el timo (fig. 49-7). La hipertrofia tiroidea es bastante constante y puede estar acompañada, aunque no siempre, por una mayor captación de ^{131}I.

La exposición de ratas y cricetos a fotoperíodos cortos disminuye los niveles sanguíneos de tiroxina, lo cual es prevenido por la pinealectomía. La administración de melatonina inhibe la hipertrofia de la tiroides provocada por acción del tiouracilo o de dietas carentes de yodo o por la pinealectomía. Las dosis que inhiben la tiroides hipertrófica son mucho menores que las que inhiben a la tiroides normal.

Se considera que la pineal y la melatonina tienen una acción inhibitoria sobre el sistema hipotálamo-hipófisis-

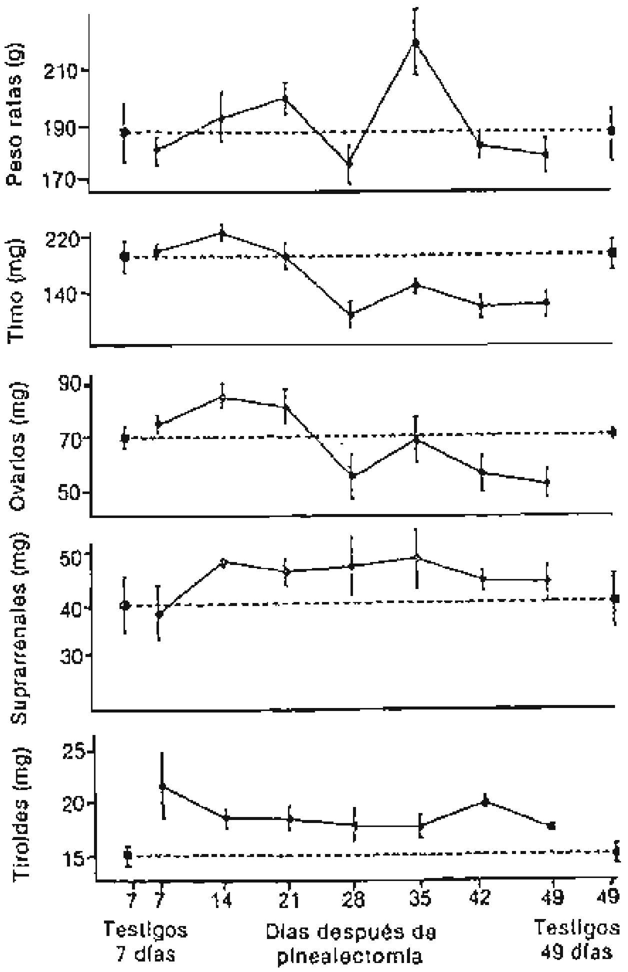


Fig. 49-7. Peso de glándulas endocrinas a intervalos diferentes después de la pinealectomía en ratas hembras. (De Pazo y Houssay. Acta Physiol. Latinoam. 16:98, 1966.)

tiroides. Esta acción se cumpliría principalmente sobre el sistema nervioso, y podrían estar involucradas neuronas serotoninérgicas. Sin embargo, hay acciones directas sobre la adenohipófisis y la tiroides. Las hormonas pineales no siempre inhiben la secreción de tirotrofina puesto que a veces pueden aumentarla.

Otras acciones endocrinas. La pinealectomía en ratas y cricetos aumenta el peso de las suprarrenales y la secreción de corticosterona, pero esta acción es inconstante y ocurre sólo en las primeras semanas después de la operación. Los extractos pineales y la melatonina tienen una acción inhibitoria sobre el peso y la función suprarrenal. Esta acción se verificaría a nivel hipotalámico.

La pineal influye sobre la secreción de somatotrofina hipofisaria. Esto se demostró en ratas mantenidas en la oscuridad desde el nacimiento, en las cuales se observaron bajos niveles plasmáticos de GH y menor crecimiento corporal. La pinealectomía impide estas acciones. A su vez, la administración de melatonina en seres humanos aumenta la secreción de GH.

Acción antitumoral. La pinealectomía favorece el crecimiento tumoral en animales de experimentación, mientras que la administración de melatonina produce el efecto opuesto. Se han observado niveles nocturnos de melatonina reducidos en mujeres con cáncer de mama. No se conoce el mecanismo de acción de esta protección: si se debe a una acción sobre el sistema inmunitario o a la pérdida de un mecanismo central de sincronización en el que intervienen las hormonas pineales.

Acción sobre el sistema nervioso. La glándula pineal influiría en el ritmo circadiano de la actividad locomotora en pájaros y en ratas, y en la actividad exploratoria espontánea en la rata. La administración de melatonina a pollos, ratones y gatos produce sincronización del electroencefalograma cortical e induce sueño; por otra parte, potencia la inducción de sueño por el hexobarbital o el hidrato de cloral. En las ratas, inhibe la producción de convulsiones inducidas eléctricamente o por administración de ouabaína. Su administración a seres humanos voluntarios produce ligera desactivación del electroencefalograma y, al cabo de 20 minutos, sueño con episodios oníricos (véase cap. 77). Después del despertar aumenta el porcentaje de ritmo alfa. Los sujetos experimentan una sensación de bienestar y de confort. Su acción sedativa y anticonvulsivante ha sido demostrada en epilépticos, en los cuales disminuye y aun suprime los ataques, y en psicóticos. Se ha usado la melatonina para inducir el sueño por sus propiedades sedantes e hipnóticas ligeras, y para la atenuación de los trastornos de desincronización originados por los vuelos transoceánicos.

En pacientes psiquiátricos se han comprobado alteraciones de la secreción nocturna de melatonina, la cual se encuentra reducida en sujetos con depresión y elevada en enfermos maniacodepresivos.

Los efectos centrales de la melatonina serían el resultado de su acción sobre la síntesis de neurotransmisores. La melatonina estimula la actividad de la enzima piridoxalcinasa, lo cual lleva a una mayor formación de piridoxalfosfato, que constituye el grupo prostético de la enzima L-aminoácido-descarboxilasa, que participa en la síntesis de varios neurotransmisores, como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina, esta última especialmente a nivel de los núcleos del rafe.

BIBLIOGRAFIA

Anton-Tay, F.; Díaz, J. L. and Fernández-Guardiola, A.: On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. Life Sci. 10:841-850, 1971.

Arendt, J.: Mammalian pineal rhythms. Pineal Res. Rev. 3:161-213, 1985.

Binkley, S.: A timekeeping enzyme in the pineal gland. Sci. Am. 240:50-56, 1979.

Cagnacci, A. and Volpe, A.: Influence of melatonin and photoperiod on animal and human reproduction. J. Endocrinol. Invest. 19: 382-411, 1996.

Ebels, I. and Balemans, M. G.: Physiological aspects of pineal function in mammals. Physiol. Rev. 66:581-605, 1986.

Helliwell, R. J. and Williams, M. L.: The development of melatonin binding sites in the ovine fetus. J. Endocrinol. 142:475, 1994.

Hoffmann, K.: The influence of photoperiod and melatonin on testis size, body weight and pelage colour in the Hungarian hamsters (*Phodopus sungorus*). J. Comp. Physiol. 85:267-282, 1973.

Houssay, A. B. and Barceló, A. C.: Effects of testosterone upon the biosynthesis of melatonin by the pineal gland. Acta Physiol. Latinoam. 22:274-275, 1972.

Houssay, A. B. and Barceló, A. C.: Effects of estrogens and progesterone upon the biosynthesis of melatonin by the pineal gland. Experientia 28:478-479, 1973.

Houssay, A. B.; Epper, C. E. and Pazo, J. H.: Neurohormonal regulation of the hair cycles in rats and mice. In Lyne, A. G. and Short, B. I. (eds.): The Biology of the Skin and Hair Growth. Angus and Robertson, Sidney, 1965, pp. 641-654.

Houssay, A. B.; Pazo, J. H. and Epper, C. E.: Effects of the pineal gland upon the hair cycles in mice. J. Invest. Dermatol. 47:230-234, 1966.

50

Fisiología de la tiroides

Alberto B. Houssay

www.el12cirujano.blogspot.com

Origen y desarrollo. La tiroides aparece a partir de los animales con cuerda dorsal (como el anfioxo) y está presente en todos los vertebrados. En estos últimos es una glándula cuya secreción interna contiene yodo y que actúa como una importante reguladora del metabolismo, el crecimiento y la morfogénesis.

En el embrión humano la tiroides se forma a expensas de un esbozo mediano en la pared ventral de la faringe primitiva (tubérculo tiroideo), entre los extremos abiertos del segundo arco branquial. Recibe dos esbozos laterales provenientes de la quinta bolsa branquial que traen las células productoras de calcitonina (células ultimobranquiales o células C), y crece caudalmente hasta ponerse en contacto con los grandes vasos del cuello. El esbozo tiroideo, en su descenso, queda unido a la faringe por un tallo hueco, denominado conducto tirogloso, que se atrofia completamente antes del nacimiento. Cuando eso no ocurre pueden formarse quistes tiroglosos en su trayecto, que suelen manifestarse muchos años después.

En la octava semana aparecen los folículos tiroideos, que pronto se llenan de coloide; la glándula, por su parte, adquiere la capacidad de captar el yodo entre las semanas catorce y dieciséis, mientras que la evolución del esbozo tiroideo se completa en la decimosexta semana de vida intrauterina.

En caso de anomalías en el descenso del esbozo tiroideo, puede encontrarse en el adulto tejido tiroideo desde la base de la lengua hasta la parte inferior del cuello y superior del mediastino. Los más comunes son los bocios linguales, en la base de la lengua, que pueden coexistir con una tiroides normal o constituir el único tejido tiroideo funcionante.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

DIT	Diyodotirosina (L-3,5-diyodotirosina)
EPS	Sustancia productora de exoftalmos (factor oftalmotropo)
MIT	Monoyodotirosina (L-3-monoyodotirosina)
PBI	Yodo proteico (yodo unido a proteínas plasmáticas)
rT_3	Triyodotironina reversa (L-3,3',5'-triyodotironina)
T_3	Triyodotironina (L-3,5,3'-triyodotironina)
T_4	Tiroxina (L-3,5,3',5'-tetrayodotironina)
TBG	Globulina ligadora de tiroxina
TBPA	Prealbúmina ligadora de tiroxina
TRAb	Anticuerpos contra el receptor de tirotrofina
TRH	Hormona liberadora de tirotrofina; tiroliberina
TSH	Tirotrofina

Datos anatomofisiológicos. La tiroides humana adulta pesa de 20 a 40 g y está formada por dos lóbulos laterales, apoyados en los primeros anillos traqueales y unidos por un istmo mediano de grosor variable. Es posible, además, encontrar con frecuencia el llamado lóbulo piramidal, delgada masa de tejido que emerge del istmo y se dirige hacia arriba y a un costado de la línea media, y que corresponde a la porción más inferior del antiguo conducto tirogloso. El nombre de tiroides (Wharton,1659) significa "escudo oblongo".

Los dos pares de glándulas paratiroides descansan cerca o en la superficie posterior de los lóbulos laterales. A su vez, los nervios recurrentes laríngeos se hallan entre los lóbulos y la tráquea. Por esta razón, cuando se practican tiroidectomías pueden lesionarse involuntariamente dichos nervios o extirparse las paratiroides, lo cual obliga a extremar las precauciones operatorias.

La unidad anatomofuncional de la glándula es el ácino o folículo tiroideo, que tiene forma esférica y un diámetro de 300 µm en el hombre. Esta estructura se halla revestida por un epitelio de células cúbicas de 15 µm de alto, que segregan y depositan en la luz del folículo una sustancia, el coloide tiroideo, cuyo principal constituyente es una glicoproteína yodada, la tiroglobulina. Entre los folículos se encuentra el tejido intersticial, muy rico en capilares. De tal manera, la membrana basal de las células foliculares está en contacto con capilares sanguíneos y su membrana apical con el coloide intrafolicular. Dentro de los folículos se hallan grupos de células parafoliculares (o células C) que segregan calcitonina.

La estructura del folículo se altera según la actividad de la glándula. Cuando se halla en reposo o presenta hipofunción, como ocurre a consecuencia de la hipofisectomía, los folículos son grandes, poseen mucho coloide y están tapizados por células planas. Cuando la glándula es muy activa o hiperfuncionante, como sucede al administrar tirotrofina, los folículos son pequeños, el coloide —en el que aparecen lagunas de resorción— es escaso y las células foliculares son altas, cúbicas o cilíndricas (fig. 50-1).

REGULACION DE LA SECRECION TIROIDEA

Papel del sistema nervioso. La función de la tiroides es regulada por el sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides. El hipotálamo tiene una acción tónica estimulante sobre la secreción de tirotrofina. Las principales "áreas tirotropas" serían las regiones supraquiasmática, paraventricular y la de los núcleos arciforme y ventromediano (es decir, parte

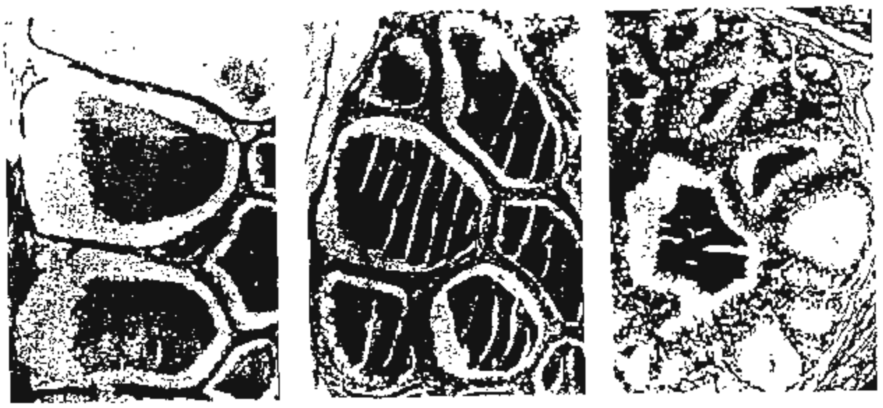


Fig. 50-1. Tiroides de sapo. *Izquierda.* Animal hipofisoprivo. *Centro.* Normal. *Derecha.* Animal inyectado con *pars distalis*.

del área hipofisotropa), cuya destrucción reduce la secreción de tirotrofina y produce atrofia y disminución de la captación de yodo por la tiroides.

En dichas áreas hipotalámicas se elaboraría el factor u hormona liberadora de tirotrofina (*thyrotropin releasing hormone*, TRH o tiroliberina), la cual es un tripéptido, la piroglutamilhistidilprolinamida (fig. 50-2). Esta pasa a la sangre en la eminencia media del hipotálamo y es llevada por los vasos portales largos a la *pars distalis* de la hipófisis. Allí estimula la síntesis y liberación de tirotrofina. Además estimula la liberación de prolactina. Induce liberación de hormona de crecimiento en pacientes acromegálicos, urémicos o hipotiroideos, pero no en personas normales, aunque sí lo hace en ratas normales. La unión de la TRH a sus receptores hipofisarios activaría como segundo mensajero la cascada Ca^{2+}/fosfatidilinositol. La respuesta tirotropa a la administración de TRH es inhibida por la somatostatina, las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina) y los glucocorticoides y es, en cambio, estimulada por los estrógenos.

La TRH ha sido hallada en la médula espinal y en otras áreas extrahipotalámicas del sistema nervioso. Produce gran cantidad de acciones neuroquímicas y sobre la conducta, incluida la actividad motora, la alimentación, la bebida, la regulación de la temperatura corporal y la hibernación. Son conocidas sus acciones antinarcótica, analéptica y antidepresora. Se piensa que puede actuar como neurotransmisor y más probablemente como neuromodulador de otros neurotransmisores.

Se la ha demostrado en los islotes de Langerhans, el estómago y el intestino. Tiene diversas acciones inhibitorias y excitatorias en el tracto gastrointestinal. Sus acciones sobre la motilidad y la secreción ácida gástrica son principalmente inhibitorias. También inhibe la secreción enzimática del páncreas. Actúa en las glándulas salivales estimulando la captación de yoduros.

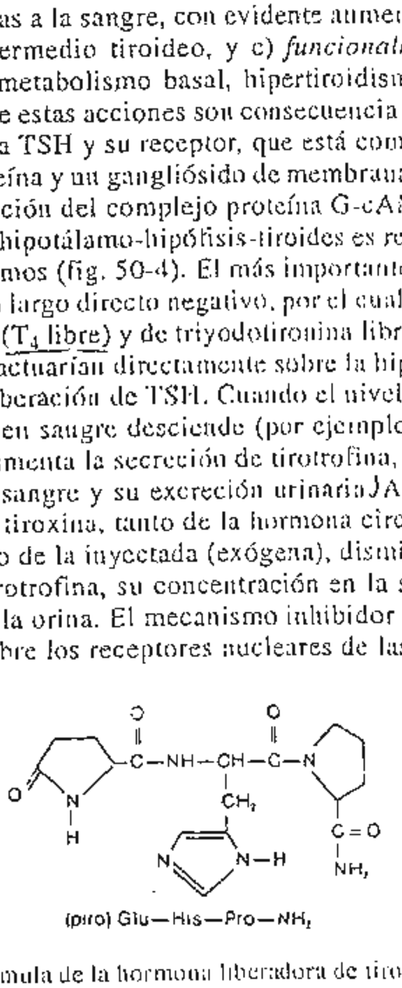
Existe un control monoaminérgico hipotalámico de la secreción de tirotrofina, probablemente estimulando la secreción de TRH. La acción α-adrenérgica y serotoninérgica es estimulante; en cambio, la dopamina y el GABA son inhibitorios.

Se han desarrollado análogos agonistas y antagonistas de la tiroliberina. La metil-TRH es tres a diez veces más potente que la molécula original.

Interacción con la hipófisis. La tirotrofina (TSH) es segregada por las células basófilas tirotropas de la adenohipófisis. Mantiene la estructura y regula la función de la tiroides y su secreción de hormonas a la sangre. Es una glicoproteína (peso molecular de 28 kDa) que contiene hexosaminas y ácido siálico, formada por dos cadenas polipeptídicas, llamadas α-TSH y β-TSH. La α-TSH es idéntica a la α-FSH (hormona foliculoestimulante), la α-LH (hormona luteinizante) y la α-hCG (gonadotrofina coriónica humana). La cadena β-TSH le confiere su especificidad biológica. Las hormonas tiroideas segregadas a la sangre son la tiroxina y la triyodotironina. (La secreción de calcitonina se discute en el capítulo 47.)

La extirpación de la hipófisis (o de su *pars distalis*) determina la atrofia del epitelio folicular y una acentuada hipofunción de la tiroides. La inyección o la hipersecreción de tirotrofina provoca fenómenos de estimulación tiroidea que se manifiestan: a) *morfológicamente*, por la aparición de gotas intracelulares, aumento de la altura del epitelio, resorción y fluidez de la sustancia coloide y mayor vascularización y aumento de peso de la tiroides (por hipertrofia e hiperplasia celular) (fig. 50-3); b) *químicamente*, por elevación de la captación de yodo inorgánico por la tiroides, su incorporación a la tiroglobulina y la secreción de hormonas tiroideas a la sangre, con evidente aumento del metabolismo intermedio tiroideo, y c) *funcionalmente*, por aumento del metabolismo basal, hipertiroidismo, etc. La mayor parte de estas acciones son consecuencia de la interacción entre la TSH y su receptor, que está compuesto por una glicoproteína y un gangliósido de membrana. Esta produce la activación del complejo proteína G-cAMP.

El sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides es regulado por servomecanismos (fig. 50-4). El más importante es un servomecanismo largo directo negativo, por el cual el nivel de tiroxina libre (T_4 libre) y de triyodotironina libre (T_3 libre) en el plasma actuarían directamente sobre la hipófisis, impidiendo la liberación de TSH. Cuando el nivel de hormonas tiroideas en sangre desciende (por ejemplo, por tiroidectomía), aumenta la secreción de tirotrofina, su concentración en la sangre y su excreción urinaria. A la inversa, un exceso de tiroxina, tanto de la hormona circulante (endógena) como de la inyectada (exógena), disminuye la secreción de tirotrofina, su concentración en la sangre y su excreción en la orina. El mecanismo inhibidor lo ejercería la T_3 libre sobre los receptores nucleares de las células ti-



(piro) Glu—His—Pro—NH$_2$

Fig. 50-2. Fórmula de la hormona liberadora de tirotrofina (TRH o TSHRH).

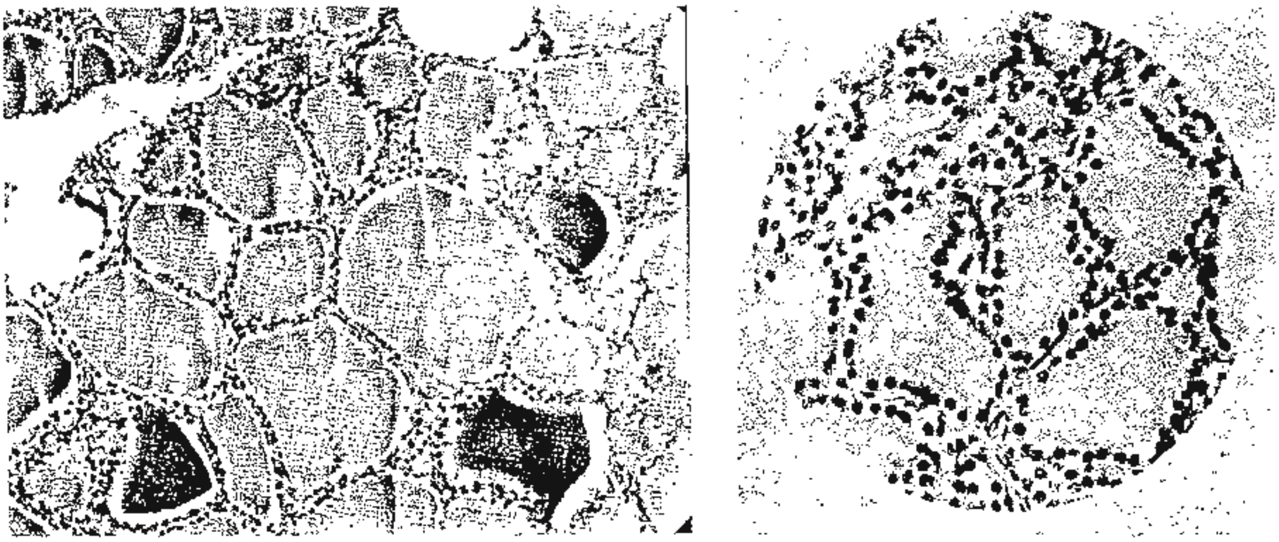


Fig. 50-3. Tiroides de perro. *Izquierda.* Animal hipofisoprivo, con epitelio plano atrófico. *Derecha.* Animal inyectado con lóbulo anterior de hipófisis. El epitelio es alto y forma pliegues, y la sustancia coloide es fluida y vacuolada.

rotropas hipofisarias. Esa T_3 libre proviene de dos fuentes: la T_3 plasmática y la T_4 plasmática, esta última desyodada en la célula tirotropa.

En pacientes humanos, la tirotrofina está aumentada en el plasma de sujetos con hipotiroidismo primario (de origen tiroideo); en cambio, está disminuida en la forma clásica del bocio exoftálmico con hipertiroidismo. En el suero de estos pacientes se han encontrado factores que estimulan la tiroides. Son inmunoglobulinas G producidas contra el receptor de tirotrofina (*thyrotropin receptor antibodies*, TRAb). Su acción sobre este receptor produce hiperfunción tiroidea.

Se ha hablado de acciones extratiroideas de la tirotrofina, la principal de las cuales sería la de producir exoftalmía si se la inyecta a ciertos animales susceptibles, como el cobayo y algunos peces. Sin embargo, no hay relación directa entre la actividad tiroestimulante de los extractos hipofisarios y su capacidad de ocasionar exoftalmos. En el suero de pacientes con bocio exoftálmico se ha encontrado un factor que produce exoftalmía en animales de experimentación, al que se ha denominado factor oftalmotropo o sustancia productora de exoftalmos (*exophthalmos producing substance*, EPS) y que correspondería a anticuerpos citotóxicos.

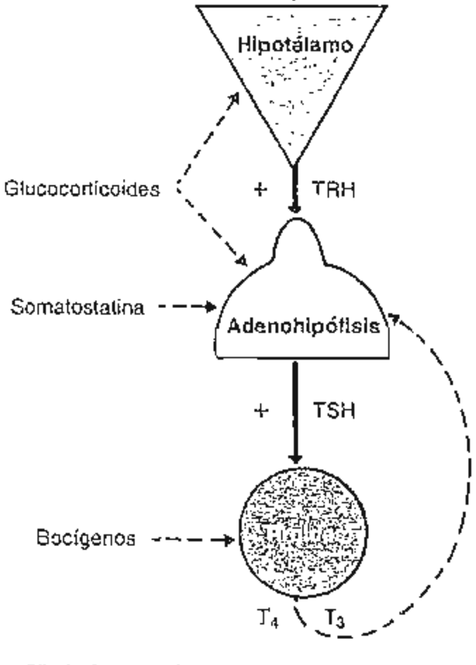


Fig. 50-4. Regulación de la secreción de tirotrofina.

Autorregulación tiroidea. Se denomina así al conjunto de mecanismos que permiten a la glándula tiroides adaptarse a las variaciones del aporte de yodo al organismo.

En caso de disminución del aporte de yodo (déficit o carencia de yodo) se produce hipertrofia de la tiroides y aumento de la función tiroidea. Esta se manifiesta por mayor captación de yoduros, mayor organificación y mayor síntesis de tiroxina y triyodotironina.

En cambio, si el organismo recibe un exceso de yodo se deprime la función tiroidea. Son más sensibles los pacientes hipertiroideos. Esta disminución se manifiesta por una menor captación de yoduros, menor organificación (efecto Wolff-Chaikoff) y menor síntesis de tiroxina y triyodotironina. El efecto Wolff-Chaikoff es transitorio, salvo en algunos sujetos en los que conduce al desarrollo de bocio con hipotiroidismo.

La tiroides es, así, capaz de mantener una cantidad normal de yodo por autorregulación. En este mecanismo no está involucrada la tirotrofina hipofisaria. El déficit o el exceso de yodo actuarían directamente sobre la tiroides. Los derivados yodados y los derivados del metabolismo del ácido araquidónico probablemente son los responsables del efecto Wolff-Chaikoff. Lo mismo ocurre por la administración farmacológica de yoduros o de solución de Lugol, como veremos más adelante.

Modificadores de la función tiroidea. Numerosos factores son capaces de modificar la función tiroidea, al actuar sobre los diferentes niveles del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides (fig. 50-4).

(a) *Diversos tipos de estrés.* La mayor parte de ellos (inyección de formol, calor, ayuno, inmovilización forzada, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, hipoxia, ejercicio muscular, etc.) deprimen la función tiroidea en diversos animales y en el ser humano, a través de un mecanismo variable, generalmente a nivel hipotalámico. La mayor parte de los factores estresantes, como el calor, la inyección de adrenalina, los traumatismos, etc., disminuyen la secreción de tirotrofina, acción que sería independiente del efecto del estrés sobre las suprarrenales, ya que ocurre también en animales suprarrenoprivos.

La hipoxia aguda deprime la secreción de tirotrofina. Esta depresión no se demuestra en la hipoxia crónica, en la que puede haber signos de estimulación tiroidea.

Otros tipos de estrés, como el frío y muchos estímulos psíquicos, son causa de hiperfunción tiroidea, que se originaría a través del mecanismo hipotalámico, con aumento de la producción de tirotrofina.

b) *Acción de hormonas.* La administración de dosis elevadas de adrenocorticotrofina (ACTH) o de glucocorticoides suprarrenales deprime marcadamente la función tiroidea (fig. 50-5). Esta acción se debe principalmente a un mecanismo hipotalamohipofisario y en parte a una acción directa sobre la tiroides.

La administración de extractos posterohipofisarios, de vasopresina o de adrenalina aumenta la función tiroidea estimulando la secreción de tirotrofina. Esta también es estimulada por la hipoglucemia insulínica. La somatostatina inhibe la secreción de tirotrofina a nivel hipofisario.

La terapéutica prolongada con dosis farmacológicas de tiroxina o de triyodotironina deprime la secreción y los niveles plasmáticos de TSH y su respuesta a la TRH. Esta acción tiene lugar a nivel de la adenohipófisis.

La administración de estrógenos eleva la concentración de tiroxina unida a las globulinas, con lo cual disminuye la tiroxina libre (T_4 libre). Esto induce un aumento de la secreción de tirotrofina que normaliza la T_4 libre con cifras más altas de T_4 total. Este incremento de T_4 total con eutiroidismo y tendencia al bocio, inducido por los niveles altos de estrógenos, es característico del embarazo. Efectos opuestos produce la administración de testosterona, con disminución de T_4 total y eutiroidismo por las cifras normales de T_4 libre.

c) *Hipertrofia compensadora de la tiroides.* Se produce cuando se realizan extirpaciones amplias de la tiroides; la parte restante se hipertrofia e hiperplasia. La hipertrofia compensadora no tiene lugar en ausencia de la adenohipófisis.

d) *Factores bocígenos.* Ciertos factores fisiológicos o farmacológicos aumentan la secreción de tirotrofina hipofisaria al disminuir la función tiroidea (acción antitiroidea), con lo cual desciende el nivel sanguíneo de T_4 libre y disminuye así la acción frenadora sobre dicha secreción. Si estos factores actúan de manera crónica se produce bocio (acción bocígena) (fig. 50-4). Así, el bocio por hiperfunción tirotrófica crónica es consecuencia de alteraciones de la biosíntesis de hormonas tiroideas —como en los bocios congénitos— o de la acción de bocígenos presentes en la dieta —como el bocio producido en conejos por ciertas plantas de la familia *Brassicacea* (repollo, rutabaga, nabos) que contienen progoitrina, la cual se transforma en el intestino en goitrina (5-vinil-2-tiooxazolidona), sustancia de acción antitiroidea— o de bocígenos farmacológicos, es decir, drogas que inhiben la síntesis de hormonas tiroideas (drogas antitiroideas), como el propiltiouracilo, que disminuye la función tiroidea e induce bocio.

e) *Secreción inapropiada de TSH.* Se caracteriza por niveles aumentados de tirotrofina en presencia de hormona tiroidea libre aumentada. Algunos pacientes parecen tener una enfermedad no neoplásica con grados variables de resistencia hipofisaria y periférica a la acción de las hormonas tiroideas, mientras que otros presentan tumores hipofisarios de células tirotropas. La valoración de la subunidad α permite diferenciar estos trastornos, ya que es más elevada en los pacientes con neoplasias. Estos síndromes no están relacionados con la enfermedad de Graves.

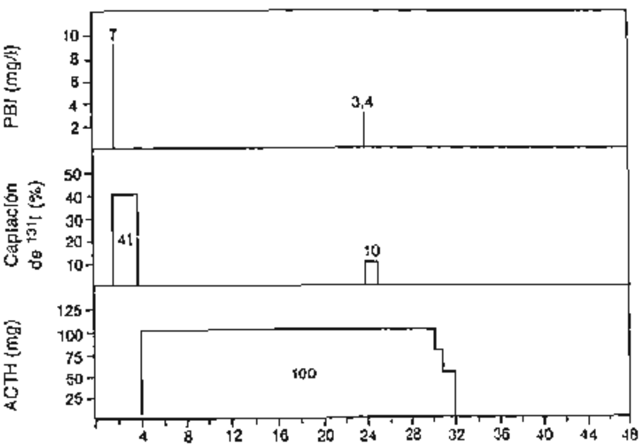


Fig. 50-5. Acción de los glucocorticoides sobre la función tiroidea. Esta paciente recibió 100 unidades diarias de adrenocorticotrofina durante 28 días. Mediciones efectuadas el día 25 muestran una acentuada depresión de la captación de ^{131}I y del yodo proteico del suero. (Tomada de Houssay, 1952.)

EL YODO Y LA TIROIDES

Distribución del yodo en el organismo. El yodo ingresa en el organismo ya sea con la dieta o con los medicamentos. La ingestión de yodo con el agua y los alimentos en regiones sin bocio endémico oscila entre 100 y 500 μg por día. Cuando la ingestión es menor se produce el bocio endémico. El yodo ingerido en forma orgánica o inorgánica se convierte en yoduro en el tracto gastrointestinal y posteriormente es absorbido.

El yoduro así incorporado se distribuye en el líquido extracelular, donde a una concentración de 0,3 μg/dl ocupa un volumen de distribución de 25 litros (35% del peso corporal). En los seres humanos el 98% del yoduro absorbido es captado por la tiroides o eliminado con la orina. La tiroides humana incorpora unos 120 μg de yodo por día y emplea 80 μg en la producción de sus hormonas yodadas. Estas son consumidas en los tejidos periféricos donde actúan y al hacerlo el yodo liberado retorna al reservorio de yoduro inorgánico del plasma (fig. 50-12). A través de este circuito se perderían diariamente de 100 a 500 μg de yoduro (con una eliminación mínima de 20 μg), excretados principalmente con la orina y compensados por la ingestión diaria.

⑤ **Biosíntesis de hormonas tiroideas.** La tiroides produce principalmente L-tiroxina (T_4) y cantidades menores de L-triyodotironina (T_3) y L-triyodotironina reversa (rT_3), que segrega a la sangre. Estas hormonas tiroideas provienen de una gran prohormona almacenada en el coloide folicular, llamada tiroglobulina.

La tiroglobulina es una glicoproteína yodada (con un peso molecular de 660 kDa) formada por cuatro cadenas peptídicas. Su particularidad estriba en su riqueza en residuos tirosilo (del aminoácido tirosina). Una molécula de tiroglobulina tiene 120 residuos tirosilo, de los cuales 40 son yodados, pero solamente de 4 a 8 participan en la formación de tiroxina. En otras palabras, una molécula de tiroglobulina es prohormona de 2 a 4 moléculas de tiroxina.

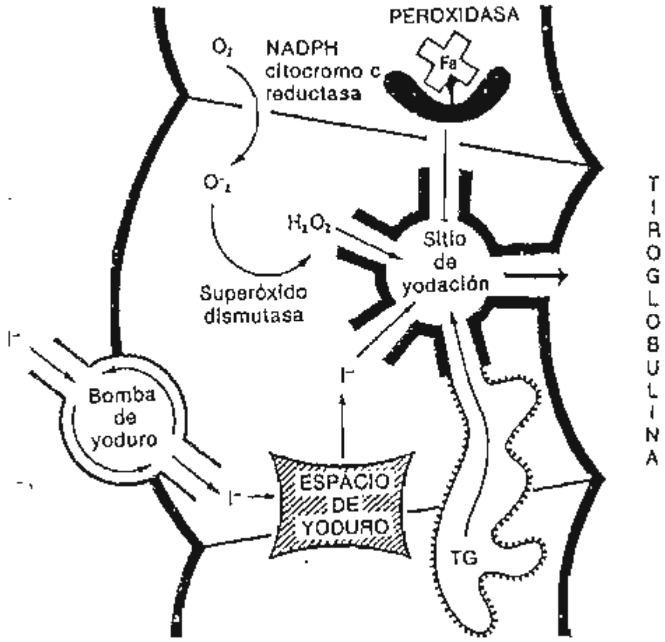


Fig. 50-6. Esquema del sistema de organificación del yodo en la tiroides. El ion I^-, el H_2O_2 formado en la célula, la hemoenzima peroxidasa y la proteína tiroglobulina sintetizada en los ribosomas se dirigen al sitio de yodación. Este se halla en la interfase célula-coloide folicular. (Basada en Niepomniscze, M. Medicina 36:51, 1976.)

Se encuentra tiroglobulina en el plasma en una concentración de 6 µg/ml. Está aumentada en pacientes hipertiroideos o con cáncer de tiroides.

Las células foliculares de la tiroides poseen una bipolaridad funcional. Su polo basal está en contacto con los capilares sanguíneos; de ellos reciben yoduro y aminoácidos y hacia ellos segregan L-tiroxina (T_4) y L-triyodotironina (T_3) que pasan a la sangre. Su polo apical se halla en contacto con el coloide folicular, el cual está formado por la tiroglobulina. A través de la membrana apical tienen lugar la yodación, el depósito y la hidrólisis de la tiroglobulina.

Pueden distinguirse los siguientes pasos en el proceso de biosíntesis y liberación a la sangre de las hormonas tiroideas, L-tiroxina (T_4) y L-triyodotironina (T_3): a) *transporte de yoduros* a través de la membrana basal por acción de una bomba iónica; b) *síntesis de tiroglobulina* en el retículo endoplasmático de las células foliculares; c) *yodación de la tiroglobulina* en la interfase entre el borde apical de la célula y el coloide folicular; d) *almacenamiento de la tiroglobulina* en el coloide folicular; e) *hidrólisis de la tiroglobulina*, que se realiza en la parte apical de la célula en fragmentos englobados por fagocitosis, y f) *liberación de hormonas tiroideas a la sangre*, que atraviesan la célula hasta el borde basal.

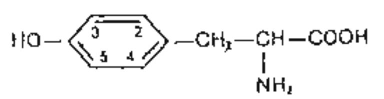
Captación de yoduros por la tiroides y otros tejidos. Las células tiroideas captan yoduro del líquido extracelular por un mecanismo de transporte activo, denominado "trampa de yoduros" o "bomba de yoduros". Está situado en la membrana basal de la célula y es estimulado por una Na^+,K^+-ATPasa (fig. 50-6). En condiciones normales, las células tiroideas concentran yoduro de 10 a 100 veces, pero en circunstancias patológicas de hiperfunción tirotrófica, como ocurre en el bocio endémico, pueden llegar a concentrar yoduros hasta 250 veces el nivel del plasma. La captación de yodo (y también de yodo radiactivo) por la tiroides es interferida por ciertos aniones monovalentes, especialmente perclorato (ClO_4^-) y tiocianato (SCN^-), por inhibición competitiva.

El tejido tiroideo no es el único capaz de concentrar yodo, ya que también lo hacen las glándulas salivales, la mucosa gástrica e intestinal, las glándulas mamarias, el cuello uterino y la placenta. Se dice que estos órganos poseen "bombas extratiroideas de yoduros".

El yoduro incorporado por la tiroides es luego "organificado", es decir, fijado a la tirosina para su utilización en la síntesis de tiroxina y de triyodotironina. En cambio, las glándulas salivales, la mucosa gástrica e intestinal y la placenta no organifican el yoduro captado, esto es, no lo fijan a sustancias orgánicas.

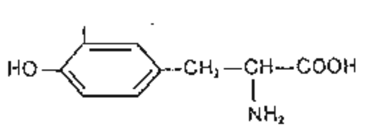
Otra de las diferencias entre ambos tipos de bombas de yoduro es la sensibilidad a la tirotrofina hipofisaria. La tiroides aumenta francamente su concentración de yoduros por acción de la tirotrofina, mientras que las bombas extratiroideas de yoduro no serían afectadas por la tirotrofina endógena ni por la exógena.

Algunas de las bombas extratiroideas de yoduro son influidas por otros factores hormonales. Así, la captación de

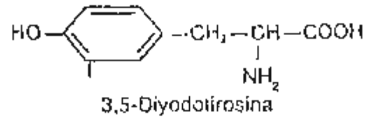


Tirosina

Fig. 50-7. Estructura de la molécula de tirosina.

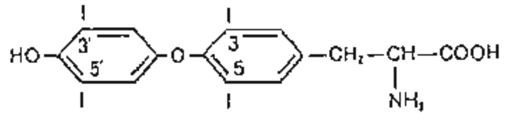


3-Monoyodotirosina

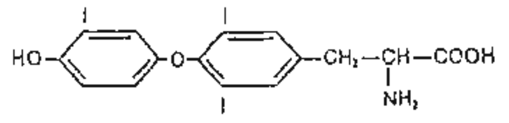


3,5-Diyodotirosina

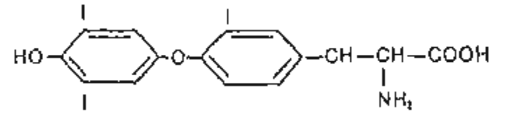
Fig. 50-8. Estructura química de la monoyodotirosina y de la diyodotirosina.



Tiroxina (T_4)



3,5,3'-Triyodotironina (T_3)



3,3',5'-Triyodotironina (T_3 reversa)

Fig. 50-9. Estructura de las yodotironinas.

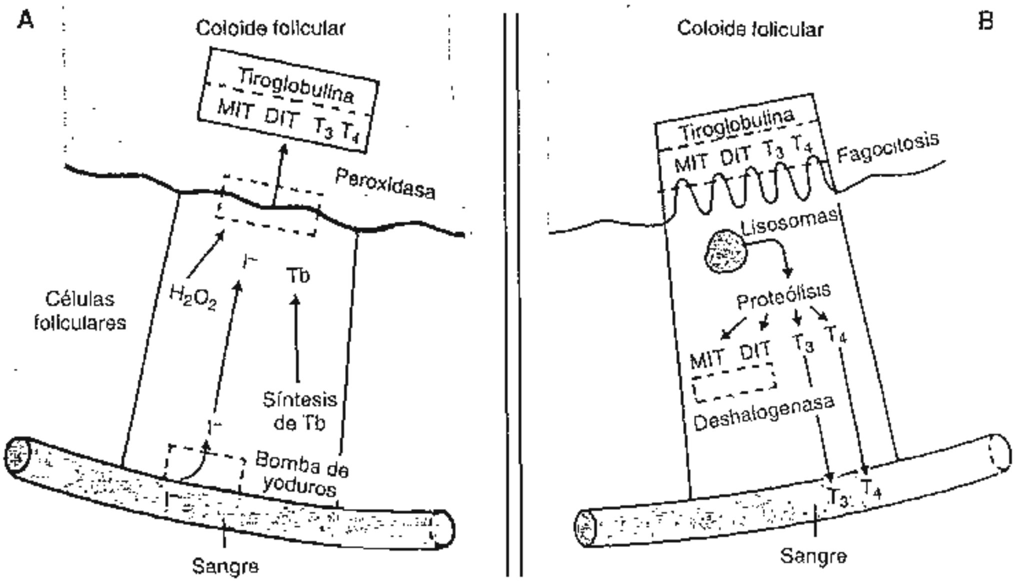


Fig. 50-10. Biosíntesis de la tiroxina y de la triyodotironina en la tiroides.

yoduros por las glándulas submaxilares de ratones y de cricetos es mayor en los machos que en las hembras; en aquéllos disminuye con la castración, hecho que no sucede en las hembras, y aumenta por la administración de testosterona o de diversos esteroides androgénicos o anabólicos (Houssay, 1961). Asimismo, la captación de yoduros por dichas glándulas es regulada por el sistema nervioso autónomo a través de su inervación simpática.

Síntesis, yodación y almacenamiento de la tiroglobulina. La tiroglobulina es sintetizada en forma no yodada en el retículo endoplasmático de las células foliculares. La porción hidrocarbonada se acoplaría en el retículo endoplasmático liso y en el aparato de Golgi. La tiroglobulina es empaquetada en el aparato de Golgi y llevada al borde apical de la célula por vesículas secretorias que pasan al coloide por exocitosis.

La yodación de la tiroglobulina tiene lugar en la interfase entre la membrana apical de la célula y el coloide folicular (fig. 50-6). Se debe a una peroxidasa, la cual es una hemoproteína cuyo grupo prostético es semejante al de la hemoglobina. Se pueden distinguir las siguientes subetapas: a) generación de un agente oxidante en la célula tiroidea, probablemente peróxido de hidrógeno (H_2O_2); b) oxidación del yoduro a un estado reactivo de mayor valencia; c) unión del yodo con el aminoácido tirosina (fig. 50-7) presente en la molécula de tiroglobulina, y d) reacción de acoplamiento de los residuos yodotirosilo con formación de yodotironinas, también dentro de la tiroglobulina.

El peróxido de hidrógeno puede ser generado en la tiroides por acción del NADPH por su reductasa microsómica. La reacción del yodo con la tirosina involucraría la generación de un radical libre de yodo y también la oxidación de la tirosina al unirse a dicho radical libre. Altas concentraciones de yoduro pueden inhibir esta reacción. El yodo se une a la posición 3 de la molécula de tirosina, lo que da lugar a la formación de 3-monoyodotirosina (MIT). Esta es luego yodada en posición 5 y se transforma en 3,5-diyodotirosina (DIT) (fig. 50-8).

La reacción de acoplamiento involucraría oxidaciones de un electrón en dos grupos tirosilo intratiroglobulina y condensación de esos radicales con expulsión de serina o dehidroalanina. Por la condensación de dos moléculas de DIT se obtiene la tetrayodotironina o tiroxina (T_4). Por otra parte, de la condensación de una molécula de MIT con una molécula de DIT resulta la 3,5,3'-triyodotironina (T_3), en tanto que la condensación de una molécula de DIT con una molécula de MIT produce la 3,3',5'-triyodotironina (T_3 reversa) (figs. 50-9 y 50-10, *A*).

La tiroglobulina se almacena en el coloide folicular en capas a modo de hojas de cebolla. Las capas superficiales, que son las de formación más reciente, también son las primeras en ser usadas.

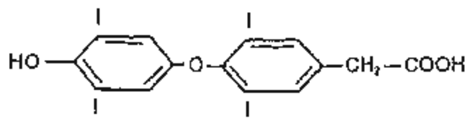
Hidrólisis de la tiroglobulina. El coloide folicular es fagocitado desde la membrana apical de las células del folículo tiroideo. Esta fagocitosis es activada por la TSH a través del aumento del AMP cíclico (cAMP). Los fragmentos fagocitados pasan a los lisosomas, donde se realiza la hidrólisis de la tiroglobulina. Al terminar ésta, los residuos pasan al citoplasma y la MIT y la DIT son deshalogenadas por la enzima yodotirosil-deshalogenasa, la cual no afecta los residuos T_4 ni T_3 (fig. 50-10, *B*).

La L-tiroxina y la L-triyodotironina liberadas en el proceso anterior se dirigen por difusión pasiva a la membrana basal de la célula y pasan a la sangre. La producción de L-tiroxina, la principal hormona de la tiroides, es de 80 µg diarios.

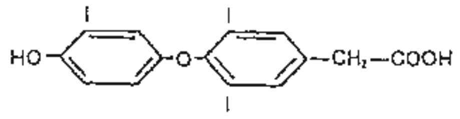
Hormonas tiroideas circulantes. La principal hormona segregada por la tiroides es la L-tiroxina, cuyo yodo representa el 90% del yodo proteico del plasma; además hay pequeñas cantidades de L-triyodotironina, L-triyodotironina reversa y vestigios de otros compuestos yodados. Tanto la L-tiroxina como la L-triyodotironina son transportadas por proteínas del plasma y llevadas a los lugares donde ejercen su acción.

Se denomina "yodo proteico" (en inglés, *protein-bound iodine*, PBI) al yodo unido a las proteínas plasmáticas, al que se considera representante del yodo hormonal en circulación. Sus valores normales son de 4 a 8 µg/dl de suero; cantidades mayores indican hipertiroidismo, y cifras menores, hipotiroidismo.

La L-tiroxina es transportada: 1) por una proteína que migra electroforéticamente entre las globulinas α_1 y α_2, denominada "globulina que liga a la tiroxina" (en inglés, *thyroxine-binding globulin*, TBG); 2) por una prealbúmina, llamada "prealbúmina que liga a la tiroxina" (en inglés, *thyroxine-binding prealbumin*, TBPA), y 3) por la sero-



Acido tetrayodotiroacético (TETRAC)



Acido triyodotiroacético (TRIAC)

Fig. 50-11. Fórmula química de los ácidos tetrayodotiroacético (TETRAC) y triyodotiroacético (TRIAC).

albúmina. Debido a su afinidad considerablemente mayor por la TBG y luego por la TBPA, de los 8 μg/dl de tiroxina circulante ligada a proteínas, 7 μg están unidos a la TBG y el resto a la TBPA.

La TBPA, que transporta tiroxina, forma un complejo con la proteína que transporta a la vitamina A alcohol (*retinol-binding protein*, RBP). Los niveles del complejo TBPA-RBP descienden en la malnutrición y aumentan cuando ésta es tratada. El descenso de la TBPA plasmática es un índice de malnutrición caloricoproteica.

La unión de la T_3 con la TBG es más laxa y, por otra parte, aquélla no se encuentra ligada a la TBPA. A esta unión más laxa con la TBG podría deberse su más pronta liberación en los tejidos periféricos y la mayor rapidez y brevedad de su acción.

La TBG aumenta por administración de estrógenos y en el embarazo y disminuye por tratamiento con metiltestosterona y en la nefrosis.

Si bien la mayor parte de la T_4 y de la T_3 se encuentra ligada a las proteínas en el plasma, hay pequeñas cantidades de tiroxina libre (T_4 libre) y de triyodotironina libre (T_3 libre). Estas son las que ejercen las acciones fisiológicas en los tejidos periféricos y que, al actuar sobre la hipófisis, inhiben la secreción de tirotrofina.

Metabolismo de las hormonas tiroideas. De los 80 μg diarios de tiroxina que produce la tiroides, un 80% es desyodado a T_3 o rT_3 en los tejidos periféricos y el 20% restante es desaminado a derivados acéticos, propiónicos y butíricos, o conjugado en el hígado para formar glucurónidos y sulfatos.

Un 80% de la T_3 y un 97% de la rT_3 plasmáticas provienen de esta desyodación periférica de la tiroxina. Subsecuentemente, estos compuestos pueden ser desyodados a T_2, DIT y MIT.

Actualmente se considera que la tiroxina elaborada por la tiroides sería una prohormona para la producción de T_3 (que sería la forma hormonal activa) y rT_3. Sin embargo, hay receptores tanto para T_3 como para T_4 en el citosol y en el núcleo de sus células blanco.

La conversión periférica de T_4 en T_3 está aumentada en los pacientes hipertiroideos y disminuye con la administración de algunas drogas antitiroideas, como el propiltiouracilo.

En la vida fetal hay una conversión preferencial en rT_3, que se normaliza a las 6 semanas después del nacimiento. Esta conversión preferencial ocurre en enfermedades crónicas, en la restricción calórica, en situaciones de estrés y ante la administración de glucocorticoides.

La T_4 y la T_3 pueden sufrir procesos de desaminación en varios tejidos que dan lugar a la formación de derivados acéticos (ácidos tetrayodotiroacético [TETRAC] y triyodotiroacético [TRIAC]) (fig. 50-11), propiónicos y butíricos.

Los sulfatos y glucurónidos formados en el hígado pasan a la bilis e ingresan en la circulación enterohepática. El yodo perdido por esta vía representa el 4% de la pérdida diaria.

Factores que modifican el metabolismo del yodo

Acción de la tirotrofina. Es el principal estimulante fisiológico y farmacológico de la síntesis de T_4 y T_3 y de la liberación de éstas a la sangre. La tirotrofina se une a receptores de la membrana de la célula folicular, lo que entraña activación de la adenilato-ciclasa y por lo tanto aumento del cAMP intracelular, que es el mediador de todas sus acciones. También aumentan las prostaglandinas en las células tiroideas.

Las acciones de la tirotrofina pueden dividirse en: a) *inmediatas*, por las cuales estimula la secreción tiroidea (promueve la fagocitosis y la hidrólisis de la tiroglobulina) y estimula la síntesis de tiroglobulina (acción ribosómica), y que se acompañan de un aumento del metabolismo intermedio intracelular, y b) *tardías*, por las que estimula el transporte de yoduros y la yodación y ejerce un efecto morfogenético (aumento de la altura de las células foliculares, disminución del coloide folicular y mayor vascularización de la glándula).

La administración prolongada de tirotrofina o las alteraciones del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides que provocan hiperfunción crónica de la adenohipófisis producen bocio en los animales y en el hombre.

Drogas antitiroideas. Se denomina así a aquellas que interfieren en la elaboración y secreción de hormonas por la tiroides. La mayor parte de ellas producen bocio, por lo cual dichas drogas se denominan bocígenas; el yodo mismo, en dosis suficiente, tiene acción antitiroidea, pero no es un bocígeno.

El mecanismo de la producción de bocio es el siguiente: la reducción del nivel de hormonas tiroideas disminuye su acción moderadora sobre la secreción de tirotrofina hipofisaria y, así, la hipersecreción crónica de ésta (debida a la administración crónica de dichas drogas) es, en definitiva, la causa del bocio.

Las drogas bocígenas reducen la función tiroidea tanto en la glándula normal como en la hiperfuncionante. Cuando ocasionan hipotiroidismo producen al mismo tiempo bocio, es decir, originan hipertrofia con hipofunción de la tiroides.

Hay dos grupos principales de drogas bocígenas. El primero está constituido por aniones monovalentes, entre ellos el tiocianato, el perclorato, el nitrato, el peryodato, el biyodato, el clorato, el hipoclorito y el pertecnetato. Estos aniones compiten con los yoduros en su transporte activo desde la sangre a las células tiroideas, e impiden así la fijación de yodo inorgánico por la tiroides o lo hacen salir de ella. La administración de sales de tiocianato o de perclorato se ha empleado en pruebas clínicas para investigar la organificación del yodo contenido en la tiroides, porque producen la descarga inmediata del yoduro inorgánico de la glándula, pero no la del yodo orgánico. El perclorato ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del hipertiroidismo humano, pero en menor grado que las drogas del grupo siguiente, y por esta razón no se lo emplea en clínica.

El segundo grupo de bocígenos está constituido por sustancias del grupo de las tiocarbamidas, tales como el tiouracilo, el metiltiouracilo, el propiltiouracilo y el metilmercaptoimidazol. Estas drogas no interfieren en la captación de yoduros, pero producen una inhibición competitiva de la peroxidasa tiroidea, por lo que impiden la yodación de la tirosina y el acoplamiento de las yodotirosinas. El propiltiouracilo tiene una acción periférica que inhibe la conversión de T_4 en T_3; en cambio, el metilmercaptoimidazol carece de ella. Estas dos drogas son las más empleadas en el tratamiento médico del hipertiroidismo.

El yodo mismo tiene también acción antitiroidea. Dosis relativamente grandes de yoduros inhiben la secreción de tiroxina por la tiroides, especialmente en glándulas hiperfuncionantes. Este efecto ha sido aprovechado para el tratamiento del hipertiroidismo humano, en el que normaliza la estructura de la glándula y disminuye su hiperfunción. Se lo administra como solución de yoduro de potasio (solución de Lugol). La acción es de intensidad variable y a veces transitoria.

El yodo también inhibe la hipertrofia tiroidea producida por la administración de sustancias bocígenas o por la carencia crónica de yodo. El yodo se emplea en clínica en el tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo humano junto con tiouracilos o con metilmercaptoimidazol, ya que su administración evita la hiperplasia e hipervascularización tiroideas producidas por dichos bocígenos.

Estas dosis altas de yodo no modifican la secreción de tirotrofina hipofisaria. En cambio, actúan sobre la tiroides impidiendo la acción bocígena del cAMP, inhibiendo la organificación del yodo (efecto Wolff-Chaikoff), la síntesis proteica en la tiroides y la hidrólisis de la tiroglobulina, es decir, disminuyen la acción de la tirotrofina sobre la glándula. Se considera que a nivel intracelular son las formas orgánicas de yodo y los derivados del metabolismo del ácido araquidónico los que interfieren en la respuesta de la adenilato-ciclasa tiroidea a la tirotrofina.

Bocios congénitos. En patología humana ocurren condiciones en las que, debido a mutaciones genéticas, se alteran algunas etapas del metabolismo del yodo por la tiroides, circunstancia que produce desde la vida fetal un déficit más o menos acentuado en la síntesis y secreción de tiroxina. Aparece entonces un hipotiroidismo de grado variable, a veces intenso, muchas veces con manifestaciones de cretinismo, y un bocio grande con gran avidez de yodo. Este bocio se debe a la hipersecreción de tirotrofina por la hipófisis y se lo puede considerar un intento compensador del organismo para normalizar la función tiroidea. En algunos casos esto se consigue y los pacientes son eutiroideos.

Se han descrito varios trastornos en la biosíntesis de tiroxina, que dan lugar a distintos tipos de bocio congénito (Stanbury), las más de las veces con hipotiroidismo. En el tipo 1 no existe la capacidad de concentrar yoduros, no sólo por la tiroides, sino también por las demás bombas extratiroideas de yoduros (glándulas salivales, estómago, etc.). En el tipo 2 la tiroides capta bien los yoduros, pero la yodación de la tirosina no se cumple o se hace de manera incompleta. Esto puede deberse a un defecto cualitativo o cuantitativo en el sistema peroxidasa o a trastornos de otros componentes del sistema de yodación. No se ha demostrado la existencia del tipo 3, en el cual habría un trastorno en el acoplamiento de las yodotirosinas. En el tipo 4 hay un déficit de la enzima yodotirosil-deshalogenasa, por lo cual disminuye la deshalogenación de las yodotirosinas (MIT y DIT) liberadas por la hidrólisis de la tiroglobulina y éstas aparecen en gran cantidad en sangre y orina. El tipo 5 se debe a alteraciones a nivel de la biosíntesis y estructura de la tiroglobulina.

Déficit de yodo. Es la principal causa del bocio endémico y ocurre cuando la ingestión diaria de dicho elemento es de 20 µg o menor. La ingestión mínima para evitar su formación sería de 100 a 150 µg de yodo/día. Se acompaña de cretinismo endémico y por eso se habla de "endemia bociocretínica".

El bocio endémico presenta como característica una notable avidez por el yodo; las captaciones tiroideas son muy elevadas (80 a 100%), con pico en las primeras horas después de haber administrado la dosis rastreadora (*tracer*), seguido de un rápido descenso. Esta captación aumentada permite a la glándula disponer de más yodo para formar tiroxina, y mantener así normal la cantidad de hormona tiroidea que llega a los tejidos periféricos.

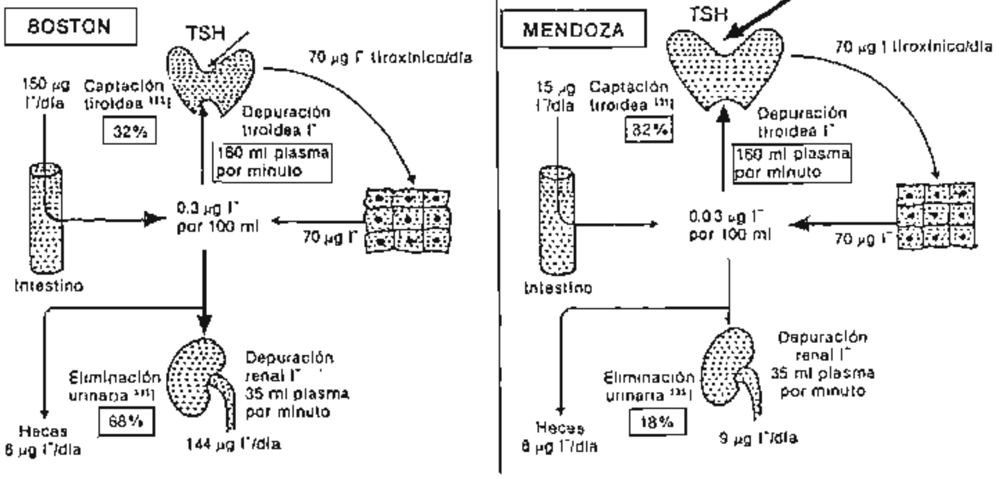


Fig. 50-12. Comparación entre datos dinámicos del metabolismo del yodo de Boston y Mendoza (1951), obtenidos por las comisiones norteamericana (Stanbury y col.) y argentina (Perinetti y col.). (Esquema inspirado en Riggs, D. S. Pharmacol. Rev. 4:285, 1952.)

Esta dinámica alterada del metabolismo del yodo fue estudiada por primera vez en Mendoza, Argentina, en 1950, por una comisión mixta argentino-norteamericana. El esquema de la figura 50-12 muestra una comparación entre la cinética del yodo en personas que viven en Boston, a orillas del mar, y en Mendoza, entonces zona de endemia bociosa (Stanbury y col., 1952). Estudios similares se han llevado a cabo posteriormente en zonas de bocio endémico en todos los continentes.

Aún se discute su mecanismo de formación. No hay aumento de la tirotrofina plasmática en los pacientes con bocio endémico. Habría una respuesta aumentada a la tirotrofina a medida que disminuye el yodo de la tiroides.

FUNCIONES DE LA TIROIDES

La tiroides cumple importantes funciones en el organismo: su presencia permite el crecimiento y el desarrollo en los vertebrados y mantiene además el nivel normal del metabolismo en la mayor parte de los tejidos. Los efectos metabólicos son variados; se producen sobre muchos órganos y tejidos y se deben a las hormonas que segrega a la sangre, la L-tiroxina (T_4) y la L-3,5,3′-triyodotironina (T_3). Dichas hormonas son transportadas por las proteínas del plasma y se liberan frente a las células de los tejidos periféricos. La tiroxina libre atraviesa la membrana celular y se transforma en triyodotironina, la que ejerce su acción al unirse con receptores intracelulares. La tiroxina también se une a dichos receptores. La tiroides segrega asimismo una hormona hipocalcemiante, la calcitonina, cuyas acciones se describen en el capítulo 47 dedicado al metabolismo del calcio y a la fisiología de las paratiroides.

Tanto la tiroxina como la triyodotironina, la tiroglobulina y los extractos tiroideos tienen acciones fisiológicas y farmacológicas semejantes, aunque hay diferencias en el tiempo de latencia para producir sus efectos; así, dicho lapso es mayor para los extractos tiroideos y la tiroxina, menor para la triyodotironina, mientras que los derivados acéticos poseen una acción casi inmediata. La triyodotironina es cinco veces más potente que la tiroxina, es decir, con menores dosis produce los mismos efectos. Los derivados acéticos y propiónicos son más potentes que ambas hormonas en muchas acciones, pero menos en otras.

Acciones sobre el crecimiento y la morfogénesis. La secreción tiroidea es necesaria para la metamorfosis de las larvas de los batracios, durante la cual éstos pierden la cola y aparecen las patas. Por tal razón no hay metamorfosis en: a) el renacuajo tiroprivo, por ausencia de tiroides; b) el renacuajo hipofisoprivo, porque su tiroides es atrófica, y c) el axolote, que es una larva con tiroides rudimentaria. En cambio, la administración de extractos u hormonas tiroideos provoca la metamorfosis acelerada del renacuajo normal, del tiroprivo y del hipofisoprivo, los que por ese medio llegan a desarrollarse en ranas con gran rapidez. En el axolote la acción es notable, porque este animal vive como una larva acuática con branquias externas y normalmente no sale de este estado de neotenia, pues se reproduce en estado larval; al recibir tiroides, sin embargo, se transforma en una salamandra terrestre.

En todos los vertebrados la tiroides y sus hormonas intervienen en el crecimiento y la maduración del esqueleto y de otros tejidos. En los animales tiroprivos operados jóvenes se observa un acentuado retraso e incluso detención del crecimiento y deficiente maduración de los huesos y otros tejidos (fig. 50-13). El animal vuelve a crecer y a madurar normalmente si se le administran extractos u hormonas tiroideos, siempre que tenga su hipófisis. La somatotrofina estimula el crecimiento del tiroprivo, pero falta la maduración normal de los huesos y otros tejidos. Las ratas hipofisoprivas tratadas con somatotrofina crecen normalmente, aunque sin embargo su desarrollo epifisario es anormal. Por esta razón, es necesario administrar somatotrofina y tiroxina simultáneamente para obtener a la vez un crecimiento normal y una adecuada maduración epifisaria y ósea (Scow).

Se interpreta entonces que el crecimiento óseo en los animales inmaduros se debe a la combinación de las acciones de la somatotrofina y de la tiroxina. En cambio, para la maduración ósea, la osificación de las epífisis y la erupción dentaria primaria y secundaria, la hormona principal sería la tiroxina.

En el cretinismo (fig. 50-14) y en el hipotiroidismo infantil la talla es subnormal, las proporciones esqueléticas corresponden a las de un niño más pequeño, existe un franco retraso en la osificación y se retarda la erupción dentaria. Estos trastornos se normalizan cuando se administran hormonas tiroideas.

En cambio, la administración de dosis excesivas de tiroides o de tiroxina no produce crecimiento en animales o seres humanos normales. En general, puede decirse que la acción de la tiroxina sobre el crecimiento se diferencia de aquella de la somatotrofina porque la administración de la primera hace crecer sólo cuando hay deficiencia de la hormona, mientras que la somatotrofina estimula el crecimiento siempre que los cartílagos de conjunción no estén soldados, haya o no deficiencia de la hormona.

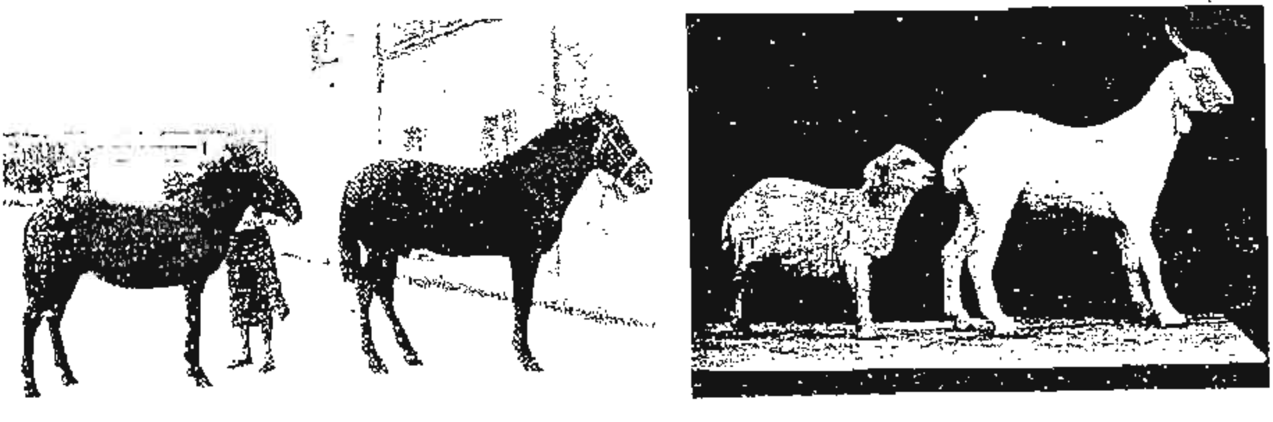


Fig. 50-13. Enanismo por extirpación tiroidea en el caballo y en la cabra. Los testigos normales son hermanos.

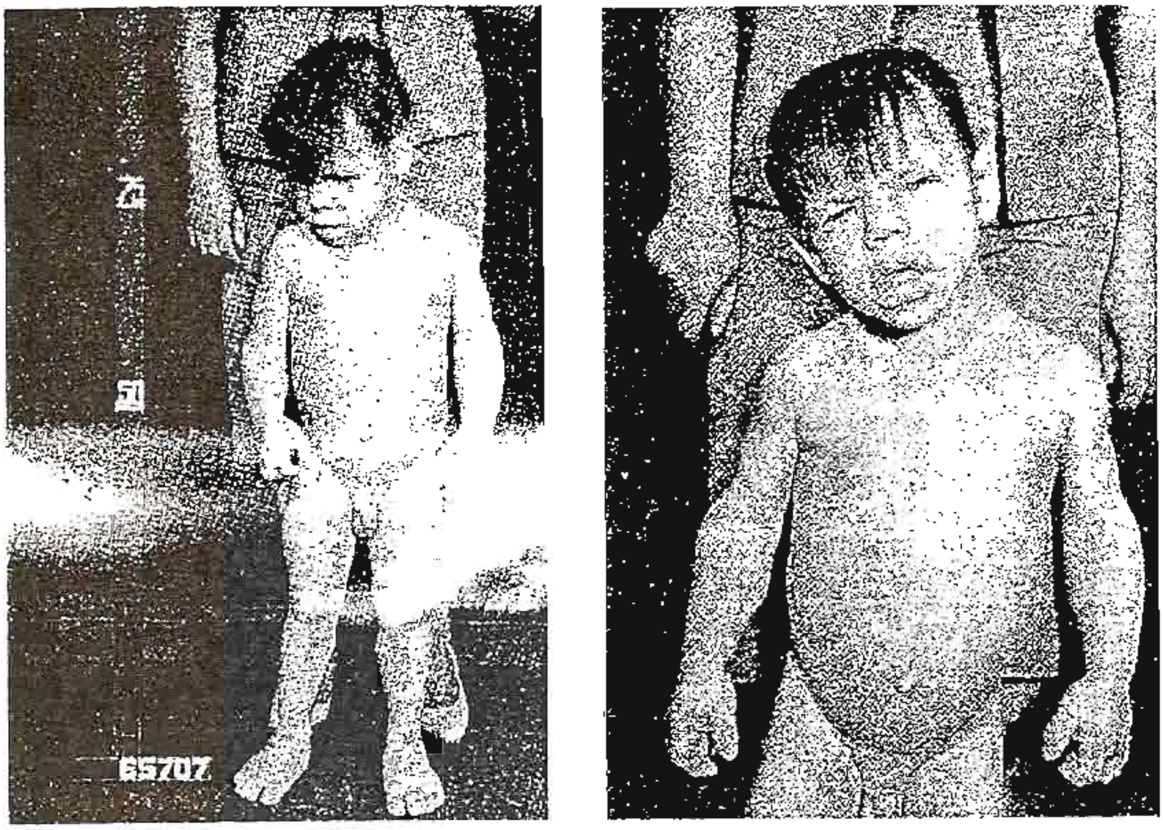


Fig. 50-14. Cretinismo congénito en un niño de 11 años de edad.

Metabolismo energético. Un efecto característico de las hormonas tiroideas es el aumento del consumo de oxígeno por los tejidos, con elevación del metabolismo basal y de la producción de calor por el organismo. Este efecto no es inmediato, sino que ocurre después de un tiempo de latencia.

La extirpación de la tiroides provoca una intensa y característica disminución de la calorigénesis. El metabolismo basal desciende entre un 30% y un 50% por debajo de la cifra normal, reducción que se alcanza tras un plazo variable, que en los seres humanos fluctúa entre 60 y 80 días. Los sujetos hipotiroideos son muy friolentos (criestesia).

La administración de extractos tiroideos y de tiroxina produce un notable aumento del metabolismo basal, tanto en los animales normales como en los tiroprivos, pero no en los suprarrenoprivos, al faltar la acción permisiva de los glucocorticoides.

El aumento del metabolismo basal es característico del hipertiroidismo humano. En los hipertiroideos con sintomatología neta se halla generalmente elevado entre un 40% y un 60%.

Si bien la tiroxina eleva el consumo de oxígeno en la mayor parte de los tejidos metabólicamente activos, hay algunas excepciones, como el cerebro, los testículos, el útero, los ganglios linfáticos, el bazo, la adenohipófisis, etc. La producción de calor por la tiroxina (termogénesis tiroxínica) ejerce un papel en la defensa del organismo contra el frío.

El aumento del metabolismo basal en el hipertiroidismo se debe al uso de energía química para procesos metabólicos y trabajo. Las principales contribuciones son las del trabajo cardíaco y del ciclaje de ácidos grasos libres en el tejido adiposo. La captación aumentada de oxígeno parece deberse al incremento de la capacidad de transporte de ADP y P citosólico a las mitocondrias, relacionado con un aumento del área mitocondrial y con cambios en la cinética de translocación de los sustratos para la fosforilación oxidativa.

Metabolismo proteico. En la insuficiencia tiroidea disminuye el anabolismo proteico, hecho que se aprecia muy bien en los animales jóvenes, cuyo crecimiento está muy reducido.

La administración de hormonas tiroideas no produce anabolismo proteico, salvo en el enanismo hipotiroideo humano o en animales hipotiroideos jóvenes. En estas dos circunstancias dosis bajas los hacen crecer, elaborar proteínas y retener nitrógeno. Dosis mayores aumentan el catabolismo proteico. En los sujetos hipertiroideos y al administrar tiroxina a animales adultos, se elevan el catabolismo proteico y la excreción urinaria de nitrógeno.

La acción catabólica proteica de la tiroxina sería la consecuencia del aumento del metabolismo energético. Si estos efectos no se compensan con un incremento de la ingestión proteica, en el hipertiroidismo hay disminución de las reservas proteicas y grasas, con el subsiguiente adelgazamiento. La tiroxina moviliza proteínas celulares y libera aminoácidos al medio interno, acción que origina un aumento de la gluconeogénesis.

El efecto catabólico en los músculos esqueléticos es intenso en los hipertiroideos; hay atrofia y debilidad muscular y es frecuente el hallazgo de creatina en la orina. La tan típica creatinuria de los hipertiroideos se debe al exceso de tiroxina, que dificulta la conversión de la creatina en creatinina; lo mismo sucede con la formación de fosfocreatina.

La movilización de proteínas óseas en los hipertiroideos produce hipercalciuria y cierto grado de osteoporosis.

Metabolismo de los lípidos. Las ratas tiroprivas tienen menor capacidad de fijar proteínas y forman más grasas que los testigos eutiroideos que reciben una cantidad igualmente generosa de alimentos (Scow). En el mixedema humano hay también aumento de la grasa corporal. En general, tanto los animales tiroprivos como los sujetos con mixedema no presentan grados pronunciados de obesidad, pero es típica, sin embargo, la obesidad de los perros radiotiroidectomizados con ^{131}I. En el hipotiroidismo inducido con ^{131}I en pacientes con angina de pecho, el aumento de peso es un rasgo constante y varía en relación inversa con el nivel del metabolismo basal (Cossio y Houssay) (véase fig. 50-16). En la insuficiencia tiroidea profunda humana y en ciertos animales puede observarse falta de apetito y adelgazamiento.

En el hipertiroidismo el adelgazamiento es un síntoma casi constante y se produce por el aumento del metabolismo energético, pese al incremento del apetito, con disminución de las reservas corporales de grasa. De la misma manera, en personas que desean adelgazar, la administración de dosis altas de hormonas tiroideas les permite hacerlo, mientras que dosis pequeñas o moderadas aumentan el peso por estimulación del apetito.

En el hipotiroidismo se elevan el colesterol y los fosfolípidos y triglicéridos del plasma, y existe un depósito excesivo de grasa en el hígado. La hipercolesterolemia es muy frecuente y ha sido usada largo tiempo como signo diagnóstico de hipotiroidismo. La administración de extractos u hormonas tiroideos normaliza estos trastornos. Las alteraciones del nivel plasmático de lípidos y colesterol son mucho menos evidentes en el hipertiroidismo, en que pueden hallarse normales o disminuidos.

Se ha demostrado que la tiroxina y la triyodotironina estimulan la síntesis de colesterol y los mecanismos hepáticos que lo extraen de la circulación. También estimulan la degradación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), responsables del transporte de colesterol, fosfolípidos y carotenos.

Hay asimismo aumento de la síntesis y especialmente de la degradación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hipertiroidismo y lo opuesto en el hipotiroidismo, pero no se modifica el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

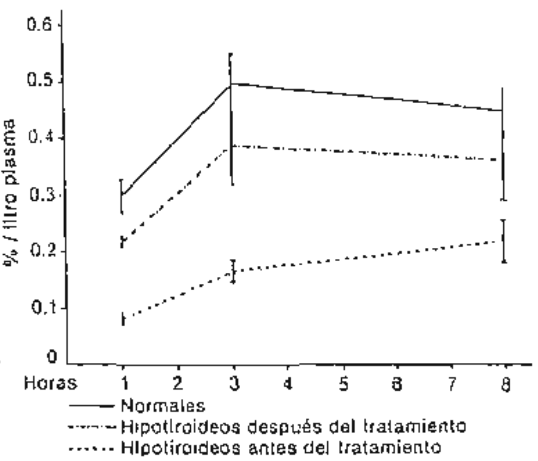


Fig. 50-15. Absorción de trioleína marcada con ^{131}I en pacientes hipotiroideos. La cantidad de trioleína marcada que aparece en el plasma al cabo de 1, 3 y 8 horas de su administración por vía oral disminuye acentuadamente. El tratamiento con L-triyodotironina normaliza la absorción intestinal de trioleína-^{131}I.

En los pacientes hipotiroideos disminuye la absorción intestinal de triglicéridos, entre ellos la trioleína. La administración de triyodotironina normaliza dicha absorción intestinal (Slatopolsky y Houssay) (fig. 50-15).

Metabolismo hidrocarbonado. En el hipotiroidismo la glucemia es normal, pero hay tendencia a la hipoglucemia, y el glucógeno hepático puede estar normal o disminuido. La absorción intestinal de glucosa y de galactosa es muy lenta, razón por la cual las curvas de glucemia obtenidas tras la ingestión de dichos azúcares suelen ser más bajas que en condiciones normales. El consumo periférico de glucosa es normal. La sensibilidad a la insulina suele estar aumentada en grado variable.

La tiroxina tiene acción hiperglucemiante ya que aumenta la gluconeogénesis hepática (factor hepático) y la absorción intestinal de monosacáridos (factor intestinal). En el hipertiroidismo la glucemia en ayunas suele ser normal, pero su ascenso posprandial es exagerado. Las curvas de tolerancia a la glucosa ascienden rápidamente a niveles superiores a lo normal, pero caen aceleradamente, característica que las diferencia de las curvas diabéticas, cuya caída es lenta. En los hipertiroideos hay reducción del glucógeno hepático y la sensibilidad a la insulina es variable.

La administración de tiroxina no ocasiona diabetes en los animales con páncreas intacto, pero sí en aquellos con páncreas reducido o lesionado. Es probable que la mayor frecuencia de diabetes en los sujetos con hipertiroidismo se deba a la lesión de algunos páncreas genéticamente predispuestos (prediabetes) por el exceso de hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo disminuye la intensidad de la diabetes pancreática, en tanto que el hipertiroidismo la agrava. En los casos de hipertiroidismo en diabéticos se presentan más fácilmente cetosis y acidosis.

Metabolismo hidrosalino. En el hipotiroidismo hay acumulación de mucoproteínas y mucopolisacáridos en la piel, con retención de agua, de lo cual resultan el aspecto y la consistencia típicos de la piel del mixedematoso.

El tránsito de agua es lento en los hipotiroideos; al ingerir agua, la diuresis hídrica es menos rápida e intensa y más prolongada.

Cuando se administra tiroxina a un mixedematoso se produce un franco aumento de la eliminación urinaria de agua y electrólitos provenientes del infiltrado mixedematoso, que continúa hasta la desaparición de éste.

Vitamina A. La tiroxina es necesaria para la conversión normal del caroteno en vitamina A en el hígado; en ausencia de aquélla, esta transformación se encuentra dificultada y los carotenoides se acumulan en el plasma, factor responsable del color amarillento de la piel de los mixedematosos. A diferencia de la ictericia, este trastorno no colorea de amarillo la esclerótica. El aumento del caroteno plasmático se ha usado en Buenos Aires para el diagnóstico del hipotiroidismo y como guía de la evolución del tratamiento en los enfermos hipertiroideos (Del Castillo y Trucco). Aunque en éstos el caroteno es apenas dosable, su concentración plasmática aumenta a medida que desciende la función tiroidea durante la administración de drogas antitiroideas.

Sistema nervioso central. Las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo normal del sistema nervioso central. En los animales hipotiroideos jóvenes se reduce el crecimiento del cerebro y se retarda la mielinización de los tractos cerebrales. El hipotiroidismo congénito humano origina el cuadro clínico del cretinismo, con deficiente mielinización y un grado acentuado, aunque variable, de retraso mental (desde debilidad mental hasta idiocia).

La deficiencia mental puede ser evitada cuando los pacientes son tratados continuamente con hormonas tiroideas, comenzando antes del tercer mes de vida; es parcialmente reversible si dicho tratamiento comienza entre el tercero y el octavo mes, y muy poco reversible si se lo inicia después de esa fecha.

Por eso es muy importante establecer el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el momento del nacimiento. Como esto es difícil clínicamente, exige la demostración de tirotrofina aumentada y de tiroxina no dosable en la sangre. La proporción de hipotiroideos es de un niño cada 5.000.

En el hipotiroidismo infantil no congénito y en el mixedema del adulto hay apatía, somnolencia, nivel emocional bajo y lentitud en los procesos mentales, pero en general se retiene la inteligencia. La palabra es lenta y la voz gruesa y áspera, con timbre característico debido a la infiltración mixedematosa de la mucosa laríngea. Hay hiporreflexia y aumento del tiempo de reacción de los reflejos de estiramiento.

La administración de hormonas tiroideas corrige las alteraciones mentales del mixedema de los adultos y del hipotiroidismo infantil (es decir, son reversibles), pero no las del cretinismo (irreversible), con excepción del tratamiento muy precoz del que hemos hablado.

Los animales con hipertiroidismo inducido son movedizos, nerviosos e irritables, y el hipertiroidismo humano se caracteriza por nerviosidad, excitabilidad, inquietud e inestabilidad emocional. Es típico un temblor fino e involuntario, fácilmente observable en las manos, en la lengua y en todo el cuerpo en casos muy intensos. Además hay hiperreflexia y disminución del tiempo de reacción de los reflejos de estiramiento.

Sistema nervioso autónomo. Las hormonas tiroideas regulan la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de drogas adrenérgicas y colinérgicas. La acción de las drogas adrenérgicas estaría limitada a las respuestas β. En el hipertiroidismo habría aumento de la sensibilidad a dichas drogas y en el hipotiroidismo se registraría disminución. Las hormonas tiroideas serían así moduladoras de la acción periférica de estas sustancias. Esto se debería principalmente a su acción sobre los receptores (por ejemplo, aumento del número o de la afinidad).

Las hormonas tiroideas modulan la acción de otros neurotransmisores, de manera positiva con la sustancia P (SP) y de manera negativa con el péptido inhibidor vasoactivo (VIP).

Músculo esquelético. En el hipotiroidismo experimental o humano se observa acentuada astenia y fatiga muscular. Es muy frecuente apreciar en la percusión una contracción idiomuscular localizada (mioedema), fenómeno que se encuentra raramente en sujetos normales. La aparición de calambres musculares, artralgias y parestesias es característica de la inducción de hipotiroidismo con ^{131}I en los pacientes anginosos.

En el hipotiroidismo es común que los músculos posturales tengan una contracción normal con relajación lenta, característica clínicamente demostrable al suscitarse el reflejo aquiliano en los sujetos con mixedema. La relajación lenta en estas circunstancias ha sido propuesta como signo diagnóstico para el hipotiroidismo. La administración de hormonas tiroideas corrige los signos musculares del hipotiroidismo.

El hipertiroidismo humano se caracteriza por debilidad muscular, especialmente de espalda y extremidades, y atrofia muscular, en particular de los músculos temporales y de la cintura escapular. Hay un temblor muscular fino e involuntario, que puede ser acentuado o poco notable; en este último caso se observa fácilmente pidiendo al paciente que extienda las manos y sostenga una hoja de papel. La exageración de los signos musculares en algunos pacientes con pronunciada debilidad y atrofia muscular lleva al cuadro de la "miopatía hipertiroidea" o tirotóxica. Las hormonas tiroideas afectarían el tipo de miosina presente en el músculo esquelético.

Aparato cardiovascular. El exceso o la disminución del nivel sanguíneo de hormonas tiroideas altera el estado hemodinámico del sistema cardiovascular. Así, en el hipotiroidismo hay descenso del volumen minuto cardíaco, de la frecuencia del pulso, de la velocidad circulatoria, de la presión diferencial y del flujo sanguíneo periférico, y se reduce además el trabajo del corazón.

En el mixedema el corazón puede estar dilatado y con disminución del tono; sus latidos son más débiles y el volumen minuto se reduce. No hay insuficiencia cardíaca en virtud de la reducción del trabajo que dicho órgano debe realizar. La frecuencia de ateromatosis aórtica y coronaria está aumentada.

En el hipertiroidismo hay taquicardia, aumento de la fuerza contráctil del corazón, del volumen minuto cardíaco y de la velocidad circulatoria. Se eleva la presión diferencial. Existe vasodilatación periférica y aumento del flujo sanguíneo, especialmente en la piel. Por lo general no hay agrandamiento del corazón. El trabajo cardíaco está aumentado, pero sólo se produce insuficiencia cardíaca cuando se asocia con otro factor etiológico. En un 10% de los casos se desarrolla fibrilación auricular. Las hormonas tiroideas también afectan el tipo de miosina del músculo cardíaco.

A fin de disminuir el trabajo cardíaco y aliviar la situación del corazón, distintos autores (Cossio, Blumgart), hace más de cuatro décadas, indujeron hipotiroidismo en pacientes eutiroideos con angina de pecho o insuficiencia cardíaca que, por la gravedad de sus síntomas, no eran candidatos a las formas de tratamiento disponibles en esa época. Para ello recurrieron a la tiroidectomía química con propiltiouracilo o metilmercaptoimidazol, o a la radiotiroidectomía con ^{131}I, con buenos resultados en la mayoría de los casos. En la figura 50-16 se ilustra un buen ejemplo de la influencia de las hormonas tiroideas sobre la actividad del corazón.

Aparato digestivo. En los pacientes hipotiroideos el apetito está generalmente disminuido y existe casi siempre constipación. Hay reducción de la motilidad intestinal e hipotonía de la vesícula biliar. En el hipotiroidismo desciende la absorción intestinal de dextrosa, galactosa y triglicéridos (como la trioleína [fig. 50-15]).

En el hipertiroidismo aumentan el apetito y la ingestión de alimentos, y lo mismo sucede con la motilidad del tracto gastrointestinal; si el hipertiroidismo es intenso, hay diarreas. Además, se elevan la absorción intestinal de dextrosa y galactosa y la secreción de jugos digestivos.

Sangre. El hipotiroidismo produce anemia en los animales y en el hombre. Dicha anemia es de tipo normocrómico y normocítico. No hay alteraciones en el metabolis-

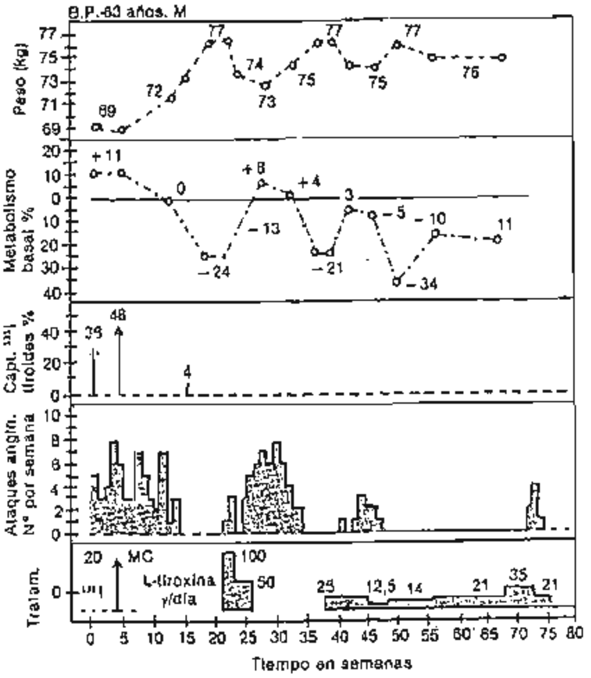


Fig. 50-16. Hipotiroidismo inducido con ^{131}I en un paciente con angina de pecho. Al disminuir el metabolismo basal se reducen y desaparecen los dolores anginosos. La administración de L-tiroxina aumenta el metabolismo basal y reaparecen los dolores anginosos. Véase la relación inversa entre el metabolismo basal y el peso del paciente. (Tomada de Cossio y col., 1956.)

mo del hierro ni en la vida media de los eritrocitos. De tal manera, la eritropoyesis es normal, aunque cae a un nivel más bajo. La anemia constituye una adaptación al descenso del metabolismo basal. La administración de hormonas tiroideas normaliza el cuadro hemático en animales o en pacientes hipotiroideos.

La concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en los eritrocitos disminuye en el hipotiroidismo y aumenta con la administración de hormonas tiroideas. De esta manera, dichas hormonas incrementan la disociación del oxígeno de la hemoglobina.

La cantidad de eritrocitos es normal en el hipertiroidismo y existe tendencia a la leucopenia debido a la granulocitopenia, con linfocitosis relativa. Hay agrandamiento de los ganglios linfáticos y del timo y se observa esplenomegalia en un 10% de los pacientes.

Piel. Las modificaciones de la piel de los hipotiroideos son típicas; tanto en los animales como en los pacientes con mixedema es seca, fría, pastosa y gruesa. El grosor de la piel se debe a la acumulación de ácido hialurónico y condroitinsulfatos, que retienen gran cantidad de agua; este aspecto edematoso de la piel es el responsable del término *mixedema* que se diferencia del edema simple por la ausencia del signo de la fóvea *(godet)* al ejercer presión con el dedo. El color de la piel es amarillento debido a la hipercarotinemia, y hay evidente palidez por el menor flujo sanguíneo y la anemia. La administración de tiroxina moviliza estos depósitos de mucoproteínas y de mucopolisacáridos e inicia una diuresis que lleva a la desaparición del mixedema cutáneo.

En el hipertiroidismo la piel es caliente y húmeda, transpira fácilmente y existe aumento del flujo sanguíneo cutáneo. En las piernas de algunos pacientes con intenso exoftalmos se observan lesiones de aspecto semejante al mixedema, debidas al depósito de material mucinoso, denominadas mixedema localizado.

El hipotiroidismo disminuye el crecimiento del pelo en los mamíferos (por ejemplo, la lana en las ovejas) y en el ser humano. En el mixedema humano está reducido el crecimiento de casi todos los tipos de pelo. Los pacientes se cortan el cabello con intervalos largos y les basta afeitarse una vez por semana. El pelo axilar y pubiano es escaso y hay poco o nada de pelo corporal. La administración de hormonas tiroideas corrige estos trastornos.

El exceso de hormonas tiroideas también es nocivo para el crecimiento del pelo. En el hipertiroidismo puede haber caída del cabello y del pelo axilar y pubiano, y el pelo corporal es generalmente poco abundante.

Glándulas endocrinas. Ya se ha descrito la importantísima relación entre la tiroides y la hipófisis. En los animales hipotiroideos hay una producción aumentada de tirotrofina, y si el hipotiroidismo es de larga duración disminuye la secreción de somatotrofina, de adrenocorticotrofina y de gonadotrofinas por la hipófisis.

En el hipotiroidismo de larga duración disminuye la función corticoadrenal, razón por la cual el hallazgo de un descenso de los 17-cetosteroides urinarios no permite aclarar si un mixedema es de origen hipofisario o tiroideo; sin embargo, si al administrar tiroxina dichos esteroides retornan a lo normal, el mixedema es de origen tiroideo. En el hipertiroidismo leve o moderado la función suprarrenal es normal, pero en los casos intensos disminuye.

La tiroides tiene mucha importancia para las funciones gonadales, especialmente en el sexo femenino. En ratas radiotiroprivas el ciclo estral desaparece por completo; los animales permanecen en diestro y sólo se normalizan con la administración de tiroxina. El mixedema suele acompañarse de amenorrea o trastornos menstruales con ciclos monofásicos. La fertilidad se halla muy disminuida en animales tiroprivos o en mujeres con mixedema. La tiroxina normaliza el ciclo menstrual cuando hay deficiencia tiroidea y a veces también en pacientes que no presentan dicha deficiencia.

Por otra parte, el exceso de tiroxina no es beneficioso para el mantenimiento de los ciclos sexuales, ya que éstos a menudo se hallan alterados en el hipertiroidismo, en el que son frecuentes los ciclos monofásicos. Sin embargo, muchas hipertiroideas tienen ciclos sexuales normales y pueden quedar embarazadas.

La tiroides también es importante para la secreción normal de leche, que se halla disminuida en los animales hipotiroideos y es activada por la tiroxina. Esta propiedad estimulante de la tiroxina se ha aprovechado en la industria lechera y se ha administrado tiroides a vacas que producen leche.

En el hipertiroidismo hay hipertrofia del timo en un 80% de los casos; en el hipotiroidismo, a su vez, el tamaño del timo es variable, aunque en general se halla atrófico.

Mecanismo de acción

Se considera que la tiroxina es la principal forma extracelular de hormona tiroidea, que sufre desyodación periférica a triyodotironina, la cual sería la forma intracelular de estas hormonas.

La T_3 actúa más rápidamente y es tres a cinco veces más potente que la T_4 en la mayor parte de sus acciones. Esto se debe a que se une más débilmente a las proteínas plasmáticas y con mayor fuerza a los receptores intracelulares. La rT_3 es inerte.

La T_3 libre difunde o es transportada dentro de la célula y se une a receptores en el citosol (*citosol binding protein*, CBP). En vez de ser translocado al núcleo, como en el caso de las hormonas esteroideas, el complejo CBP-T_3 está en equilibrio reversible con una pequeña cantidad de T_3 intracelular libre, que puede interactuar con las proteínas receptoras del núcleo o de la mitocondria (fig. 50-17). También habría receptores en la membrana plasmática.

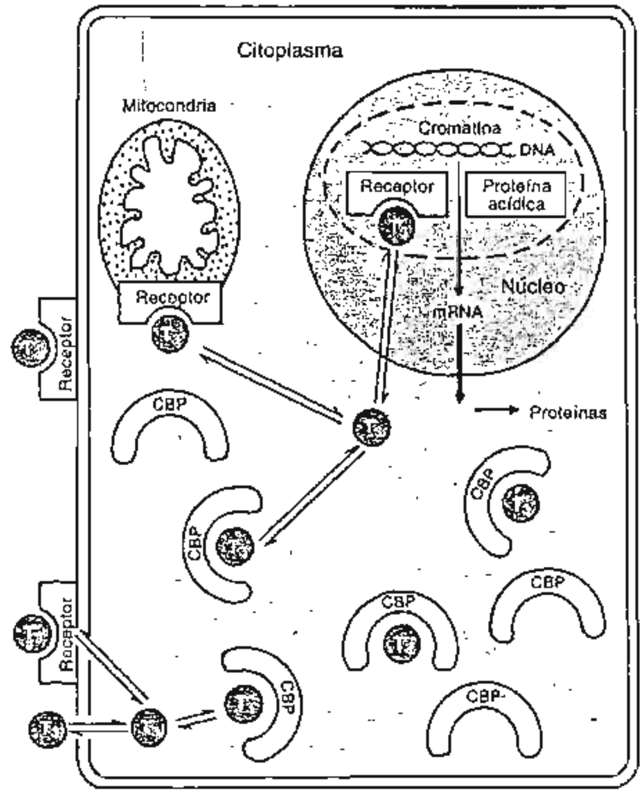


Fig. 50-17. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. (Basada en Sterling, 1979.)

La unión de la T_3 con receptores nucleares regula los procesos de crecimiento y desarrollo y las funciones conexas con el mantenimiento celular. Regularía la síntesis de RNA dependiente de DNA. El mRNA inducido dictaría la síntesis de proteínas específicas (*thyroid induced proteins*) que mediarían dichas acciones.

Es muy importante la acción sobre las mitocondrias, responsable de los efectos reversibles sobre el metabolismo energético. La T_3 y la T_4 producen hinchazón de las mitocondrias, activan sus enzimas oxidativas y aceleran el ciclo del ácido tricarboxílico. La activación del metabolismo energético produce aumento del consumo de oxígeno.

Una o más de las proteínas específicas estarían relacionadas con el transporte de Na^+ a través de la membrana celular. El aumento del transporte activo de Na^+ intensificaría la hidrólisis de ATP, con el consiguiente aumento de la fosforilación activa mitocondrial.

Otras o las mismas proteínas inducidas estarían relacionadas con acciones como la síntesis proteica, el catabolismo proteico, la síntesis de lípidos, la contracción muscular, entre otras.

Muchas de las acciones descritas en este capítulo se deben a mecanismos hepáticos, como las que se ejercen sobre la glucemia, la colesterolemia y el nivel de carotenos plasmáticos.

La interacción con catecolaminas y receptores β-adrenérgicos explicaría muchas de las acciones nerviosas y cardiovasculares del hipertiroidismo y del hipotiroidismo.

En resumen, habría una respuesta integrada por mecanismos múltiples antes que un mecanismo único.

EXPLORACION FUNCIONAL DE LA TIROIDES

Para investigar la función tiroidea en seres humanos y en animales de laboratorio pueden emplearse los siguientes tipos de pruebas: 1) el metabolismo basal; 2) la medición de hormonas tiroideas en el plasma o suero, y 3) estudios del metabolismo del yodo (pruebas *in vivo* por medio de yodo radiactivo). Para completar la exploración del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides se realiza la valoración de la tirotrofina hipofisaria en el suero o en el plasma y se llevan a cabo pruebas de estímulo y de inhibición.

Metabolismo basal. Mide el consumo global de oxígeno por el organismo durante un intervalo de tiempo, en condiciones basales de reposo y temperatura. Depende principalmente de la función tiroidea y se halla elevado en los hipertiroideos (superior a +20%, generalmente entre +40% y +60%) y disminuído en los hipotiroideos (menos de –20%, muchas veces de –40%). Esta prueba sería una medida de los efectos periféricos de las hormonas tiroideas (acción calorigénica). Sus resultados pueden alterarse por nerviosidad y otros factores.

Medición de hormonas tiroideas en plasma o suero. El nivel de las hormonas tiroideas (T_4, T_3) en el plasma o suero se determina por radioinmunoanálisis (RIA). Es muy importante la valoración de la fracción libre que se obtiene por diálisis (T_4 libre, T_3 libre). Los valores normales son los siguientes:

T_4 total	5,0 a 12,0 µg/dl
T_3 total	65 a 170 ng/dl
T_4 libre	0,8 a 1,8 ng/dl
T_3 libre	0,35 a 0,65 ng/dl

Valoración de la tirotrofina hipofisaria. Se realiza en el plasma o suero por radioinmunoanálisis. Sus valores normales en seres humanos son de 0 a 6,5 µUI/ml. Está normal o algo disminuida en los pacientes hipertiroideos. En cambio, se la encuentra muy aumentada en los pacientes con hipotiroidismo primario, de origen tiroideo (más de 10 y hasta 500 µUI/ml), y algo disminuida en aquellos con hipotiroidismo secundario, de origen hipofisario.

Yodo radiactivo. Los isótopos radiactivos del yodo son utilizados en investigación para estudiar problemas de bioquímica y de fisiología tiroidea y en clínica para el diagnóstico y tratamiento de afecciones tiroideas.

El número atómico del yodo es 53 y el yodo estable tiene un peso atómico de 127 (^{127}I). El isótopo radiactivo más utilizado en las pruebas funcionales de la tiroides y con fines terapéuticos es el ^{131}I (yodo 131), que tiene un período medio de desintegración (mal llamado vida media) de 8 días, es decir que al cabo de ese tiempo su actividad específica se reduce a la mitad. El ^{125}I (yodo 125), cuyo período medio es de 60 días, se emplea para radioinmunoanálisis y para las pruebas *in vitro* destinadas a evaluar la función tiroidea.

El ^{131}I emite radiaciones β y γ. Los rayos γ permiten medir la radiación proveniente de la tiroides mediante dispositivos colocados a cierta distancia de la glándula, pro-

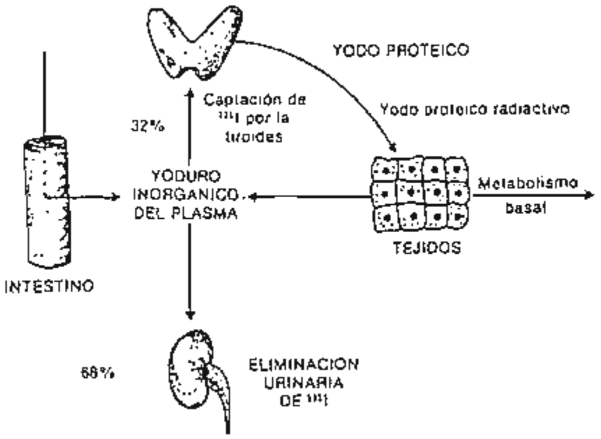

YODO PROTEICO
Captación de ^{131}I por la tiroides
32%
Yodo proteico radiactivo
YODURO INORGANICO DEL PLASMA
Metabolismo basal
TEJIDOS
INTESTINO
68%
ELIMINACION URINARIA DE ^{131}I

Fig. 50-18. Esquema de la distribución del ^{131}I en el organismo.

piedad que es útil para fines diagnósticos o de investigación. Los rayos β, por su parte, actúan en el lugar donde se encuentra la sustancia que los emite y ejercen allí su acción terapéutica destruyendo el tejido tiroideo.

Empleo del yodo radiactivo como rastreador. Los isótopos radiactivos del yodo gozan de las mismas propiedades químicas de éste y sufren en el organismo igual destino metabólico (fig. 50-18).

El yodo radiactivo se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal bajo la forma de yoduros, en menos de 3 horas (el 90% en la primera hora). De allí pasa al líquido extracelular, de donde es captado por la tiroides o eliminado con la orina.

El yodo radiactivo captado por la tiroides se utiliza para la síntesis de tiroxina y triyodotironina marcadas con el isótopo, que se segregan en la sangre. El yodo radiactivo unido a las proteínas plasmáticas (yodo proteico radiactivo) representa a la hormona tiroidea marcada circulante. En el transcurso del metabolismo de las hormonas tiroideas, el isótopo radiactivo queda en libertad y se incorpora de nuevo al reservorio de yoduro radiactivo del plasma y del líquido extracelular, de donde puede ser tomado nuevamente por la tiroides o excretado por el riñón (reciclaje del yodo radiactivo). Estas diferentes etapas del ciclo del isótopo radiactivo pueden apreciarse en la figura 50-18.

La dosis de yodo radiactivo que, sin afectar a la persona o al animal de experimentación en estudio, permite medir diferentes aspectos de la función tiroidea recibe el nombre de "dosis rastreadora" (en inglés, *tracer dose*). Para estudios en pacientes, la dosis rastreadora de ^{131}I oscila entre 1 y 50 μCi, según la técnica que haya de realizarse.

Hay una acentuada diferencia en la curva de acumulación de ^{131}I en el cuello de los sujetos normales con respecto a los hipertiroideos o a los hipotiroideos. En sujetos normales la tiroides capta del 30 al 50% de la dosis rastreadora, mientras que el 50 al 70% se excreta con la orina. La curva de captación por la tiroides tiene forma exponencial y alcanza una meseta aproximadamente a las 24 horas.

En los hipertiroideos el yodo es tomado más rápidamente y en mayor proporción por la tiroides, según una curva exponencial. La acumulación por la tiroides corresponde al 70 a 80% de la dosis, mientras que la excreción urinaria es del 10%.

En sujetos con hipotiroidismo sin bocio, el ascenso es más lento pero más continuado y demora 30 horas en llegar a la meseta. La cantidad máxima acumulada es menor que en los individuos normales (0 a 20%) y la excreción urinaria se encuentra aumentada. En los hipotiroideos con bocio, la captación de ^{131}I por la tiroides puede estar elevada, especialmente en varios tipos de bocio congénito. En estos últimos es frecuente que el pico máximo de captación ocurra en las primeras horas después de recibir la dosis rastreadora y que luego caiga rápidamente.

Pruebas funcionales con yodo radiactivo. El isótopo más usado es el ^{131}I, cuyo período medio de desintegración es de 8 días. En captaciones tiroideas y centellogramas se emplean isótopos con un corto período medio de desintegración, para reducir la radiación liberada en el organismo. Entre ellos se han utilizado el ^{132}I, el ^{123}I y otros elementos como el tecnecio (^{99m}Tc).

El resultado de todas las técnicas que emplean yodo radiactivo se modifica a consecuencia de la administración de yodo por cualquier vía, sea como medicamento o como medio de contraste para la radiografía. Desde un punto de vista práctico, estas pruebas carecen de valor si al paciente se le ha efectuado una colecistografía dentro del año anterior o si ha recibido tiocianatos, drogas del grupo del tiouracilo, solución de Lugol, yoduro de potasio, vitaminas o jarabes para la tos que contengan yodo, o embrocaciones yodadas dentro del mes o de los dos meses previos.

Las principales pruebas que se emplean para explorar la función tiroidea, y cuyos valores se presentan en la tabla 50-1, son las siguientes:

Tabla 50-1. Pruebas de exploración funcional de la tiroides con yodo radiactivo
(valores obtenidos en la ciudad de Buenos Aires)

Prueba	*Hipotiroideos*	*Eutiroideos* (sin bocio)	*Eutiroideos* (con bocio)	*Hipertiroideos*
Metabolismo basal	–40 a –10	–10 a +20	–10 a +20	+20 a +80
Yodo proteico sérico[1]	0,1 a 4,0 μg/dl	4,0 a 8,0 μg/dl	4,0 a 8,0 μg/dl	8,0 a 16,0 μg/dl
Captación tiroidea a las 3 horas[2]	0-20%	10-40%	10-60%	45-85%
Captación tiroidea a las 24 horas[3]	0-25%	25-60%	40-75%	60-90%
Relación de conversión[3]	0-30%	10-45%	15-55%	70-99%
Yodo proteico radiactivo[3]	0,02-0,20%/l plasma	0,03-0,10%/l plasma	0,02-0,15%/l plasma	0,20-2,00%/l plasma

[1] Datos de Enriori, C. L. Bol. Clin. Endocrinol. Metab. (Buenos Aires) 1:5, 1962.

[2] Datos de Soto y col. Rev. Argent. Endocrinol. Metab. 3:322, 1957.

[3] Datos de Houssay, A. y col. Rev. Argent. Endocrinol. Metab. 1:1, 1960.

a) *Captación tiroidea de yodo.* Mide la avidez de la glándula por el yodo, es decir, la capacidad de la glándula para fijar yodo y emplearlo en la elaboración de sus hormonas. Pueden hacerse una o varias mediciones; los tiempos de elección para las determinaciones corresponden a las horas 1, 4, 24 y 48 posteriores a la administración del rastreador y el resultado se expresa en porcentaje de la dosis administrada. En todas estas mediciones, la captación de yodo radiactivo se encuentra aumentada en los hipertiroideos y disminuida en los hipotiroideos.

Las captaciones tempranas (1 y 4 horas) son generalmente más adecuadas para el diagnóstico del hipertiroidismo, mientras que las tardías (24 y 48 horas) se prefieren para el diagnóstico de hipotiroidismo. Por tanto, para las determinaciones de rutina es conveniente efectuar una medición temprana y otra tardía (tabla 50-1).

b) *Relación de conversión.* Mide la proporción entre la radiactividad plasmática total y la ligada a proteínas, y se expresa por el porcentaje que corresponde a esta última con respecto a la primera. Es útil para el diagnóstico de hipertiroidismo.

c) *Yodo proteico radiactivo* (PB^{131}I). Indica el yodo radiactivo unido a las proteínas del plasma, es decir, el porcentaje de la dosis rastreadora que se halla en ellas. Su resultado depende tanto del nivel de hormona circulante como de la organificación de la dosis rastreadora por la tiroides. Es útil para el diagnóstico de hipertiroidismo.

d) *Prueba del tiocianato.* La administración de 1 g de tiocianato de potasio o de 100 g de perclorato (ya sea por vía oral o endovenosa), unas horas después de administrar una dosis rastreadora, elimina el yoduro radiactivo existente en la tiroides. Esta prueba relativamente simple indica la eficacia del proceso de organificación. Cuando éste es deficiente, la administración de tiocianato provoca la descarga de la mayor parte del yodo radiactivo contenido en la tiroides. Esto ocurre, por ejemplo, en el bocio congénito tipo 2.

Centellografía. El tejido tiroideo puede identificarse en cualquier parte del organismo por su capacidad de captar yodo radiactivo. De esta manera pueden diagnosticarse el bocio lingual, el bocio endotorácico y las metástasis del cáncer de tiroides. Dentro de la tiroides se pueden delimitar áreas de mayor o menor captación del isótopo, que generalmente coinciden con nódulos tiroideos delimitables por palpación (topografía nodular). Se denomina nódulos *calientes* a aquellos cuya captación es bastante mayor que la del resto del parénquima, es decir, que corresponden a tejido hiperfuncionante. Los nódulos *fríos*, en cambio, tienen menor captación del isótopo que el resto del parénquima y pueden hacer sospechar la presencia de un adenoma fetal o de un carcinoma (fig. 50-19).

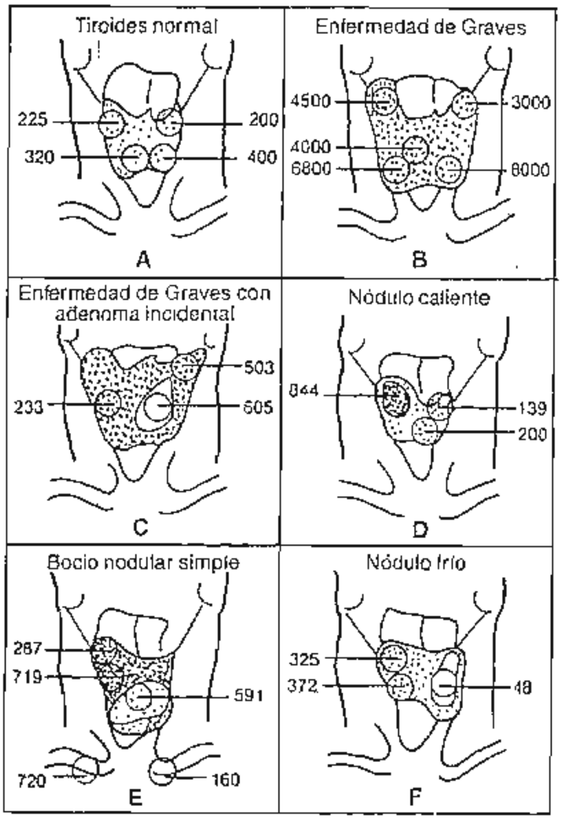


Fig. 50-19. Topografía nodular en diferentes procesos patológicos. (Esquema imitado de Means, J. H.: Lectures on the Thyroid. Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1954.)

El procedimiento más usado para apreciar la topografía tiroidea y las localizaciones extratiroideas del yodo radiactivo en seres humanos es la centellografía (fig. 50-20). Se emplean ^{131}I o ^{99m}Tc como rastreadores. El procedimiento se lleva a cabo con aparatos llamados rastreadores de centelleo (*scintiscanners*), en los cuales un dispositivo mecá-

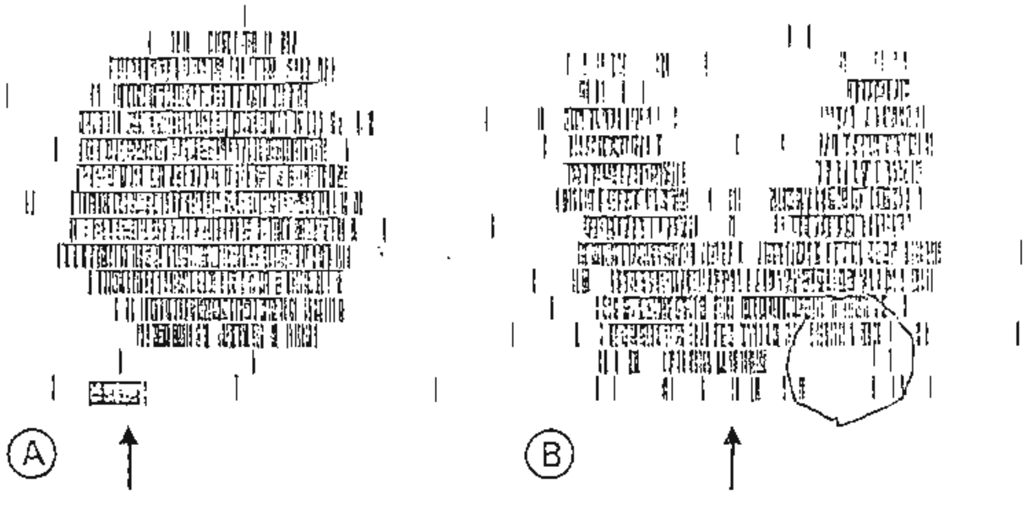


Fig. 50-20. *A.* Centellograma de un nódulo caliente de la tiroides, tratado con radioyodo *B.* Se observa la desaparición del nódulo en un nuevo centellograma 6 meses después del tratamiento.

Tabla 50-2. Resultados de la prueba de la TRH en los distintos tipos de hipotiroidismo

Tipo de hipotiroidismo	*Respuesta a la TRH*	
	T_3-T_4	*TSH*
Primario o tiroideo	No varía	Exagerada
Secundario o hipofisario	No varía	No varía
Terciario o hipotalámico	Aumento	Aumento demorado

nico automático pasea un contador de centelleo bien colimado por toda la superficie del cuello o del área por medir, a cierta distancia; al mismo tiempo se registra un gráfico, denominado centellograma, que correspondería a un mapa radiactivo de la región medida. Es posible tomar centellogramas de cualquier región del organismo o aun del cuerpo entero.

Pruebas de estímulo y de inhibición. Permiten explorar el sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides. Mencionaremos algunas.

a) *Prueba de la tirotrofina.* Se administra TSH (de 5 a 10 U/día durante 1 a 3 días) y se observa su efecto sobre la captación de ^{131}I por la tiroides o sobre la tiroxina sérica total (T_4 total). Los valores basales deben aumentar de manera significativa. Permite distinguir el hipotiroidismo primario (o tiroideo) del secundario (o hipofisario). No diferencia a este último del hipotiroidismo terciario (o hipotalámico). Los valores basales no aumentan en el hipotiroidismo primario, pero sí lo hacen en el secundario y en el terciario.

b) *Prueba de la triyodotironina* (Werner). Se emplea para diferenciar las captaciones tiroideas aumentadas. En una tiroides normal la administración de 120 µg de triyodotironina durante 8 días produce rápidamente una acentuada disminución de la captación de ^{131}I. También desciende la tiroxina sérica basal. Lo mismo se observa en el bocio endémico y en bocios no tóxicos.

En la enfermedad de Graves o bocio exoftálmico la captación tiroidea de ^{131}I no disminuye con la administración de triyodotironina o tiroxina, aun con dosis elevadas. Esta ausencia de respuesta persiste incluso después que el paciente hipertiroideo se ha normalizado merced a un tratamiento adecuado y puede demorar varios años en desaparecer.

c) *Prueba de la TRH.* Se efectúan determinaciones basales de tiroxina sérica total (T_4 total), triyodotironina sérica total (T_3 total) y tirotrofina sérica (TSH). Se administra una dosis única (200 µg) de TRH sintética y se mide la respuesta a diferentes intervalos de tiempo desde los 20 minutos hasta las 6 horas. En los sujetos normales el pico de TSH sérica ocurre a los 30 minutos, y los de T_4 y T_3 a las 5 horas. Esta prueba permite diferenciar los hipotiroidismos primarios, secundarios y terciarios (tabla 50-2).

TRASTORNOS DE LA FUNCION TIROIDEA EN EL SER HUMANO

Bocio esporádico y endémico. Se denomina bocio a todo agrandamiento de la tiroides apreciable por inspección y palpación. El bocio puede acompañarse de hipofunción, de hiperfunción o de función normal de la tiroides.

En animales de experimentación, las principales maneras de producir bocio son mediante dietas pobres en yodo o por la administración de bocígenos, entre ellos los tiouracilos, el metilmercaptoimidazol y los bocígenos naturales contenidos en los alimentos.

En la especie humana hay dos tipos principales de bocio: el bocio endémico, debido a la carencia de yodo, y el bocio esporádico, de etiología variada, que se encuentra en zonas no endémicas. Los principales factores etiológicos conocidos del bocio humano son la carencia de yodo, la ingestión de bocígenos y la existencia de bloqueos metabólicos en la formación y liberación de tiroxina.

Estas causas determinan una hipersecreción tirotrófica de la adenohipófisis, que inicialmente produce hiperplasia difusa, luego hiperplasia nodular y más tarde adenomas. Hay mayor frecuencia de carcinoma de tiroides en las áreas de bocio endémico.

Profilaxis de la endemia bociocretínica. El único método eficaz para la profilaxis del bocio endémico es el uso de sal yodada. Su empleo ha desterrado casi por completo el bocio y el cretinismo endémicos en hombres y animales en regiones extensas de todos los continentes; además hay una franca disminución de la idiocia y sordomudez endémicas, cuya incidencia está aumentada en las zonas de endemia bociocretínica.

El yodo se agrega a la sal de cocina y de mesa en forma de yoduros o de yodato de potasio (este último más estable), con el añadido de un estabilizador para evitar la pérdida de yodo. Las cantidades que se agregan de este elemento varían, aunque en general se aconseja usar proporciones entre 1:20.000 y 1:10.000. Se calcula un consumo de 10 g de sal por persona y por día. La necesidad diaria de yodo es de 100 a 200 µg para un hombre normal, cifra que conviene duplicar o triplicar en las zonas de bocio.

Como se mencionó anteriormente, la profilaxis del bocio endémico se realizó en Mendoza a partir de la promulgación de la ley 2.112 el 12 de marzo de 1953. Se administraba sal yodada agregando yodato a la sal de mesa de manera que la proporción de yodo fuese de 1:30.000. Cada habitante consume de 3 a 4 kg por año, y dado que lo hace el 90% de la población, desde entonces ha disminuido enormemente la endemia bociosa en la provincia y ha desaparecido la notable avidez por el yodo tan típica de los estudios realizados en 1950 (fig. 50-12).

Hipotiroidismo. Las manifestaciones del hipotiroidismo en los seres humanos dependen de la edad de comienzo de la insuficiencia tiroidea. Se distinguen tres cuadros clínicos principales: 1) el cretinismo, cuando el hipotiroidismo es congénito; 2) el hipotiroidismo infantojuvenil, si se inicia en la infancia o en la adolescencia, es decir, en la época de crecimiento, y 3) el mixedema del adulto, que comienza en la edad adulta.

Cretinismo. Se manifiesta por trastornos en el desarrollo del sistema nervioso, en el crecimiento y diferenciación del esqueleto y en las proporciones corporales, además de los restantes signos de hipotiroidismo. Hay un acentuado retraso mental, y puede existir bocio o atrofia tiroidea. La talla es subnormal, la osificación es lenta y las proporciones esqueléticas corresponden a las de un niño más pequeño. La cabeza es grande para el cuerpo y las piernas son cortas en relación con el tronco. La frente es breve, los labios son gruesos, la lengua es grande, el cuello es corto y el abdomen y el ombligo son prominentes. La facies es característica.

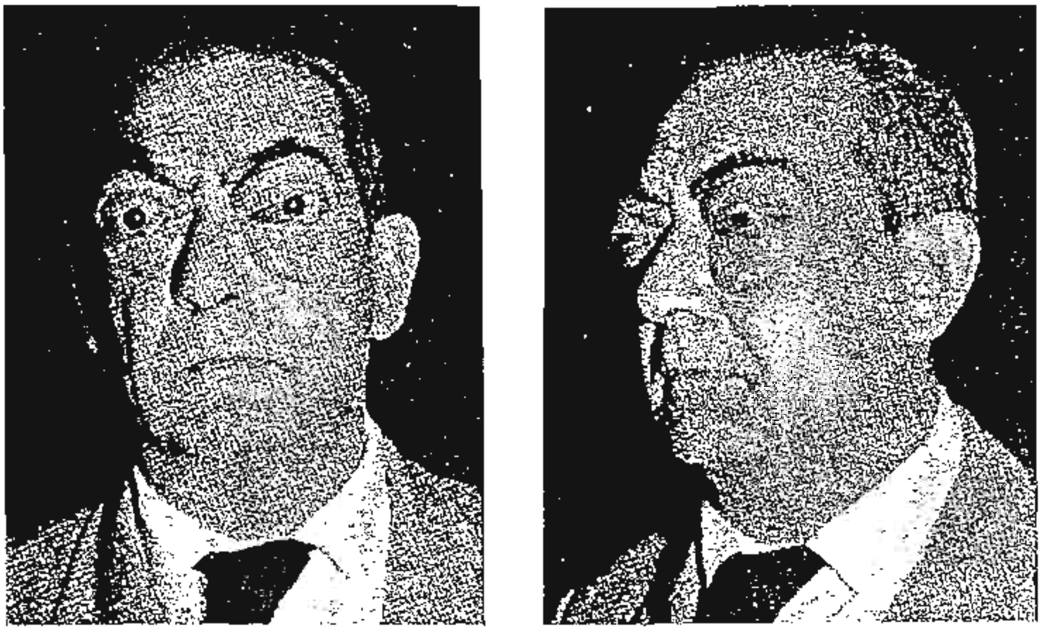


Fig. 50-21. Exoftalmía maligna. Nótese el acentuado edema de los párpados y de la conjuntiva y el gran exoftalmos. El hipertiroidismo era poco intenso.

Es frecuente en las zonas de bocio endémico (cretinismo endémico), donde se lo observa en hijos de madres bociosas, pero aparece además en regiones no bociosas (cretinismo esporádico). La causa de la alteración es una insuficiencia tiroidea precoz, que puede ser permanente o bien compensada por el desarrollo de un bocio, de manera que en las regiones endémicas los cretinos son muchas veces bociosos pero eutiroideos. En ellos el retraso mental es el síntoma más característico. La profilaxis yódica aplicada a las madres previene generalmente la aparición del cretinismo endémico.

El cretinismo esporádico puede deberse a una aplasia o hipoplasia congénita de la tiroides (cretinismo atiroidótico) o a bloqueos metabólicos de la síntesis de tiroxina (cretinismo con bocio).

Mixedema infantojuvenil. Cuando el hipotiroidismo aparece en la infancia, los trastornos del desarrollo nervioso y el retraso mental típicos del cretinismo no se presentan, pero existen alteraciones del crecimiento y del desarrollo, además de los signos propios del hipotiroidismo. Hay retraso en la talla, en la osificación y en la erupción dentaria; las proporciones esqueléticas son inmaduras, la cabeza es grande y las piernas son cortas con respecto al tronco. El tratamiento con hormonas tiroideas normaliza el crecimiento y el cuadro clínico.

Mixedema del adulto. Se lo denomina así por sus característicos signos cutáneos. Puede ser primario (mixedema tiroideo), secundario a una insuficiencia hipofisaria (mixedema hipofisario) o de origen hipotalámico (mixedema terciario o hipotalámico).

Los principales signos y síntomas del síndrome hipotiroideo son: a) intolerancia al frío, vigor y energía disminuidos, tendencia al aumento de peso; b) voz gruesa y áspera, con timbre característico, palabra lenta; c) facies típica, aspecto de hinchazón (especialmente alrededor de los ojos), palidez, color amarillento de la piel por la hipocarotinemia, mancha roja en la mejilla; d) piel fría y seca, con infiltración mixedematosa, pelo seco, frágil y quebradizo, pérdida de pelo; e) nivel emocional bajo y déficit de la memoria y de la la atención, aunque la inteligencia general se conserva; f) debilidad muscular, mioedema, calambres y parestesias, relajación muscular lenta en los reflejos propioceptivos; g) bradicardia y aumento del tiempo circulatorio, con corazón que puede parecer agrandado; h) constipación; i) anemia.

Todos los trastornos del síndrome hipotiroideo se corrigen si los pacientes reciben una terapéutica de sustitución adecuada, ya sea con extractos tiroideos o con tiroxina o triyodotironina.

Hipertiroidismo. El hipertiroidismo humano o tirotoxicosis se presenta en dos cuadros clínicos principales, llamados clásicamente bocio exoftálmico y adenoma tóxico. El *bocio exoftálmico* (denominado *enfermedad de Graves* por los ingleses y norteamericanos y *enfermedad de Basedow* en Europa continental) aparece habitualmente a consecuencia de trastornos emocionales y se presenta por lo general con un bocio difuso, trastornos oculares y una serie de signos causados por el exceso de hormonas tiroideas circulantes; estos últimos constituyen el denominado síndrome hipertiroideo. Intervienen en su producción trastornos de autoinmunidad.

El *adenoma tóxico* o *enfermedad de Plummer* se manifiesta por un bocio nodular, no se acompaña de signos oculares y presenta el síndrome hipertiroideo. Se trata de adenomas hiperfuncionantes, demostrables por centellografía, que han adquirido autonomía respecto del control hipofisario.

Los principales signos y síntomas del síndrome hipertiroideo son: a) adelgazamiento; b) piel caliente y húmeda; c) nerviosidad, excitación nerviosa, temblor; d) taquicardia y a veces palpitaciones; a menudo hay fibrilación auricular; e) atrofia y debilidad muscular, fatiga generalmente fácil; f) diarrea y diversos trastornos gastrointestinales.

Los signos oculares de la enfermedad de Graves son característicos; por lo general son poco acentuados y consisten en retracción de los párpados, aumento de la hendidura palpebral, asinergia oculopalpebral y mirada viva; hay proptosis que varía de muy ligera a intensa (exoftalmos benigno). A veces los signos son muy acentuados, con debilidad y paresia de los músculos extrínsecos, franca con-

51

Fisiología de la corteza suprarrenal

Alejandro F. De Nicola

www.el12cirujano.blogspot.com

Anatomía funcional. En 1929 ya existían evidencias de que las suprarrenales producían factores de importancia fundamental para mantener la vida, puesto que sus extractos prolongaban indefinidamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Addison. Los compuestos activos se identificaron como esteroides provenientes de la corteza suprarrenal, glándula de origen mesodérmico. Esta, por medio de sus hormonas, regula el metabolismo intermedio y el balance hidroelectrolítico. En el centro de la suprarrenal se encuentra la médula, un tejido que deriva del ectodermo y forma parte del sistema nervioso. En la médula se sintetizan catecolaminas y neuropéptidos, pero no esteroides. Morfológicamente, en la corteza suprarrenal se distinguen tres zonas. La zona glomerulosa o externa tiene células dispuestas en racimos, con contenido lipídico variable; es la zona donde se sintetiza la aldosterona, el principal mineralocorticoide (MC). La zona fascicular o media constituye la mayor parte de la corteza; sus células se ordenan en columnas y están llenas de glóbulos lipídicos (ésteres de colesterol) que les dan aspecto vacuolado; en ella se sintetiza el cortisol, que es el principal glucocorticoide (GC) del ser humano. En la zona reticular o interna las células se disponen irregularmente y son pobres en lípidos, y producen principalmente esteroides sexuales.

BIOSINTESIS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

Las hormonas corticales son derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno formado por tres anillos de 6 carbonos (llamados A, B y C) y uno de 5 carbonos (D). Excepto los estrógenos, los esteroides naturales poseen dos grupos metilo angulares en posiciones 10 y 13. De acuerdo con el número de carbonos de la molécula, se los clasifica en: a) C_{21}, derivados del pregnano, con una cadena lateral de dos carbonos en posición 17; comprenden a los glucocorticoides, los mineralocorticoides y la progesterona; b) C_{19}, derivados del androstano, sin cadena lateral en posición 17; entre éstos figuran los andrógenos y los 17-cetosteroides; y c) derivados del estrano, sin cadena lateral en posición 17 y sin metilo en el carbono 10; de él derivan los estrógenos, los cuales son esteroides fenólicos porque tienen un anillo A aromático (bencénico) (fig. 51-1).

Entre los principales esteroides secretados por la corteza suprarrenal se distinguen los GC, los MC (aunque existe considerable superposición en la actividad de estas hormonas) y los andrógenos. Los preponderantemente GC son el cortisol en el ser humano, los primates y otras especies animales (perro, gato, cobayo, etc.) y la corticosterona, secretada principalmente por los roedores. Del primero, el ser humano secreta entre 15 y 30 mg diarios. De los preponderantemente MC, el más activo es la aldosterona, de la cual el hombre secreta 0,07 a 0,2 mg en las 24 horas. También se secreta desoxicorticosterona (DOC), de acción similar a la de la aldosterona, pero veinte veces menos potente. De los andrógenos suprarrenales, el más importante es la dehidroepiandrosterona (DHEA), que como compuesto libre y como sulfato alcanza una tasa de secreción similar a la del cortisol. Es un andrógeno débil, pero tendría importancia como producto de la suprarrenal fetal y porque puede originar andrógenos activos. La corteza suprarrenal secreta pequeñas cantidades de progesterona (0,4-0,8 mg por día) y trazas de estrógenos.

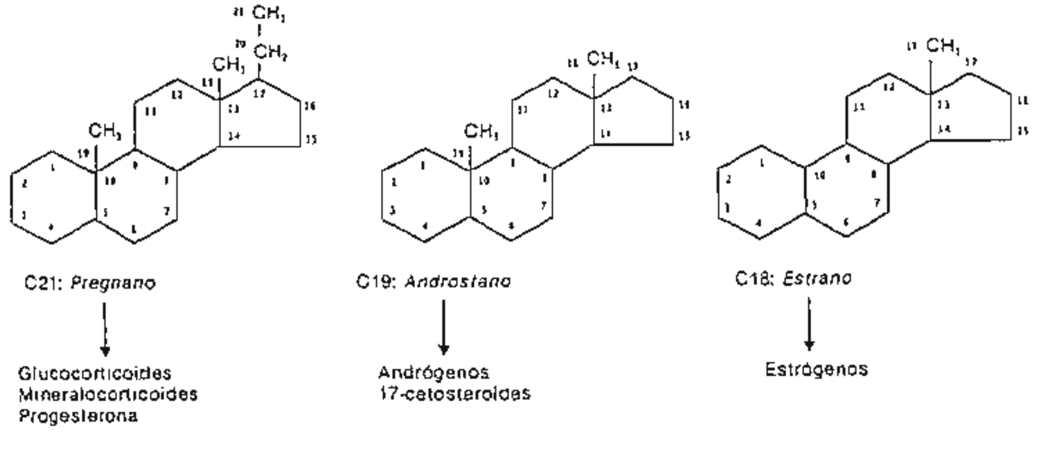


Fig. 51-1. Estructuras del pregnano, el androstano y el estrano.

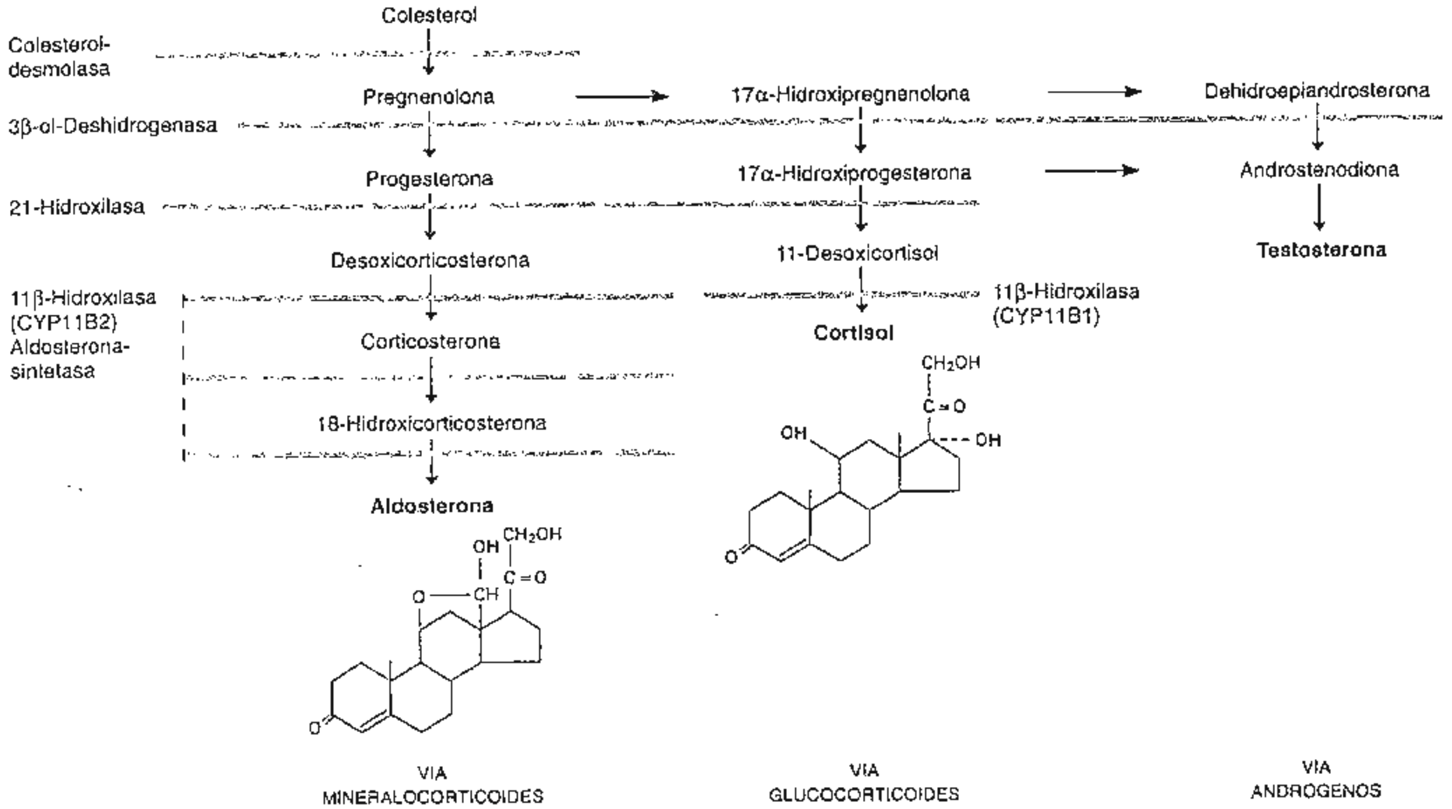

Colesterol
Colesterol-desmolasa
Pregnenolona
17α-Hidroxipregnenolona
Dehidroepiandrosterona
3β-ol-Deshidrogenasa
Progesterona
17α-Hidroxiprogesterona
Androstenodiona
21-Hidroxilasa
Desoxicorticosterona
11-Desoxicortisol
Testosterona
11β-Hidroxilasa (CYP11B2)
Aldosterona-sintetasa
11β-Hidroxilasa (CYP11B1)
Corticosterona
Cortisol
18-Hidroxicorticosterona
Aldosterona
CH₂OH
C=O
OH
O
CH
VIA MINERALOCORTICOIDES
VIA GLUCOCORTICOIDES
VIA ANDROGENOS

Fig. 51-2. Rutas biosintéticas de las hormonas de la corteza suprarrenal. Se esquematizan las vías de síntesis de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos a partir del colesterol. Se indican con *líneas grises* los pasos de la biosíntesis catalizados por las enzimas que originan los diversos metabolitos.

El compuesto madre de los esteroides es el colesterol, que puede sintetizarse *de novo* a partir del ácido acético o provenir de la captación de lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) que contienen colesterol. Las células suprarrenales poseen receptores de membrana para las lipoproteínas, las que son internalizadas y el colesterol liberado; éste es utilizado de inmediato para la biosíntesis o bien esterificado con ácidos grasos y depositado en forma de glóbulos lipídicos, pero puede hidrolizarse a colesterol libre por la acción de una esterasa.

El cortisol proviene del colesterol presente en la zona fascicular. Este proceso requiere cinco hidroxilaciones (fig. 51-2): el clivaje de la cadena lateral del colesterol para formar pregnenolona; la 17α-hidroxilación y la 3β-deshidrogenación para formar 17-hidroxiprogesterona, e hidroxilaciones sucesivas en las posiciones 21 y 11β. Una vía "17-desoxi" se encuentra también activa en la zona fascicular, en la cual la 17-hidroxilación no tiene lugar y el producto final es la corticosterona, el principal glucocorticoide de la rata.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ACTH	Adrenocorticotrofina
CRF	Factor liberador de corticotrofina; corticoliberina
o,p'-DDD	2,2-bis-(2-clorofenil-4-clorofenil)-1,1-dicloroetano
DOC	Desoxicorticosterona
GC	Glucocorticoides
GR	Receptor de glucocorticoides
I-κB	Proteína inhibidora del NF-κB
MC	Mineralocorticoides
MR	Receptor de mineralocorticoides
NF-κB	Factor de transcripción nuclear kappa B
STAR	Proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis

Los MC se forman a partir de la progesterona, la cual proviene de la pregnenolona (fig. 51-2). La DOC y la corticosterona pueden hidroxilarse en posición 18 para formar la 18-hidroxi-DOC y la 18-hidroxicorticosterona. La síntesis de la aldosterona proviene de la corticosterona por 18-hidroxilación seguida de deshidrogenación. En el organismo, la aldosterona se encuentra como un hemiacetal, ya que el aldehído en el carbono 18 no está libre.

Existen dos isoenzimas mitocondriales con actividad de 11β-hidroxilasa, responsables de la biosíntesis del cortisol y de la aldosterona, respectivamente. La nomenclatura de la primera es CYP11B1 e hidroxila al 11-desoxicortisol a cortisol. La segunda, o CYP11B2, se llama también "aldosterona-sintetasa" y, además de actuar como 11β-hidroxilasa, actúa como 18-hidroxilasa y luego como 18-oxidasa. Por ello, se considera que una vez que la 11-desoxicorticosterona se une a la CYP11B2, este esteroide sustrato queda ligado a la enzima que cataliza las tres conversiones sin que se liberen los intermediarios (es decir, 11-desoxicorticosterona → corticosterona → 18-hidroxicorticosterona → aldosterona) (fig. 51-2). Veremos más adelante la importancia de la CYP11B1 y la CYP11B2 en la patología suprarrenal.

Los andrógenos suprarrenales se forman por rotura de la cadena lateral de la 17α-hidroxipregnenolona y la 17α-hidroxiprogesterona, que da lugar a la dehidroepiandrosterona y la androstenodiona, respectivamente. Esta última puede convertirse en testosterona y 11β hidroxiandrostenodiona. La síntesis de estrógenos por la suprarrenal normal es muy limitada.

Inhibición de la esteroidogénesis suprarrenal. Existen drogas que inhiben la formación de corticoides, y algu-

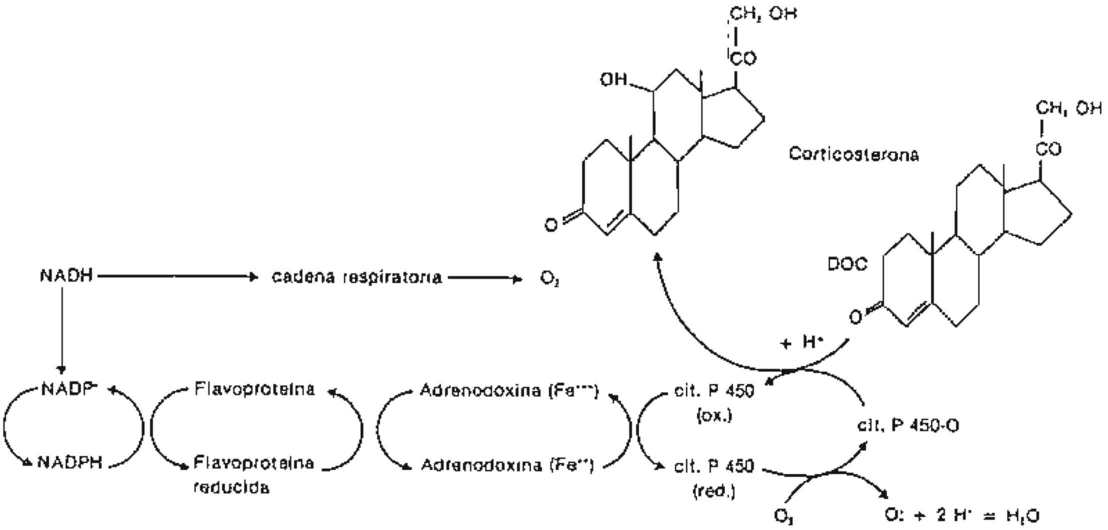


Fig. 51-3. Mecanismo de hidroxilación de los esteroides. El primer donante de hidrógenos y electrones es la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (*NADPH*). Por intermedio de una flavoproteína (FP) y de ferroproteína no hemática (adrenodoxina) se reduce el citocromo P_{450}. Este desdobla una molécula de oxígeno; con un átomo de oxígeno y dos protones se forma agua, mientras que el otro átomo y un protón del medio se introducen en una posición específica de la molécula del esteroide. En la figura se observa la 11β-hidroxilación de la desoxicorticosterona a corticosterona.

nas de ellas han sido utilizadas para producir adrenalectomías químicas. La anfenona y el *o,p'*-DDD son potentes inhibidores de la síntesis de cortisol, pero poseen toxicidad. Pese a ello, el *o,p'*-DDD se utiliza en casos de glándulas hiperfuncionantes, ya que provoca necrosis suprarrenal.

La metopirona es un inhibidor de la 11β-hidroxilasa que disminuye la formación de cortisol y ocasiona insuficiencia suprarrenal transitoria. Esto estimula la secreción de ACTH, por falta de freno, que eleva la producción del intermediario 11-desoxicortisol. Esta prueba se utiliza en clínica con el objeto de medir la reserva hipofisaria para liberar ACTH. Modernamente, la droga más empleada como inhibidor es el ketoconazol, un derivado imidazólico que bloquea el citocromo P_{450} correspondiente a las enzimas de la biosíntesis del cortisol. Es muy efectivo para el tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing.

Mecanismo de la hidroxilación de esteroides. Existe una cadena de transporte de hidrógeno y electrones, encargada de hidroxilar a los esteroides en posiciones específicas. El primer eslabón de esta cadena es el NADPH (fig. 51-3) que se origina en la mitocondria, principalmente a partir del NADH, por transhidrogenación, o bien en la reacción de la isocítrico-deshidrogenasa dependiente del NADP. El NADPH reduce a una flavoproteína, y ésta a su vez a una ferroproteína no hemática o adrenodoxina. El aceptor siguiente es el citocromo P_{450}, así denominado por la máxima absorción que presenta al ligar monóxido de carbono, y este citrocromo es el encargado de introducir el hidroxilo en el núcleo del esteroide. En la mitocondria, el sistema del P_{450} es el responsable de las hidroxilaciones en los carbonos 22, 20α, 18 y 11β, mientras que en el citoplasma extramitocondrial es responsable de la hidroxilación en posiciones 17α y 21.

Transporte, metabolismo y excreción de esteroides. El cortisol y la corticosterona circulan en el plasma unidos a una α_1-globulina llamada transcortina; en condiciones normales esta proteína liga el 77% de estas hormonas, mientras que la albúmina une el 15%, y el 8% restante viaja libre. Cuando los niveles de cortisol plasmático, que normalmente son de 10 a 20 pg/dl, superan los 30-40 pg/dl, el exceso es transportado por la albúmina. En cambio, la aldosterona, por su condición de hemiacetal, se une poco a la transcortina y se liga principalmente a la albúmina (45%), mientras que un 25% viaja libre.

La transcortina es producida en el hígado, proceso estimulado por los estrógenos. En el embarazo, los estrógenos aumentan los valores de cortisol ligado a la transcortina; sin embargo, no hay síntomas de hipercortisolismo puesto que la hormona activa es siempre la libre y no la ligada a proteínas. Las hormonas sintéticas (dexametasona, triamcinolona) no son ligadas por las proteínas plasmáticas y deben en parte su gran actividad al hecho de circular libres.

La vida media del cortisol en el plasma es de 90 minutos. En el hígado es inactivado, se reduce en el anillo A para formar dihidrocortisol (fig. 51-4), y luego el grupo cetona en posición 3 es convertido a un hidroxilo; el compuesto resultante es el tetrahidrocortisol, que se conjuga con ácido glucurónico. El glucurónido de tetrahidrocortisol circula en el plasma sin unirse a proteínas y, dada su solubilidad en agua, se excreta con la orina. El mismo proceso de degradación se cumple respecto a la aldosterona, la cual se excreta como glucurónido de tetrahidroaldosterona. La excreción urinaria de tetrahidroglucurónidos es de 5-8 mg en el varón y de 3 mg en la mujer; en cambio, la cantidad de cortisol libre excretada es de sólo 30 µg diarios. Una pequeña fracción del cortisol, no mayor del 10%, se excreta como 17-cetosteroides. En un adulto con ingestión salina normal se excretan de 30 a 60 µg diarios de los derivados conjugados de la aldosterona (tetrahidroaldosterona).

Los 17-cetosteroides (compuestos de 19 carbonos con un grupo cetona en posición 17) urinarios tienen doble origen: 70% provienen de la suprarrenal y 30% del testículo. La excreción diaria de 17-cetosteroides es de 10 mg en la mujer y de 15 mg en el varón. Los 17-cetosteroides de origen suprarrenal provienen principalmente de la dehidroepiandrosterona, que se convierte en el hígado en androsterona y etiocolanolona; los dos últimos y la dehidroepiandrosterona se excretan conjugados principalmente con sulfato, pero también con ácido glucurónico. Un 10% del cortisol metabolizado en el hígado lo hace a 17-cetosteroides,

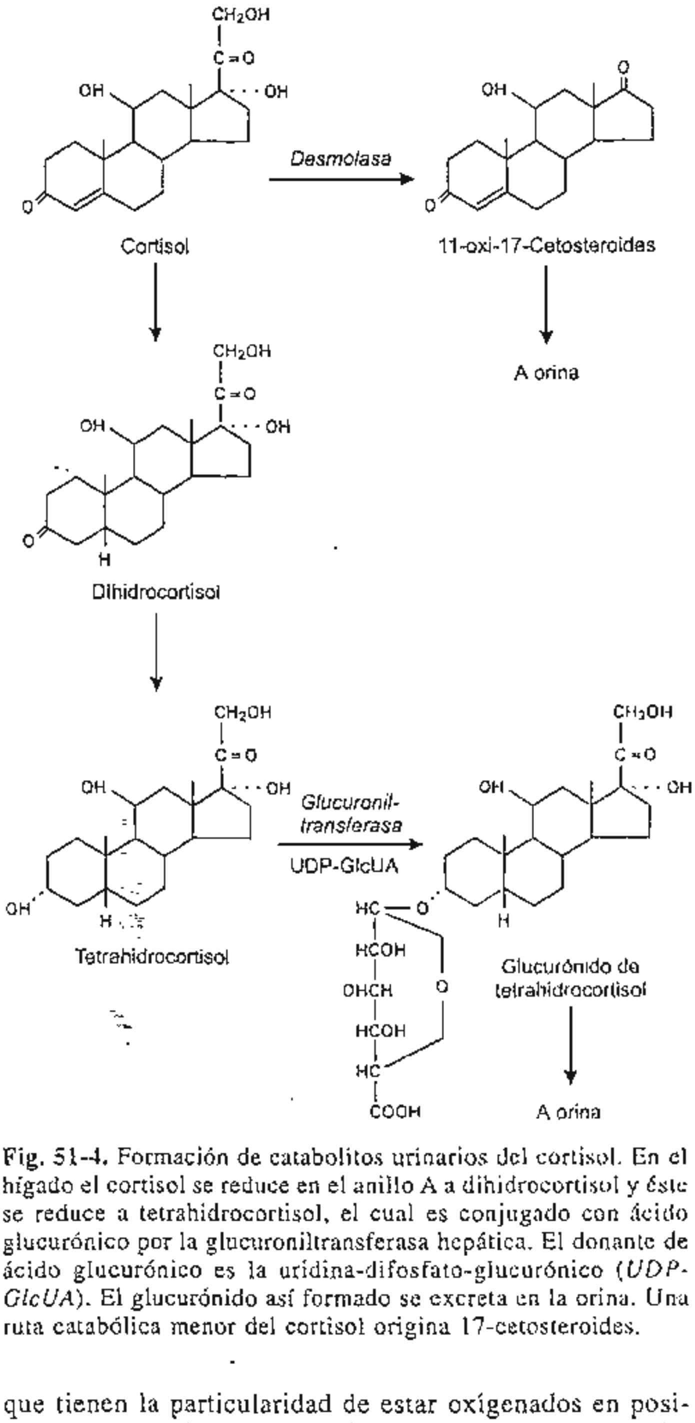


Fig. 51-4. Formación de catabolitos urinarios del cortisol. En el hígado el cortisol se reduce en el anillo A a dihidrocortisol y éste se reduce a tetrahidrocortisol, el cual es conjugado con ácido glucurónico por la glucuroniltransferasa hepática. El donante de ácido glucurónico es la uridina-difosfato-glucurónico (*UDP-GlcUA*). El glucurónido así formado se excreta en la orina. Una ruta catabólica menor del cortisol origina 17-cetosteroides.

que tienen la particularidad de estar oxigenados en posición 11 (11-oxi-17-cetosteroides), ya que provienen del cortisol, que es un esteroide 11-hidroxilado.

REGULACION DE LA FUNCION SUPRARRENAL

La ACTH regula la función y el metabolismo de la glándula suprarrenal. En el animal hipofisoprivo, empero, hay disminución pero no supresión total de la función suprarrenal, ya que la extirpación de la suprarrenal atrófica acarrea insuficiencia completa, con los graves síntomas habituales. Esto indica que la suprarrenal posee cierto grado, muy limitado, de autonomía. En la rata, la hipofisectomía provoca la atrofia de las zonas fascicular y reticular, mientras que la zona glomerulosa, que es regulada principalmente por la angiotensina II y por cationes, se ve menos afectada.

La ACTH está constituida por 39 aminoácidos, y se sintetiza a partir de una prohormona llamada *proopiomelanocortina*, que por roturas proteolíticas da origen a la ACTH y moléculas hermanas, tales como el péptido opioide β-endorfina y las hormonas melanocitoestimulantes como productos terminales (véase fig. 48-10). La ACTH y la β-endorfina comparten los gránulos secretorios contenidos en las células de la hipófisis anterior denominadas "adrenocorticotropas".

Regulación de la corteza suprarrenal. Se halla gobernada por la hipófisis y por el sistema nervioso central (fig. 51-5). En el hipotálamo, en su núcleo paraventricular, se secretan dos factores liberadores: el *factor liberador de corticotrofina* o CRF (*corticotropin releasing factor*) y la vasopresina. Ambos se cosintetizan en la porción del núcleo paraventricular llamada "parvocelular" porque contiene células pequeñas, en contraposición con la porción magnocelular de células grandes que sintetizan vasopresina únicamente. La vasopresina del núcleo magnocelular no actúa como secretagogo de ACTH sino como hormona antidiurética liberada por el lóbulo posterior de la hipófisis. Tanto el CRF como la vasopresina llegan a la adenohipófisis a través de los vasos porta hipotalamohipofisarios (véase cap. 48). El CRF es un péptido de 41 aminoácidos, que libera simultáneamente ACTH y β-endorfina de la hipófisis, y estimula su síntesis a partir de la proopiomelanocortina, mientras que la vasopresina es un octapéptido. El CRF y la vasopresina son estimulados por el estrés y por factores que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como agentes químicos (toxinas bacterianas, metabolitos), factores nerviosos (traumatismos, reflejos), condiciones ambientales (calor, frío, sonido, luz), fenómenos psicológicos (miedo, dolor, ansiedad, frustración, fatiga), hemorragia, anoxia, hipoglucemia, etc. Estos estímulos inducen cambios en neurotransmisores (serotonina, acetilcolina, catecolami-

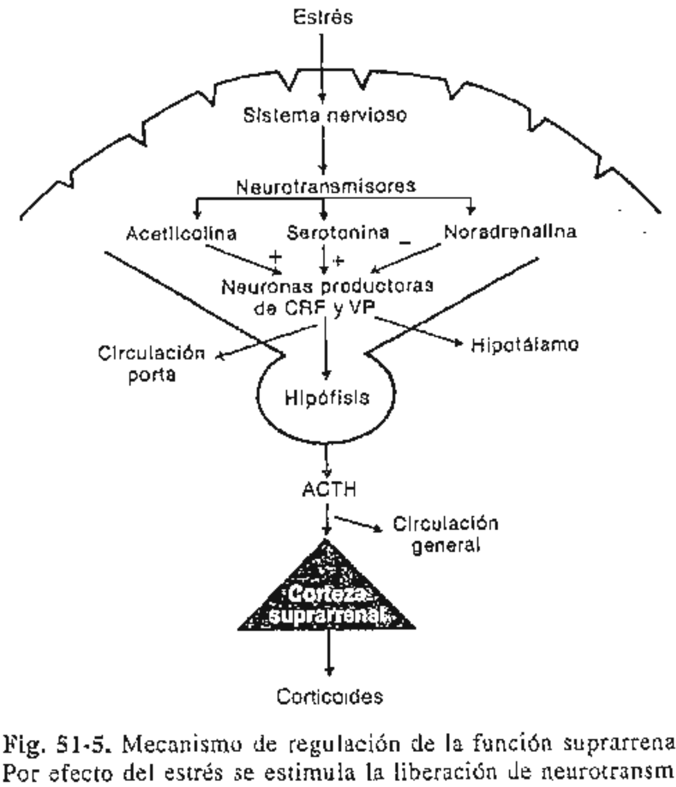


Fig. 51-5. Mecanismo de regulación de la función suprarrenal. Por efecto del estrés se estimula la liberación de neurotransmisores que actúan sobre el núcleo paraventricular del hipotálamo. Este núcleo produce los secretagogos de ACTH: *CRF* (factor liberador de corticotrofina) y *VP* (vasopresina). Ambos son liberados al sistema porta hipotalamohipofisario y llegan a la hipófisis anterior, donde estimulan la secreción de ACTH a partir de las células corticotropas. La ACTH estimula la secreción de cortisol y la función suprarrenal.

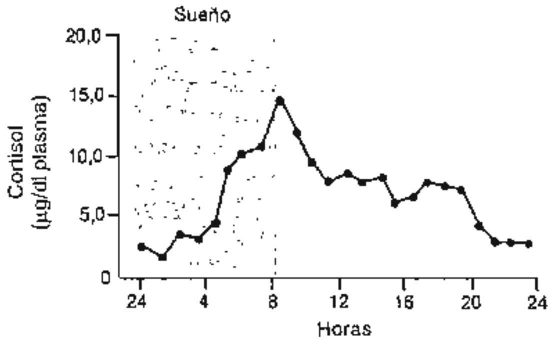


Fig. 51-6. Ritmo de la concentración del cortisol durante las 24 horas. Los mayores valores se observan al final del período de sueño/momento del despertar, y los menores, durante el día y al comienzo del sueño (ritmo circadiano).

nas), los que a su vez estimulan a las neuronas hipotalámicas productoras de factores liberadores. Los estímulos mencionados activan el eje sistema nervioso-hipófisis-suprarrenal (fig. 51-5), con el consiguiente aumento de la ACTH, la cual, al actuar sobre la corteza, aumenta la secreción de corticoides.

Los niveles de CRF del hipotálamo no son constantes sino que presentan variaciones diarias, que a su vez producen variaciones paralelas en los niveles de la ACTH plasmática, los cuales preceden a cambios diurnos de los corticoides circulantes. En sujetos normales, el cortisol plasmático presenta un *ritmo circadiano* (fig. 51-6): se observa un nivel máximo antes de despertarse a la mañana (5-8 horas); luego los valores decaen hacia la noche, para alcanzar cifras inferiores a los 5 pg/dl a las 22-24 horas. Recientemente se ha comprobado que los ascensos o descensos no son continuos, sino que el cortisol presenta breves pulsos secretorios de 20 a 100 minutos de duración; estos picos están precedidos por pulsos secretorios de ACTH, por lo cual se ha denominado a este mecanismo "secreción episódica".

Regulación de la secreción de ACTH por los glucocorticoides. Las secreciones de ACTH, CRF y vasopresina se hallan reguladas también por la concentración de cortisol en sangre. De la misma manera que la hipofisectomía causa atrofia e hipofunción adrenales, la administración de corticosteroides también provoca atrofia e hipofunción al inhibir la secreción de ACTH. Los sitios anatómicos sobre los cuales actúan los corticosteroides para suprimir la liberación de ACTH son varios. Por una parte, existen sitios receptores de reconocimiento del cortisol en el hipocampo y en el hipotálamo. Actuando sobre estas regiones, los corticoides disminuyen directa o indirectamente la formación del CRF y de la vasopresina hipotalámicos.

También se ha comprobado que los corticoides ejercen un efecto inhibitorio directo sobre la hipófisis. Existen evidencias de que hay un tercer tipo de inhibición, esta vez local, ya que cuando la corticosterona es secretada en exceso se inhibe la respuesta de la suprarrenal a la ACTH en la rata. Los tres mecanismos de retroinhibición se detallan en la figura 51-7.

A su vez, temporalmente se distinguen tres tipos de retroinhibición. En el mecanismo rápido, los glucocorticoides inhiben solamente la secreción de ACTH y este efecto dura menos de 10 minutos; se trata posiblemente de un efecto no genómico por acción de los corticoides sobre la membrana. En la forma intermedia, se inhibe la secreción de ACTH por un mecanismo que requiere la síntesis de proteínas, y se extiende entre 1 y 8 horas. En la forma lenta, los glucocorticoides actúan sobre receptores intracelulares; por este mecanismo, llamado "genómico", los GC inhiben la síntesis de proopiomelanocortina actuando a nivel hipofisario, y de CRF y vasopresina actuando a nivel hipotalámico. Este efecto se logra al cabo de muchas horas (> 8 horas), y cuando se prolonga lleva a atrofia suprarrenal por supresión crónica de la ACTH.

Mecanismo de acción de la ACTH. La acción de la ACTH sobre la corteza suprarrenal produce rápidos aumentos de la síntesis y secreción de esteroides: los niveles plasmáticos de corticoides se elevan pocos minutos después del estrés o de la administración de ACTH. La ACTH aumenta el RNA, el DNA y la síntesis proteica en la suprarrenal y, al actuar crónicamente, produce hipertrofia e hiperplasia suprarrenales. En cambio, la deficiencia de ACTH acarrea una menor esteroidogénesis, y se acompaña de atrofia glandular y disminución del contenido de proteínas y ácidos nucleicos. Para estimular la síntesis de esteroides, la ACTH se une a receptores de membrana de alta afinidad, que activan a la adenilato-ciclasa y la producción de AMP cíclico, el cual a su vez activa a la proteína-cinasa A (PKA) (fig. 51-8). La PKA activada, por un lado, estimula la enzima colesterol-éster-hidrolasa, que hidroliza colesterol esterificado a libre, y disminuye la colesterol-éster-sintetasa. El colesterol libre es apto para ingresar en la mitocondria, y es conducido a este organoide por la proteína transportadora de colesterol. La PKA también activa por un proceso *de novo* la síntesis de una proteína que transporta colesterol desde la membrana mitocondrial externa a la interna. Esta proteína, llamada STAR (*steroidogenic acute regulatory*

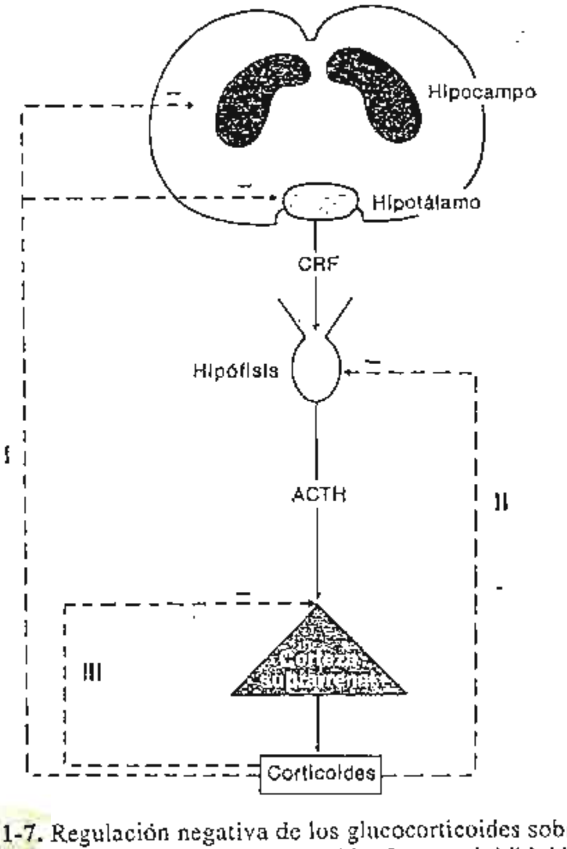


Fig. 51-7. Regulación negativa de los glucocorticoides sobre los mecanismos que estimulan su secreción. La retroinhibición del cortisol tiene lugar sobre el sistema nervioso central (*mecanismo I:* hipotálamo e hipocampo), la hipófisis anterior (*mecanismo II*), o bien se ejerce localmente sobre la misma suprarrenal, impidiendo la acción de la ACTH (*mecanismo III*).

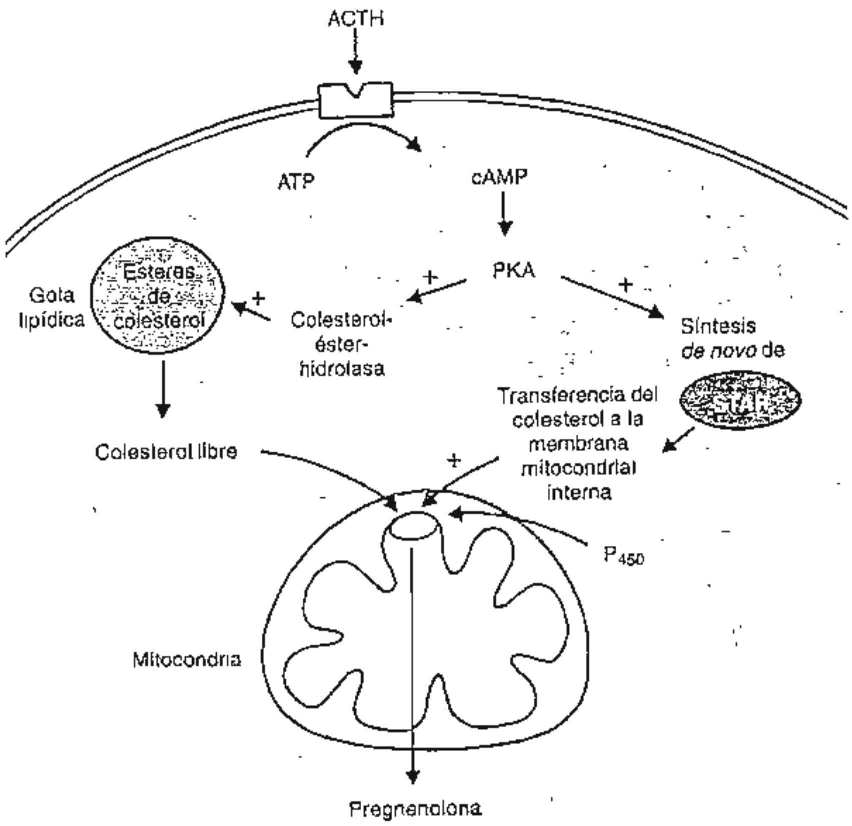


Fig. 51-8. Regulación de la corteza suprarrenal por la ACTH. Esta se une a su receptor de la membrana plasmática, el cual está acoplado a proteína G y cuya activación conduce a la estimulación de la adenilato-ciclasa, con mayor producción de AMP cíclico (*cAMP*). Este último activa a la proteína-cinasa A (*PKA*), la cual estimula la colesterol-éster-hidrolasa, que hidroliza el colesterol esterificado presente en los depósitos y genera colesterol libre apto para su transporte mitocondrial. Asimismo, la PKA activa la síntesis *de novo* de la proteína *STAR* (*steroidogenic acute regulatory protein*), que transporta colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna, lo que induce su interacción con las enzimas esteroidogénicas que lo convierten en pregnenolona. (Esquema modificado de Stocco y Clarck, Endocr. Reviews, 1996.)

protein), inducida por la ACTH, posee una vida media muy corta y es la responsable de permitir el contacto del colesterol con las enzimas del citocromo P_{450}, que cortan su cadena lateral, y con la 3β-deshidrogenasa, que convierte a la pregnenolona en progesterona. La ACTH también estimula la captación suprarrenal de las lipoproteínas plasmáticas, que son fuente primordial del colesterol empleado para la esteroidogénesis.

Regulación de la secreción de mineralocorticoides. Los MC producidos por la suprarrenal pueden analizarse en relación con el sitio anatómico donde se sintetizan y secretan, lo cual se halla vinculado con su regulación. La aldosterona, que se produce exclusivamente en la zona glomerulosa, es estimulada por la ACTH en forma aguda y pasajera, ya que la administración crónica de ACTH inhibe la síntesis y secreción de aldosterona. Existen otros mecanismos que estimulan la secreción de aldosterona. Por ejemplo, el exceso de sodio en la dieta atrofia la zona glomerulosa; en cambio, la disminución del sodio estimula la secreción de aldosterona, efecto que también puede observarse si se aumenta el potasio.

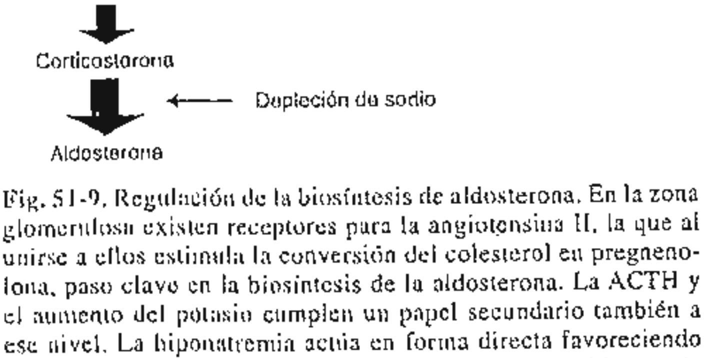


Fig. 51-9. Regulación de la biosíntesis de aldosterona. En la zona glomerulosa existen receptores para la angiotensina II, la que al unirse a ellos estimula la conversión del colesterol en pregnenolona, paso clave en la biosíntesis de la aldosterona. La ACTH y el aumento del potasio cumplen un papel secundario también a ese nivel. La hiponatremia actúa en forma directa favoreciendo la conversión de la corticosterona en aldosterona, o bien actúa estimulando la producción de angiotensina II.

El riñón cumple un papel fundamental a través de las células yuxtaglomerulares que elaboran renina (véase cap. 38). Esta enzima convierte al angiotensinógeno, producido en el hígado, en angiotensina I, que es un decapéptido, el cual, a su vez, es transformado en angiotensina II, un octapéptido activo en la estimulación de la producción de aldosterona. La figura 51-9 muestra que el incremento del potasio, la ACTH y la angiotensina II estimulan la síntesis de aldosterona, actuando sobre la conversión de colesterol en pregnenolona en la zona glomerulosa. Las alteraciones del balance de sodio actuarían en parte a través del simpático, activando la producción de renina (y, de esta manera, favoreciendo la síntesis de angiotensina II), pero también estimulando directamente los últimos pasos de la ruta biosintética de la aldosterona. Las modificaciones circulatorias que incrementan la secreción de aldosterona (hemorragia, constricción de la vena cava inferior, cambios vasculares de la hipertensión maligna, insuficiencia cardíaca, etc.) activarían el sistema renina-angiotensina.

Es de considerable importancia la acción del sistema nervioso simpático como mediador de ciertos factores en la regulación de la secreción de renina. Los cambios posturales (de la posición horizontal a la vertical), la depleción de sodio, las hemorragias, etc., que acarrean disminución del volumen plasmático, se acompañan de hiperactividad simpática con liberación de catecolaminas. Estas últimas producen constricción de la arteriola renal aferente, lo cual lleva a aumentos de la secreción de renina, responsables a su vez de aumentos en la producción de aldosterona.

MECANISMOS DE ACCION DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

⑦

Los corticosteroides con actividad GC o MC transmiten información molecular a las células del organismo. La regulación de la función celular se ejerce por mecanismos genómicos o no genómicos. En el primer caso, los corticosteroides se unen a receptores intracelulares que actúan como factores activadores o inhibidores de la transcripción genética. Los receptores poseen alta afinidad, especificidad para el tipo de hormona y baja capacidad (alta saturabilidad). Dos tipos de receptores unen a las hormonas suprarrenales:

a) Receptores de tipo I o de mineralocorticoides (MR). El MR tiene una distribución limitada a ciertos tejidos con epitelios, tales como el riñón, el colon y las glándulas sudoríparas, y al cerebro, donde se localiza en alta concentración en el hipocampo. Su afinidad es muy alta; liga preferentemente aldosterona, aunque también puede ligar GC.

b) Receptores tipo II o de glucocorticoides (GR). El GR tiene menor afinidad y liga principalmente GC, ya que la afinidad por la aldosterona es mínima. Se distribuye ampliamente en el organismo, dado que los GC son hormonas sistémicas.

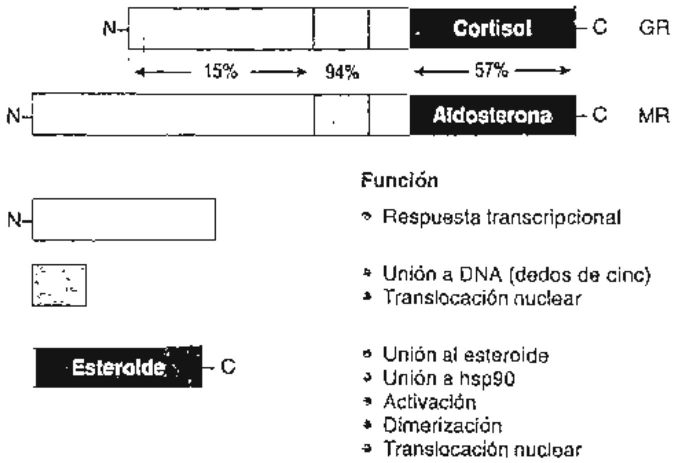


Fig. 51-10. Estructura de los receptores para glucocorticoides (*GR*) y mineralocorticoides (*MR*). Se observan los dominios de unión al ligando, cercanos al carboxilo terminal (existe un 57% de homología en la secuencia aminoacídica entre GR y MR), el dominio de unión al DNA (*grisado*, 94% de homología) y el extremo hipervariable cercano al amino terminal (15% de homología). En la parte inferior de la figura se detallan las funciones de los distintos dominios.

El receptor de hormonas suprarrenales es una proteína compuesta por tres dominios (fig. 51-10). El dominio de unión al ligando está cercano al extremo –COOH terminal; el dominio intermedio contiene dos estructuras denominadas "dedos de cinc" con predominio de aminoácidos básicos y que contienen cada una cuatro cisteínas enfrentadas que quelan una molécula de cinc. Este dominio une el receptor al DNA, por unión electrostática entre las cargas positivas de sus aminoácidos con los fosfatos cargados negativamente del DNA. El dominio cercano al $-NH_2$ terminal es el más disímil entre el MR y el GR, y posiblemente confiere especificidad de función. Es muy importante que exista especificidad de unión de los receptores con sus ligandos, ya que de lo contrario los MR estarían ocupados por GC, que circulan en mucho mayor cantidad que la aldosterona. La especificidad se debe a dos factores. Por un lado, el MR puede ligar tanto MC como GC, pero los últimos se disocian mucho más rápidamente del MR que los MC, lo cual asegura la unión más permanente de éstos al receptor. Segundo, en ciertos tejidos que expresan MR como el riñón, la unión preferencial de la aldosterona se debe también a la actividad de la enzima 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa que inactiva el cortisol a cortisona que no se une a MR. La aldosterona no es atacada por esta enzima ya que su grupo 11β-hidroxilo no es libre sino que forma parte de un hemiacetal. Por consiguiente, en células que expresan MR, la especificidad es mediada por la enzima, lo que evita la unión innecesaria del cortisol al MR.

Los GR y MR pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares y se podrían definir como proteínas ligadoras de DNA (fig. 51-11). El complejo formado entre el receptor y la hormona sufre dos cambios: "activación", que im-

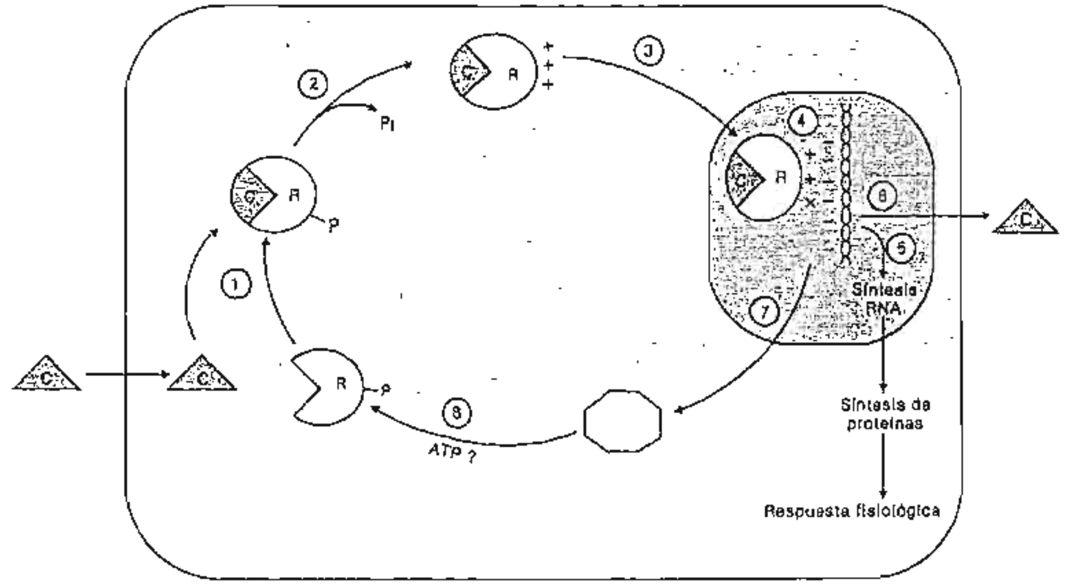


Fig. 51-11. Mecanismo de acción de los esteroides. El esteroide (*C*) atraviesa la membrana plasmática y se une al receptor (*paso 1*). El receptor unido a la hormona se activa y cambia su carga a positiva (*paso 2*) y transloca al núcleo (*paso 3*). En el núcleo el complejo hormona-receptor se une a elementos del DNA que responden a la hormona (*paso 4*) activando o inhibiendo la transcripción (*paso 6*). Terminada su acción, la hormona se libera (*paso 5*) y el receptor es reciclado al citoplasma (*paso 7*) y, por un proceso que requiere energía, se convierte en la forma adecuada para ligar nueva hormona (*paso 8*).

plica un cambio de carga del receptor de negativo o neutro a positivo, y "translocación", que consiste en el viaje del complejo desde el citoplasma al núcleo, donde interactúa con las cargas negativas del DNA. Terminada su acción en el núcleo, el receptor vuelve al citoplasma por un proceso de reciclado, y allí se reconvierte en una forma apta para unir otra molécula corticoide, por un proceso que requiere probablemente energía en forma de ATP. Se ha visto que los receptores de esteroides son moléculas fosforiladas, y que la fosforilación es un requisito para la activación. La desfosforilación del receptor implica la pérdida de su función, es decir, no puede unir a la hormona. El sitio del DNA donde se une el complejo hormona-receptor se llama "elemento de respuesta a la hormona", y es una secuencia de 15 bases compuesta por dos elementos repetidos de seis nucleótidos cada uno con tres nucleótidos intercalados.

Formación de dímeros. En general, los GR y MR se unen como homodímeros (GR/GR o MR/MR) en la región promotora de genes, a fin de estimular o inhibir la transcripción genética. Recientemente se demostró que el GR y el MR pueden heterodimerizarse (GR/MR), con propiedades que difieren de las de los homodímeros respectivos.

Para complicar este escenario, se ha descrito recientemente una variante de GR llamada GR-β. Este receptor se diferencia del receptor clásico, que ahora se denomina α. El GR-β no une hormona, y por ende por sí mismo no activa ni reprime la transcripción genética. Pero el GR-β puede heterodimerizarse con el GR-α. El heterodímero GR-α/GR-β es inactivo, por lo cual se considera que el GR-β ejerce un papel negativo sobre la función GC. Este mecanismo podría explicar algunos casos de resistencia a los GC, como por ejemplo en enfermos asmáticos que no responden a éstos. Por tanto, la formación de heterodímeros GR-α/GR-β permitiría explicar a nivel molecular las diferencias en la sensibilidad a los GC que presentan ciertos pacientes.

Acciones no genómicas de los corticosteroides. En contraste con los mecanismos genómicos, los no genómicos son rápidos ya que implican algún tipo de interacción con la membrana. Varias interacciones son posibles. Por ejemplo, existen sitios de unión para corticoides en el receptor de GABA-benzodiazepinas, al que pueden estimular o inhibir según las circunstancias. Segundo, se han descrito en el cerebro de anfibios receptores de membrana para GC, los cuales están acoplados a proteínas G. Tercero, ciertos efectos de los corticoides sobre membranas se catalogan como no genómicos, tales como la inhibición rápida de la secreción de ACTH o ciertos cambios en la permeabilidad iónica. Cuarto, los GC pueden actuar como antioxidantes y prevenir así la peroxidación de los lípidos de membrana. Esto ocurre en dosis muy grandes, debido a que los corticoides se intercalan entre los fosfolípidos de la membrana. Por este mecanismo se explican ciertos efectos benéficos de los GC en la lesión del sistema nervioso, en la cual está aumentada la peroxidación lipídica. El tratamiento precoz con GC de enfermos con lesión de la médula espinal, por ejemplo, previene la generación de lípidos peróxidos y posibilita una mejor recuperación de los pacientes.

ACCIONES FISIOLOGICAS DE LAS HORMONAS SUPRARRENALES

Los glucocorticoides poseen efectos inhibitorios en muchos tejidos, tales como el linfoide, el músculo, el hueso y el tejido conectivo (acciones catabólicas), mientras que son estimulatorios en el hígado y el riñón (acciones anabólicas). A su vez, poseen distintas funciones en el sistema nervioso central. Estos efectos se resumen en la figura 51-12.

Metabolismo de los glúcidos. La adrenalectomía produce disminución del glucógeno hepático, sin afectar el glucógeno muscular. En cambio, la administración de GC aumenta la glucemia y más tardíamente el glucógeno hepático. La acción en el hígado es anabólica, ya que estimula la síntesis de RNA y de proteínas.

El incremento del glucógeno hepático se debe a una mayor gluconeogénesis, ya que los GC inducen a las enzimas fosfoenolpiruvato-carboxicinasa y fructosa-1,6-bisfosfatasa. Al aumentar el catabolismo proteico en el músculo, tejido linfoide, etc., se elevan los aminoácidos circulantes y su atrapamiento hepático. La gluconeogénesis a partir de aminoácidos se intensifica por el cortisol; esta hormona activa la síntesis de transaminasas, enzimas que convierten a los aminoácidos en α-cetoácidos, los cuales son precursores de carbohidratos. Finalmente, se deposita glucógeno por estimulación de la glucógeno-sintasa. La estimulación de la glucosa-6-fosfatasa por los GC provoca la liberación hepática de glucosa a la sangre.

Los GC también intervienen en la regulación de la glucemia interfiriendo la captación periférica de la glucosa por los tejidos muscular, adiposo, cutáneo, linfoide, etc. La

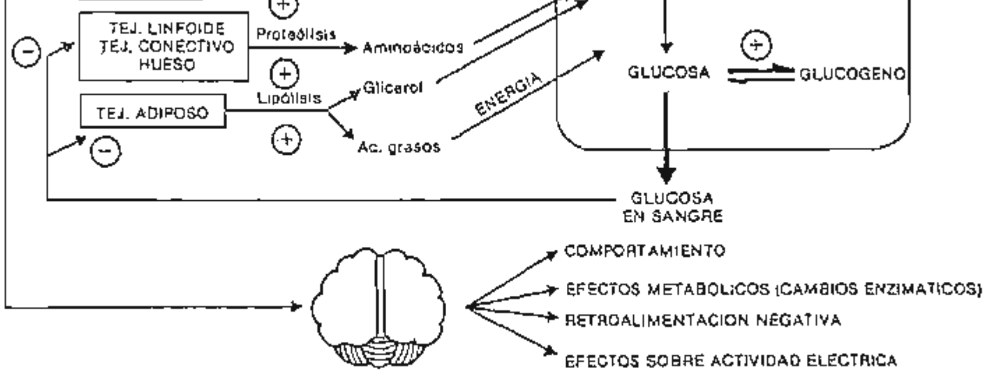


Fig. 51-12. Efectos anabólicos, catabólicos y nerviosos de los glucocorticoides. Los símbolos ⊕ y ⊖ indican estimulación e inhibición, respectivamente.

curva de tolerancia a la glucosa se altera, y se produce una "diabetes esteroidea" que cursa con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y glucosuria; esta última se debe no solamente a la hiperglucemia sino también al aumento de la filtración glomerular renal producido por los GC. La resistencia insulínica se explica porque los GC naturales y sintéticos disminuyen los receptores de insulina e impiden así la acción biológica de esta hormona. Todos estos efectos explican la aparición de hiperglucemia como complicación de la terapia con corticoides, además de la diabetes del síndrome de Cushing.

Metabolismo de los lípidos. El cortisol es una hormona lipolítica, con liberación de glicerol (un precursor gluconeogenético en el hígado) y ácidos grasos. El efecto GC es diferente del de otras hormonas lipolíticas como las catecolaminas, el glucagón, la ACTH, la tirotrofina, etc. Estas últimas activan directamente a la adenilato-ciclasa, que forma AMP cíclico (cAMP) a partir de ATP; el cAMP activa a la lipasa hormonosensible, que hidroliza los triglicéridos de depósito y aumenta la liberación de ácidos grasos a la sangre. En cambio, el efecto de los corticoides es genómico, de allí que sean lipolíticos más lentos en comparación con las hormonas mencionadas. Además, el cortisol inhibe la lipogénesis al disminuir la entrada de glucosa en los adipocitos por su acción antiinsulínica. La glucosa, por su metabolización a α-glicerofosfato, es necesaria para la síntesis de triglicéridos, forma de depósito de los lípidos.

Clínicamente, el tratamiento prolongado con cortisol conduce a hiperlipemia e hipercolesterolemia. En el hipercortisolismo se advierte una redistribución centrípeta de la grasa corporal, como se observa en el síndrome de Cushing. La paradoja del depósito graso en presencia de lipólisis se explica por el aumento del apetito producido por el cortisol, además de la lipogénesis aumentada por el hiperinsulinismo que se observa en estos enfermos.

Metabolismo proteico. En dosis altas, el cortisol promueve el catabolismo proteico en ciertos órganos (músculo, hueso, tejido linfático), con desaminación de los aminoácidos constitutivos de las proteínas y aumento de su transformación en hidratos de carbono. En el caso del músculo, esto se debe a la proteólisis intracelular; la proteasa involucrada, cuya actividad aumenta por acción de los GC, se localiza en la fracción miofibrilar. Los GC inhiben la incorporación de aminoácidos a las proteínas del músculo esquelético, es decir, tienen un efecto "antianabólico" sobre la síntesis proteica. Estas acciones, obtenidas con dosis grandes de cortisol, se traducen en balance nitrogenado negativo, debilidad muscular y pérdida de la matriz proteica del hueso. La pérdida de sustancia muscular aumenta la creatinuria. En el síndrome de Cushing, el exceso de GC conduce a una verdadera miopatía. Contrariamente a lo que ocurre en el músculo, en el hígado los GC estimulan la síntesis de proteínas.

Efectos hematológicos. El cortisol estimula la eritropoyesis y se observa policitemia en el síndrome de Cushing. Aumentan los leucocitos polimorfonucleares, por mayor liberación desde la médula ósea, incremento de la vida media de estos leucocitos y disminución de su movimiento extravascular. También aumentan las plaquetas, con disminución del tiempo de coagulación. En cambio, disminuye la cantidad de eosinófilos, basófilos y linfocitos circulantes. Se produce una atrofia del tejido linfoide, que se observa en el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Por estas acciones, los GC se emplean para el tratamiento de tumores del tejido linfoide, como linfomas y leucemias linfoblásticas. El efecto sobre el tejido linfoide se debe a la lisis de los linfocitos; los GC impiden la entrada de glucosa en éstos y reducen las linfocinas, que son proteínas que comunican a estas células entre sí y que promueven su activación y crecimiento. Además estimulan la apoptosis (muerte celular programada) por activación de una nucleasa de linfocitos que degrada el DNA.

Acciones antiinflamatoria y antialérgica. El cortisol disminuye las respuestas celulares y vasculares de los procesos inflamatorios —hiperemia, exudación, dolor e infiltración leucocitaria—. En los focos infecciosos, las toxinas bacterianas liberan las enzimas proteolíticas e hidrolíticas de los lisosomas con el consiguiente daño de los tejidos vecinos al proceso inflamatorio; esta acción es bloqueada por los GC, que estabilizan las membranas de los lisosomas. La formación del tejido de granulación es disminuida por el cortisol, que retrasa el desarrollo de fibroblastos, del tejido fibroso y la cicatrización de heridas. Este efecto se produce por inhibición de la producción de los componentes de la sustancia intercelular: mucopolisacáridos, sulfato de condroitina y ácido hialurónico. Aunque la disminución de los procesos inflamatorios y de sus secuelas es beneficiosa en ciertas enfermedades (oculares, nasales, artritis reumatoidea, lupus eritematoso, enfermedades de la piel), el tratamiento continuo produce diseminación bacteriana al atenuar las barreras inflamatorias, lo cual es peligroso en casos de tuberculosis.

Los GC también inhiben la formación de anticuerpos por su efecto antilinfocítico, debido a la reducción de las linfocinas. La síntesis de histamina en las células cebadas (mastocitos) es interferida por el cortisol, aunque éste no antagoniza la acción de la histamina una vez que es liberada a la circulación. Los GC son de valor terapéutico en el shock anafiláctico, en procesos alérgicos y en el asma bronquial. Su acción antiinflamatoria se debe a la inhibición de un factor llamado NF-κB (*nuclear transcription factor kappa B*). Este se halla normalmente en forma inactiva en el citoplasma de las células que intervienen en los procesos inmunes (fig. 51-13). La falta de actividad del NF-κB se debe a que forma un complejo con una proteína denominada I- κB (*inhibidor del factor de transcripción nuclear kappa B*) que lo mantiene inactivo. Cuando se desprende la I-κB, el NF-κB se dirige al núcleo, donde estimula la transcripción de genes que codifican interleucinas y otros factores que intervienen en la inflamación. Por unión de los GC a los GR, se forman heterodímeros con el NF-κB. Los heterodímeros son inactivos, aunque también los GC inducen la síntesis del I-κB, que estabiliza al NF-κB en el citoplasma.

Efectos sobre el sistema nervioso central. Los GC y MC atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica y se unen a los receptores GR y MR. Los GR se expresan tanto en neuronas como en células de la glía, y están ampliamente distribuidos. Los GR median efectos de retroalimentación negativa de los GC, que frenan la secreción de ACTH actuando a nivel del hipocampo, el núcleo paraventricular del hipotálamo y la hipófisis. Además, los GC actúan modulando el comportamiento, el reconocimiento de estímulos sensoriales y la actividad eléctrica de las neuronas. Esto significa que el cortisol es importante para la normalidad de las funciones psíquicas y nerviosas. La concentración de algunos neurotransmisores se altera por efecto de los GC; éstos activan la enzima productora de catecol-

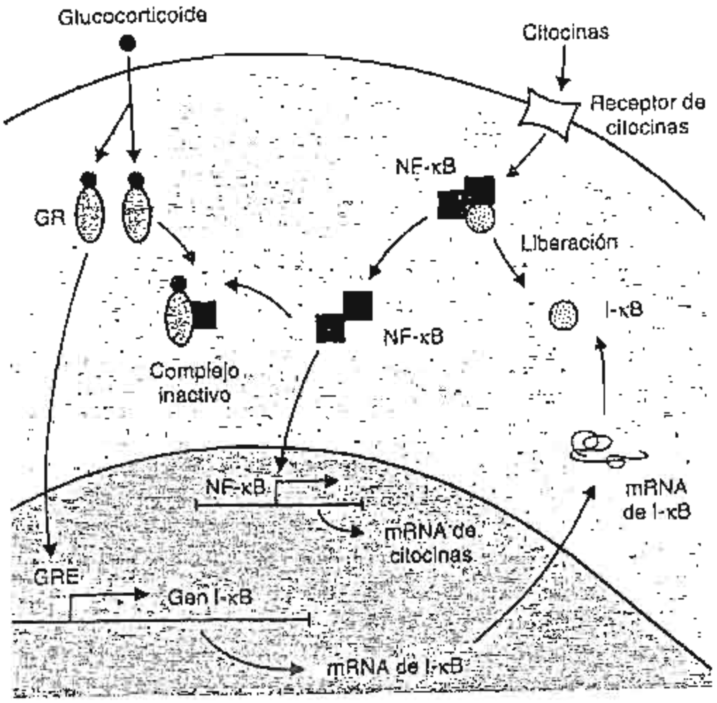


Fig. 51-13. Mecanismo propuesto para explicar la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides (GC) a través de la inhibición del factor NF-κB. El NF-κB es activado por varios factores, entre los que se incluyen los receptores de citocinas inflamatorias. Luego de desprenderse del inhibidor I-κB, el NF-κB se transloca al núcleo, donde estimula la transcripción de genes de citocinas y otras moléculas relacionadas con la inflamación. Los GC reprimen este proceso actuando a dos niveles: en el citoplasma el GR se une al NF-κB y lo mantiene inactivo. En el núcleo, el GR estimula la síntesis de I-κB, factor inhibitorio que mantiene al NF-κB inactivo a nivel citoplasmático. (Modificada de van den Burg y col. Trends Endocrinol. Metab., 1997.)

aminas —tirosina-hidroxilasa— en el *locus coeruleus*, la actividad del sistema serotoninérgico y el receptor NMDA del glutamato. El sistema nervioso central requiere un nivel óptimo de cortisol, ya que tanto en la insuficiencia como en la hiperfunción suprarrenal se comprueban trastornos psiquiátricos. En el síndrome de Cushing se observa euforia, mientras que en la insuficiencia suprarrenal son comunes el insomnio, la incapacidad para concentrarse y el desasosiego. Los GC poseen asimismo efectos tróficos y beneficiosos en casos de lesión neuronal, razón por la cual se los emplea en el tratamiento de las contusiones de la médula espinal.

En cuanto a los MC, sus MR se localizan principalmente en el hipocampo y en la amígdala, en los que estimulan la neurotransmisión y el pasaje de iones. Se modifican así los electrólitos y el agua cerebral y se controla el apetito específico por el sodio que se desarrolla en animales sin suprarrenales o en pacientes con enfermedad de Addison; la ingesta exagerada de sal se revierte por el tratamiento con dosis fisiológicas de MC. En cambio el exceso de MC estimula la ingesta de sal y, administrados intracerebralmente, producen hipertensión arterial.

Efectos sobre el aparato digestivo. Los GC estimulan la secreción de HCl y de pepsina por el estómago. En el hombre, la resistencia de la mucosa gástrica a la acción irritante de sus propias secreciones es disminuida por el cortisol y existe tendencia al desarrollo de úlcera. Este último es un efecto indeseable muy frecuente en pacientes bajo tratamiento crónico con GC.

Metabolismo óseo. Los GC poseen efectos sobre el metabolismo mineral. El exceso de GC se asocia con osteoporosis por varios mecanismos: su efecto catabólico disminuye la síntesis de la matriz proteica y el depósito de calcio, eleva la calciuria y se reduce la absorción intestinal de calcio. A nivel óseo, los GC aumentan los receptores del derivado 1,25-$(OH)_2$-D_3, y estimulan la secreción de parathormona, lo que conduce a aumento de la resorción ósea. Como resultado de la terapéutica con GC en los niños, las epífisis aparecen adelgazadas, se dificultan la condrogénesis y la osteogénesis y hay retardo del crecimiento, que es una complicación indeseable del tratamiento crónico de niños por trasplante renal o reumatismos.

Acción sobre el aparato circulatorio. Los GC aumentan la función del miocardio y el tono vascular periférico. Permiten asimismo la acción vasoconstrictora de la noradrenalina, ya que aumentan los receptores β-adrenérgicos. Tanto los GC como los MC poseen receptores en la pared arterial. En el caso de los MC, esto conduce a un incremento de la contractilidad de los músculos arteriales y arteriolares, así como del flujo de agua y sodio, que eleva el tono y la respuesta a los agentes vasoconstrictores humorales y neurogénicos.

En la insuficiencia suprarrenal se observa hipotensión arterial. El cortisol eleva la presión arterial en estas condiciones por su acción permisiva sobre la noradrenalina, pero además actúa por retención hídrica y de sodio. Varios esteroides, como la aldosterona, la corticosterona y el cortisol, tienen propiedades cardiotónicas, lo cual explicaría el mejoramiento de la función miocárdica en los casos de enfermedad de Addison con terapia sustitutiva. En pacientes con shock, y cuya tensión arterial no se restablece por el tratamiento con noradrenalina, el cuadro puede mejorarse con el agregado concomitante de cortisol. En la hiperfunción suprarrenal, o luego del tratamiento crónico con corticoides, aparece hipertensión arterial. Esta se debe al aumento del sistema renina-angiotensina al elevar el angiotensinógeno, sustrato de la renina.

Glucocorticoides y desarrollo pulmonar fetal. La maduración del pulmón fetal necesita de la presencia de GC, que regulan en dicho órgano la síntesis de fosfatidilcolina. Este agente reduce la tensión superficial y previene el colapso de los alvéolos pulmonares. La maduración del pulmón fetal ocurre tardíamente, y en los prematuros pueden sobrevenir insuficiencias respiratorias, denominadas "síndrome de dificultad respiratoria". Esto se puede prevenir administrando en forma preventiva GC a la madre.

Función renal. En la insuficiencia suprarrenal existen tres anormalidades: a) caen el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal; b) hay una acentuada incapacidad para excretar agua durante una sobrecarga acuosa, y c) existe aumento de la pérdida urinaria de sodio y cloro, con retención de potasio. La administración de GC corrige los dos primeros defectos al incrementar la filtración glomerular y disminuir la capacidad de reabsorción de agua en el túbulo contorneado distal, lo cual provoca diuresis. Esta acción de los GC se explica por la presencia de receptores renales tipo GR-α.

Los MC, en cambio, actúan a nivel del túbulo contorneado distal promoviendo la reabsorción de sodio y cloro y la excreción de potasio. En esta acción, la aldosterona es veinte veces más potente que la desoxicorticosterona; los efectos de la aldosterona se ejercen no solamente en el riñón, sino también en las glándulas salivales y sudoríparas,

Tabla 51-1. Resumen de los efectos fisiológicos de los glucocorticoides

Acciones estimulantes

1. Depósito de glucógeno hepático
2. Gluconeogénesis a partir de los aminoácidos en el hígado
3. Captación hepática de los aminoácidos circulantes
4. Transaminasas hepáticas
5. Síntesis proteica en el hígado
6. Lipólisis en el tejido adiposo
7. Formación de cuerpos cetónicos
8. Filtración glomerular
9. Eritropoyesis y leucopoyesis
10. Secreción de HCl y pepsina por el estómago
11. Acción vasoconstrictora de la noradrenalina
12. Elevación de la presión arterial
13. Propiedades cardiotónicas
14. Resistencia al estrés

Acciones inhibitorias

1. Captación de glucosa por las células (con la consiguiente hiperglucemia)
2. Metabolismo proteico en músculo, hueso y tejido linfático
3. Lipogénesis en tejido adiposo
4. Reabsorción tubular renal de agua
5. Eosinófilos, basófilos y linfocitos circulantes
6. Crecimiento del tejido linfático normal (timo, ganglios, bazo) y patológico (linfomas)
7. Síntesis de matriz ósea (con osteoporosis)
8. Respuesta inmunitaria (con la consiguiente disminución de anticuerpos)
9. Respuesta antiinflamatoria y antialérgica
10. Síntesis y secreción de CRF y de la ACTH hipofisaria

en la mucosa intestinal y en el intercambio entre los líquidos intracelulares y extracelulares. La aldosterona posee MR específicos en el túbulo distal. De acuerdo con una teoría, la aldosterona induce la síntesis de la bomba de sodio que elimina potasio a la orina y retiene sodio. Otra teoría, llamada de la activación de la permeasa, explica la acción de la aldosterona por un aumento de la permeabilidad de las células renales al sodio, ya que se induciría una proteína del canal de este ion (fig. 51-14). El efecto MC de la aldosterona se debe a su alta afinidad por los MR y a su baja afinidad por las proteínas plasmáticas, y se sabe que la hormona activa es la que circula libre y no la ligada a proteínas. El cortisol también tiene una débil acción MC por unión a los MR, pero la administración de grandes cantidades puede originar edema e hipertensión arterial.

La tabla 51-1 resume los efectos fisiológicos de los GC descritos anteriormente.

POTENCIA GLUCOCORTICOIDE Y MINERALOCORTICOIDE RELATIVA DE HORMONAS NATURALES Y SINTETICAS

Dado el empleo farmacológico de las hormonas corticosteroides en las enfermedades inflamatorias y alérgicas, y debido a los efectos colaterales indeseables, es de suma importancia el conocimiento de la potencia relativa de los compuestos naturales y de los sintetizados industrialmente para su empleo clínico. En la tabla 51-2 se comparan la actividad GC relativa respecto al cortisol tomado como unidad y la actividad MC relativa respecto a la desoxicorticosterona tomada como unidad. Entre los GC, la dexametasona (9α-fluoro-16α-metilprednisolona) y la betametasona (9α-fluoro-16β-metilprednisolona) son treinta veces más potentes que el cortisol, mientras que la triamcinolona (9α-fluoro-16α-hidroxiprednisolona) es menos potente y similar a la metilprednisolona (derivado del cortisol, con un metilo en el carbono 6 y doble ligadura en el carbono 1) y a la prednisona (derivado de la cortisona con doble ligadura adicional en el carbono 1). Las dos últimas son frecuentemente empleadas para tratamientos crónicos. Entre los MC, la aldosterona es al menos veinte veces más potente que la desoxicorticosterona. El 9α-fluorocortisol es un potente MC de síntesis, superior a la desoxicorticosterona, útil para tratar la insuficiencia suprarrenal.

Tabla 51-2. Potencia relativa de hormonas naturales y sintéticas con actividad glucocorticoide o mineralocorticoide

Compuesto	*Actividad antiinflamatoria*	*Actividad mineralocorticoide*
Dexametasona	30,0	0
Betametasona	30,0	0
Triamcinolona	5,0	0
Metilprednisolona	6,0	0,02
Prednisona	4,0	0,04
Cortisol	1,0	0,03
9α-Fluorocortisol	10,0	4,2
Desoxicorticosterona	0	1,0
Aldosterona	0,1	20

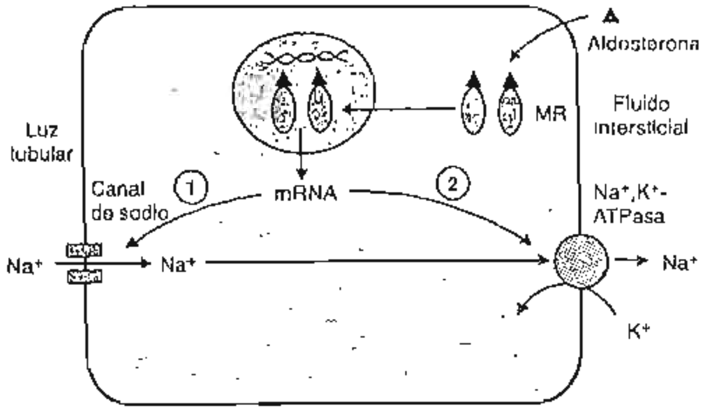


Fig. 51-14. Mecanismos de acción de la aldosterona en el riñón. Los receptores para mineralocorticoides existentes en el túbulo distal unen aldosterona y, actuando en forma genómica, promueven la síntesis de proteínas que expresan la acción fisiológica de la hormona: retención de sodio y excreción urinaria de potasio. La teoría de la permeasa (*1*) sostiene que las proteínas sintetizadas son parte de los canales de sodio que reabsorben el ion. La teoría de la ATPasa sostiene que la síntesis de esta enzima aumenta por acción de la aldosterona (*2*). La mayor actividad de la ATPasa produce reabsorción de sodio al fluido intersticial y excreción de potasio a la luz tubular.

La gran actividad de los GC sintéticos se debe a tres propiedades: a) no se ligan a las proteínas plasmáticas; b) su afinidad por los GR es mayor que la de las hormonas naturales, y c) su vida media en sangre es más prolongada (90 minutos para el cortisol, 200 minutos para la dexametasona y la prednisolona).

TRASTORNOS DE LA FUNCION SUPRARRENAL

Hiperfunción suprarrenal. La hiperfunción suprarrenal se presenta con síntomas y signos diferentes conforme al tipo de hormona cuya secreción se encuentra aumentada. Se puede dividir en tres grandes categorías: 1) signos y síntomas asociados con anormalidades sexuales, debidos a hiperplasia suprarrenal congénita; 2) signos y síntomas asociados con anormalidades metabólicas: *síndrome de Cushing*, y 3) signos y síntomas asociados con anormalidades del sector MC.

Hiperplasia suprarrenal congénita. Conjunto de enfermedades autosómicas recesivas cuyo denominador común es un defecto en la síntesis del cortisol que lleva a falta de retroinhibición, aumento de la secreción de ACTH y, por lo tanto, hiperplasia suprarrenal. Los defectos tipos I, II y III están confinados a la suprarrenal y producen virilización, ya que la vía de biosíntesis de andrógenos está conservada. En los defectos IV, V y VI se comprometen la suprarrenal y las gónadas y se produce masculinización incompleta del varón y poca o ninguna virilización en la mujer.

Tipos I y II. Se deben a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. La forma I es la más común. Cuando es de aparición temprana se observa virilización en la mujer (clítoris grande, fusión labioescrotal) y falo grande en el varón. El tipo II es una forma más severa, con falta de cortisol y de aldosterona, por lo que los pacientes pierden sal por la orina, se deshidratan y son propensos al colapso vascular.

Tipo III. Hay deficiencia de la 11β-hidroxilasa, por lo que falta el cortisol, pero aumentan los precursores que producen hipertensión arterial (11-desoxicortisol, desoxicorticosterona).

Tipo IV. Se debe a deficiencia de la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-isomerasa, que afecta las gónadas y la suprarrenal. Disminuyen el cortisol, la aldosterona y los andrógenos gonadales, pero aumentan los andrógenos suprarrenales, que acarrean virilización en la mujer.

Tipo V. Falla la 17-hidroxilasa. Aumentan los esteroides precursores que ocasionan hipertensión arterial, en enfermos con genitales poco definidos (ambiguos).

Tipo VI. Es una forma poco viable. Se observa ausencia de la proteína STAR, responsable del transporte del colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna, paso necesario para su conversión en pregnenolona. Se acumulan grandes cantidades de colesterol en la suprarrenal, por lo que se la llama *hiperplasia lipoide*.

Síndrome de Cushing (fig. 51-15). Es originado por exceso de GC y se comprueba en las siguientes situaciones: 1) exceso de administración de GC en el curso de tratamientos prolongados; 2) tumores adrenocorticales (benignos o malignos) secretantes de cortisol; 3) síndrome de ACTH ectópica o paraneoplásico: en casos de cáncer broncopulmonar o con menor frecuencia en tumores del timo, páncreas, etc., puede desarrollarse un síndrome de Cushing provocado por la secreción de ACTH o de una sustancia biológicamente similar a ésta por las células malignas, y 4) tumores hipofisarios secretantes de ACTH, que producen hiperplasia e hiperfunción suprarrenales.

En el síndrome de Cushing se observan: a) adiposidad, que afecta la cara, el cuello y el tronco, pero que respeta las extremidades; b) cifosis por osteoporosis de las vértebras cervicodorsales; c) hipertensión arterial; d) diabetes manifiesta o, por lo menos, disminución de la tolerancia a la glucosa; e) debilidad y atrofia musculares; f) estrías violáceas en el abdomen, con piel delgada y frágil; g) fácil producción de hemorragia; h) trastornos sexuales, con impotencia en el varón y amenorrea y virilización en la mujer; i)

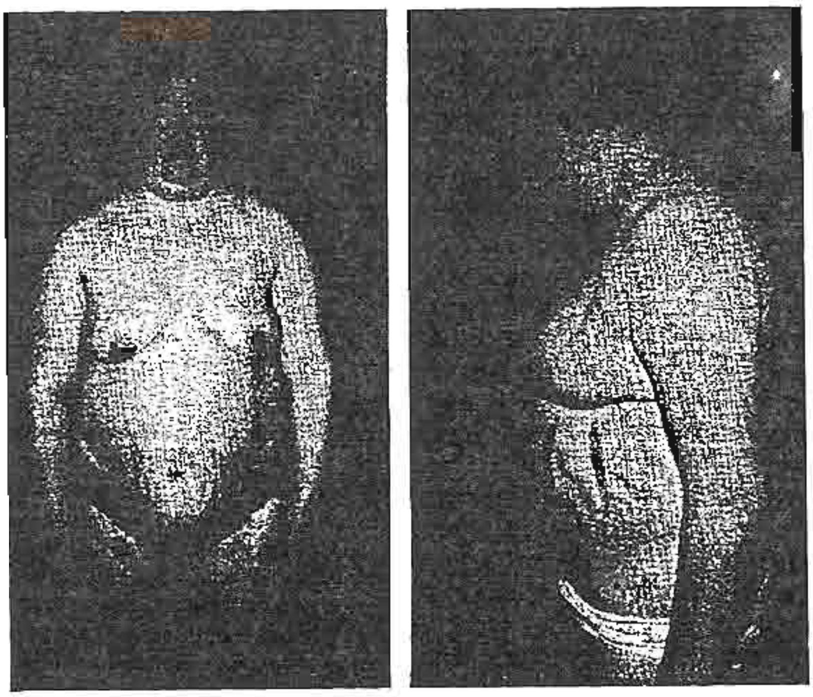
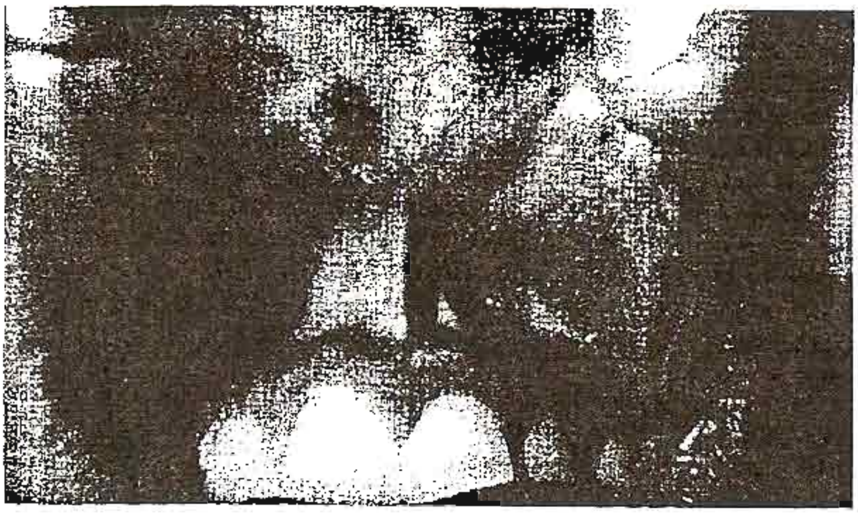
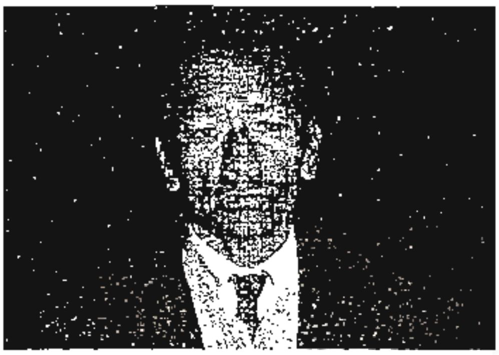


Fig. 51-15. Paciente afectada por la enfermedad de Cushing. Obsérvense la obesidad que afecta la cara, el cuello y el tronco, las estrías violáceas y la cifosis cervical. (Cortesía de la Dra. E. Pardes, Unidad de Endocrinología, Hospital Ramos Mejía.)





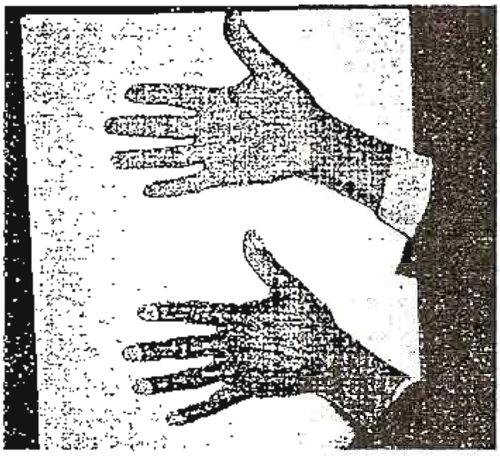


Fig. 51-16. Pacientes afectados por la enfermedad de Addison. Nótense la emaciación, la pigmentación de la mucosa labial y gingival, de las manos y de la cara. (Cortesía del Dr. A. Houssay y de la Dra. E. Pardes.)

trastornos psíquicos, desde depresión a manía; j) en la sangre, rara vez policitemia, por lo general linfopenia y eosinopenia; k) en el plasma, alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica. El laboratorio demuestra exceso del cortisol circulante y de los 17-hidroxicorticoides urinarios. El ritmo circadiano del cortisol está ausente. El tratamiento depende de la etiología del Cushing. Si se encuentra un adenoma o un carcinoma adrenal se impone la cirugía; en el caso de hiperplasia suprarrenal por tumor hipofisario secretante de ACTH, el tratamiento puede estar dirigido a la pituitaria o a la adrenal. El microadenoma hipofisario se trata por irradiación, mientras que el macroadenoma puede requerir la hipofisectomía quirúrgica. La función suprarrenal se disminuye mediante un tratamiento con *o,p'*-DDD o con ketoconazol.

Hiperfunción del sector mineralocorticoide. Su manifestación más frecuente es el *aldosteronismo primario* o *síndrome de Conn,* producido por un tumor suprarrenal benigno formado por células del tipo de las de la zona glomerulosa. Como coexisten a veces hipersecreción de DOC, de 18-hidroxi-DOC y de corticosterona, además de la de aldosterona, sería preferible denominarlo *síndrome de exceso de MC.* Se observa en estos casos hipertensión arterial e hipopotasemia, y ésta se acompaña de alcalosis metabólica. La hipopotasemia altera la capacidad de concentración renal y produce polaquiuria y polidipsia. No hay edemas, lo cual es importante para diferenciarlo de los aldosteronismos secundarios. El diagnóstico se hace por determinación de la aldosterona y de la tetrahidroaldosterona urinarias (valores normales de aldosterona: 4-10 pg/24 horas) y por estudios con imágenes. El tratamiento es quirúrgico.

Otro síndrome de interés es el *hiperaldosteronismo remediable por GC,* debido a una duplicación genética autosómica dominante en la cual se fusiona el extremo 5' del gen de la 11β-hidroxilasa llamada CYP11B1 al extremo 3' del gen del CYP11B2.

Normalmente, la CYP11B1 está presente en la zona fascicular, responde a la ACTH y es requerida para la síntesis de cortisol, mientras que la CYP11B2 o aldosterona-sintetasa responde a la angiotensina II y se localiza en la zona glomerulosa. El gen resultante de la fusión, CYP11B1/2, se localiza en la zona fascicular y produce aldosterona y 18-oxocortisol. El exceso de aldosterona causante de hipertensión arterial es mantenido por la ACTH, mientras que el tratamiento con GC, al frenar la secreción de ACTH, previene el hiperaldosteronismo y la hipertensión.

Insuficiencia suprarrenal humana. Las principales formas de insuficiencia suprarrenal humana son: 1) destrucción de la corteza por enfermedad o adrenalectomía; 2) insuficiencia suprarrenal aguda, y 3) insuficiencia suprarrenal secundaria a una lesión hipofisaria.

Insuficiencia suprarrenal crónica o enfermedad de Addison (fig. 51-16). Se debe a destrucción de la corteza de origen tuberculoso (50-70% de los casos) o bien a atrofia, de origen posiblemente autoinmune (20-50%). Los cambios más importantes originados por la deficiencia de MC son la pérdida de sodio y cloro con la orina, al disminuir su reabsorción tubular, y el aumento de la reabsorción de potasio. Correspondientemente, disminuyen el sodio, el cloro y el agua plasmáticos, con hemoconcentración, y aumenta el potasio. Con respecto a los cambios en los glúcidos debidos a la deficiencia de GC, se ha observado disminución de su absorción intestinal y tendencia a la hipoglucemia. Esta se debe a la caída del contenido de glucógeno del hígado y del músculo. Existe acentuada sensibilidad a los hipoglucemiantes así como a la insulina. En general, disminuye el metabolismo basal del enfermo. Las manifestaciones clínicas comprenden: a) debilidad y fatigabilidad física y psíquica; b) pigmentación bronceada de la piel (melanodermia) y las mucosas, que tiene su origen en la hipersecreción de ACTH; c) trastornos cardiocirculatorios: hipotensión arterial, hipovolemia, menor volumen del corazón y disminución de la velocidad circulatoria; d) síntomas digestivos: anorexia (con pérdida de peso) y a veces vómitos y diarreas, que agravan a los enfermos; e) disminución de la resistencia al estrés, con hipersensibilidad al frío y a los hipotensores (sangría, histamina, shock traumático, insulina, morfina, toxinas bacterianas, etc.); f) trastornos sexuales: impotencia en el varón y disminución o supresión de las menstruaciones en la mujer.

El tratamiento consiste en la administración combinada de GC y MC; puede emplearse un compuesto que posee ambas acciones, como el 9α-fluorocortisol. En estas condiciones, los pacientes pueden conservar el balance hidromineral y glucoproteico y volver a la vida activa.

Insuficiencia suprarrenal aguda. Se observa en las crisis agudas de los addisonianos o por interrupción brusca de la terapéutica en sujetos mantenidos bajo tratamiento prolongado con corticoides (en quienes la secreción de ACTH está suprimida), o en las hemorragias suprarrenales.meningocócicas (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). Los síntomas comprenden trastornos digestivos con colapso circulatorio, deshidratación e hipertermia, y trastornos psíquicos (delirio, obnubilación). Es un cuadro de urgencia médica, que necesita del tratamiento endovenoso con cortisol e hidratación con soluciones salinas y glucosadas.

Insuficiencia suprarrenal secundaria a una lesión anterohipofisaria. Presenta un cuadro de insuficiencia suprarrenal con ciertas particularidades: a) el balance mineral está conservado, dado que continúa la secreción de aldosterona; b) no existe pigmentación, y c) hay evidencias de hipofunción de otras glándulas (tiroides, gónadas).

Enfermedades debidas a mutaciones o anormalidades de los receptores para glucocorticoides. Existen varias patologías de los receptores para glucocorticoides, que provocan resistencia a la acción del cortisol. A continuación se describen someramente algunas de ellas.

Disminución del número de receptores. Existen formas congénitas, pero las más comunes son las adquiridas, que se observan en: a) enfermos con depresión; b) senilidad; c) diabetes mellitus, y d) tratamientos prolongados con GC. En general se deben a un mecanismo de "autorregulación negativa" (*down-regulation* en inglés) originado en la inhibición de la síntesis del receptor ocasionada por un nivel elevado crónico de GC. Se diagnostican por determinación de GR en linfocitos circulantes de los pacientes. Este trastorno es muy común en enfermos depresivos, en los que aumenta el cortisol circulante, el ritmo circadiano se aplana y el freno para la ACTH luego de administrar dexametasona está disminuido.

Síndrome de resistencia familiar a los glucocorticoides. Es la forma más común y mejor estudiada. El síndrome consiste en aumento de la concentración plasmática de cortisol, hipertensión arterial y signos de hiperandrogenismo. Sin embargo, no existen los signos típicos del síndrome de Cushing. La enfermedad se debe a una mutación puntual en el dominio del receptor que une al ligando, a raíz de la cual el codón en la posición 641 cambia de GAC a GTC, lo que determina la síntesis de un receptor en que un ácido aspártico es reemplazado por una valina. Como consecuencia el GR tiene poca afinidad por el cortisol. Al fallar la retroinhibición aumenta la ACTH, que es responsable de la hipercortisolemia y del hiperandrogenismo, mientras que por unión del exceso del cortisol al MR se produce hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFIA

Axelrod, J. and Reisine, T. D.: Stress hormones. Their interaction and regulation. Science 224:452-459, 1984.

Beato, M.; Candau, R.; Chavez, S.; Mows, C. and Truss, M.: Interaction of steroid hormone receptors with transcription factors involves chromatin remodelling. J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 56:47-59, 1996.

Calandra, R. S. y De Nicola, A. F.: Endocrinologia Molecular. El Ateneo, Buenos Aires, 1980.

Carey, R. M. and Sen, S.: Recent progress in the control of aldosterone secretion. Rec. Prog. Horm. Res. 42:251-291, 1980.

De Nicola, A. F. y Tornello, S: Endorfinas y neuroendrocrinología. En Moguilevsky, J. (ed.): Neuroendocrinología Clínica y Básica. López Libreros Editores, Buenos Aires, 1984.

De Nicola, A. F.: Special issue: Advances in adrenal steroid action on the central nervous system. Cell. Molec. Neurobiol. 13:291-482, 1993.

Garren, L. D.; Gill, G. N.; Masui, H. and Walton, G. M.: On the mechanism of action of ACTH. Rec. Progr. Horm. Res. 27:433, 1971.

Greenspan, F. S. and Baxter, J. D.: Basic and Clinical Endocrinology. Appleton & Lange, Connecticut, 1994.

Hurley, D.; Accili, D.; Stratakis, C.; Karl, M.; Vamvakopoulos, N.; Rorer, E.; Constantine, K.; Taylor, S. and Chrousos, G.: Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. J. Clin. Invest. 87:680-686, 1991.

Kontula, K: Glucocorticoid receptors and their role in human disease. Ann. Clin. Res. 12:223, 1980.

Marver, D.: Models of aldosterone action on sodium transport: emerging concepts. Adv. Exp. Med. Biol. 190:153-157, 1980.

Mayer, M. and Rosen, F.: Interaction of glucocorticoids and androgens with skeletal muscle. Metabolism 20:937, 1977.

McEwen, B. S. et al.: The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and inmmune interactions. Brain Res. Reviews 23:79-133, 1997.

Munck, A. and Guyre, P. M.: Glucocorticoid physiology, pharmacology and stress. Adv. Exp. Med. Biol. 190:81-90, 1980.

Stocco, D. M. and Clarck, B. J.: Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. Endocr. Rev. 17:221-244, 1996.

Van den Burg, B.; Liden, J.; Okret, S.; Delaunay, F.; Wissink, S.; Van der Saag, P. T. and Gustafsson, J.-A.: Nuclear factor-κB repression in antiinflammation and immunosuppression by glucocorticoids. Trends Endocrinol. Metab. 8:152-157. 1997.

Weissman, G. and Thomas, L.: The effects of corticosteroids upon connective tissue and lysosomes. Rec. Progr. Horm. Res. 20:215, 1994.

White, P. C.; Curnow, K. M. and Pascoe, L.: Disorders of steroid 11β-hydroxylase isozymes. Endocr. Rev. 14:421-438, 1994.

52

Fisiología de la médula suprarrenal

Alejandro F. De Nicola

www.el12cirujano.blogspot.com

La médula suprarrenal, que proviene del ectodermo, está formada por células llamadas cromafines o feocromocitos por el hecho de que se colorean con ácido crómico. Estas células sintetizan las catecolaminas (CA): adrenalina (A) o epinefrina (E) y noradrenalina (NA) o norepinefrina (NE), bajo la acción tónica de las fibras colinérgicas del sistema simpático.

Las CA tienen una doble función: en la médula suprarrenal, la A se sintetiza y se deposita en gránulos secretorios, desde los que se libera a la sangre para influir en casi todos los tejidos del cuerpo. La A se comporta también como neurotransmisor en regiones selectivas del sistema nervioso central. La NA es un neurotransmisor adrenérgico periférico, ya que al liberarse de las fibras simpáticas posganglionares actúa localmente y no en forma sistémica (véase cap. 61). En el tejido cromafín suprarrenal ambas CA, pero preferentemente la A, son secretadas como hormonas.

Otra propiedad de la médula suprarrenal es la de producir, almacenar y secretar neuropéptidos. Entre ellos figuran el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el neuropéptido Y (NPY), la sustancia P (SP), etc., que podrían regular la secreción de CA. Asimismo figuran los opioides, que coexisten en gránulos con las CA; en la médula se sintetizan los pentapéptidos leuencefalina y metencefalina y sus precursores o proencefalinas. Las encefalinas de la sangre provienen en su casi totalidad de la secreción de la médula suprarrenal y podrían contribuir a brindar analgesia durante el estrés (véase cap. 63).

El sistema simpatoadrenal. La médula suprarrenal y el sistema simpático forman una unidad anatomofisiológica denominada *sistema simpatoadrenal*. Tractos provenientes de la protuberancia, el bulbo y el hipotálamo hacen sinapsis con neuronas simpáticas de la médula espinal localizadas en el asta intermediolateral (fig. 52-1). Los axones de estas neuronas preganglionares pueden pasar a través de los ganglios simpáticos para formar los nervios esplácnicos que inervan la médula suprarrenal. Su principal neurotransmisor es la acetilcolina, que excita a las células cromafines uniéndose a receptores nicotínicos. Asimismo, otros axones de las neuronas preganglionares forman sinapsis en los ganglios paravertebrales con neuronas simpáticas posganglionares, que inervan vísceras y vasos sanguíneos.

La A y la NA se liberan desde la médula suprarrenal o de los terminales simpáticos en respuesta a impulsos regulatorios provenientes del sistema nervioso central, típicamente ante situaciones de estrés.

BIOSINTESIS DE LAS CATECOLAMINAS

①

Químicamente, la A y la NA tienen dos hidroxilos unidos a un núcleo bencénico para formar un catecol, que a su vez se encuentra unido a la cadena lateral de una amina. La NA es sintetizada por las neuronas adrenérgicas centrales y periféricas, así como en la médula suprarrenal. En cambio, la A es sintetizada en mayor proporción en la médula suprarrenal, donde la relación A/NA en el ser humano es de 4:1.

La síntesis comienza a partir del aminoácido tirosina (fig. 52-2), que circula en la sangre y puede ser captado por la médula suprarrenal, o bien puede formarse a partir de la fenilalanina. La tirosina es convertida en dopa (dihidroxifenilalanina) por la enzima tirosina-hidroxilasa, que utiliza como cofactor a la tetrahidrobiopterina (pteridina reducida). La dopa es convertida a su vez en dopamina (DA)

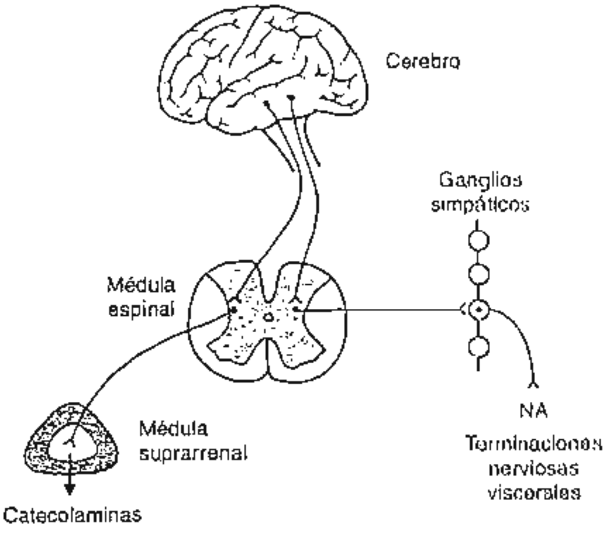


Fig. 52-1. Representación esquemática del sistema simpatoadrenal. Existen vías descendentes de centros nerviosos superiores que incluyen el hipotálamo, la protuberancia y el bulbo y que hacen sinapsis con neuronas preganglionares del asta intermediolateral de la médula espinal. Las últimas inervan directamente la médula suprarrenal a través de los nervios esplácnicos, o bien forman sinapsis con neuronas posganglionares de los ganglios paravertebrales, cuyos terminales axónicos inervan vísceras y vasos sanguíneos. La liberación de adrenalina (*A*) o noradrenalina (*NA*) desde la médula suparrenal o las terminaciones simpáticas se produce en respuesta a estímulos provenientes de estos centros superiores. (Modificada de Young y Landsberg: Williams Textbook of Endocrinology, 9ª ed. Saunders, 1998.)

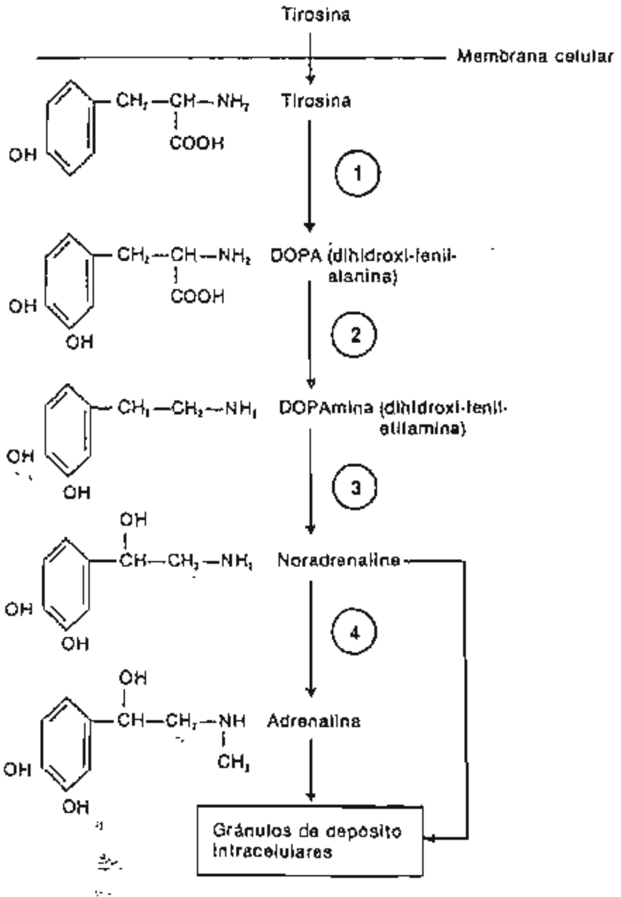


Fig. 52-2. Biosíntesis de catecolaminas. Las enzimas que intervienen son: *1*, tirosina-hidroxilasa; *2*, dopa-descarboxilasa; *3*, dopamina-β-hidroxilasa (DBH); *4*, feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT).

(dihidroxifeniletilamina) por la dopa-descarboxilasa (que en realidad es una descarboxilasa que ataca a L-aminoácidos aromáticos) y finalmente en NA por la enzima dopamina-β-hidroxilasa (DBH). En la médula suprarrenal, la biosíntesis sigue así los mismos pasos que en las células simpáticas, pero existe una etapa posterior que es la metilación de NA a A, en la que actúa como dadora de metilos la *S*-adenosil-metionina. La enzima interviniente en este último paso se llama PNMT (feniletanolamina-*N*-metiltransferasa).

Regulación de la biosíntesis de catecolaminas. Existen dos sitios de regulación de la biosíntesis de CA. El primero se halla a nivel de la tirosina-hidroxilasa, enzima cuya actividad es regulada por dos mecanismos. La DA, NA y A la inhiben, lo cual posibilita que las mismas CA, cuando están presentes en exceso, frenen su propia síntesis. Este hecho ocurre por actuar las mencionadas CA como antagonistas competitivos del cofactor de la tirosina-hidroxilasa, la tetrahidrobiopterina. El otro mecanismo es estimulante y consiste en la inducción de la síntesis de nueva enzima luego del aumento prolongado de la actividad glandular mediante la estimulación de los nervios esplácnicos.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

A	Adrenalina
AR	Adrenoceptor: receptor de catecolaminas
CA	Catecolaminas
COMT	Catecol-*O*-metiltransferasa
DA	Dopamina
DBH	Dopamina-β-hidroxilasa
DOMA	Acido 3,4-dihidroxifenilmandélico
Dopa	Dihidroxifenilalanina
DOPEG	3,4-Dihidroxifenilglicol
MAO	Monoaminooxidasa
MOPEG	3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol
NA	Noradrenalina
PNMT	Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa
VMA	Acido vainillinmandélico

El otro sitio de regulación de la biosíntesis de CA tiene lugar a nivel de la PNMT. Esta enzima es regulada por estimulación colinérgica, pero su regulación más importante está a cargo de los glucocorticoides. Así, la proximidad de la corteza a la médula suprarrenal en muchas especies ha hecho pensar en una interrelación entre ambas zonas. La hipofisectomía en la rata es seguida de una disminución de la actividad de la PNMT. Esta menor actividad enzimática, y la consiguiente reducción del contenido glandular de A, son corregidas por el tratamiento con ACTH. La acción de la ACTH es mediada por el efecto estimulante de esta hormona sobre la secreción de glucocorticoides, que viajan por vía sanguínea venosa desde la corteza a la médula, para inducir allí la síntesis de PNMT. Estos hallazgos explican por qué en especies en las cuales el tejido cortical engloba al medular (hombre, rata), el tejido medular contiene principalmente A, mientras que en especies en las que el tejido cromafín no está encapsulado por el cortical, contiene una proporción equivalente o mayor de NA.

ALMACENAMIENTO Y MECANISMO DE LIBERACION DE LAS CATECOLAMINAS

Las CA se acumulan en vesículas citoplasmáticas llamadas "gránulos de depósito", limitados por una membrana externa. Los gránulos contienen sustancias no proteicas tales como CA, ATP y Ca^{2+} y ácido ascórbico en forma reducida. El grupo fosfato aniónico del ATP forma una unión salina con las CA, que existen como cationes a pH fisiológico.

Las proteínas más comunes presentes en los gránulos son la enzima DBH, ATPasas dependientes de Ca^{2+} y Mg^{2+}, la protón-ATPasa de membrana y una proteína soluble llamada cromogranina, relacionada con el depósito de CA. La función de los gránulos es diversa. Por un lado ingresa DA para su oxidación a NA, acción en la que desempeña un papel muy importante el ascorbato reducido ya que actúa como cofactor de la DBH. La NA formada en el interior de los gránulos es liberada en el citoplasma para su transformación extragranular en A por la acción de la PNMT. La A es entonces recaptada por el gránulo. Por otro lado, en los gránulos se retarda la difusión de las CA por estar unidas al ATP, lo cual las protege de la degradación por la monoaminooxidasa (MAO). La energía para la salida y entrada de CA en los gránulos proviene de la hidrólisis del ATP. La función de la protón-ATPasa estriba en ingresar protones necesarios para la captación de DA por un intercambiador de la membrana, mientras que las cromograninas posiblemente contribuyan a estabilizar las CA dentro de los gránulos.

La liberación de CA tiene lugar luego de la estimulación esplácnica, que libera acetilcolina a nivel de los terminales nerviosos en las células cromafines. La acetilcolina se une a receptores nicotínicos, lo que provoca la despolarización de estas células. Este proceso aumenta la permeabilidad al Ca^{2+}, el cual es responsable de la salida de CA de los gránulos, en forma conjunta con el ATP, el Ca^{2+}, la DBH y otras proteínas. La membrana del gránulo se acopla a la membrana plasmática, y luego de la fusión de ambas se vierte el contenido granular a la sangre. Sobre la base de observaciones citológicas, De Robertis postuló este mecanismo de exocitosis como forma de liberación de las CA, hipótesis que es actualmente aceptada.

Catecolaminas en sangre. Las CA circulan en la sangre libres o unidas a una proteína específica conocida como α_1-glicoproteína ácida. Casi todos los métodos disponibles miden las CA libres y unidas a proteínas, pero no las conjugadas con ácidos glucurónico o sulfúrico. En estado de reposo, se hallan 20-50 pg/ml de A, 100-300 pg/ml de NA y 25-50 pg/ml de DA. Mientras que la A deriva en gran proporción de la médula suprarrenal, la NA plasmática basal deriva de los terminales simpáticos. Cuando la médula es estimulada, también se secretan grandes cantidades de NA además de A.

METABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS

Las CA son segregadas a la sangre, donde desaparecen rápidamente, ya sea por unión a receptores adrenérgicos o adrenoceptores (AR) en varios tejidos o bien por inactivación enzimática. Las enzimas catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) y monoaminooxidasa (MAO) son las responsables de la metabolización de las CA.

La COMT puede inactivar las CA como paso inicial, ya que transfiere un grupo metilo de la S-adenosilmetionina a la A y a la NA, a las que convierte en metanefrina y normetanefrina, respectivamente (fig. 52-3). La COMT está presente en el hígado y el riñón, y metaboliza a las CA circulantes luego de su captación tisular. En el sistema nervioso es primordialmente extraneuronal, aunque en pequeña proporción se localiza en las neuronas. Una pequeña parte de la metanefrina y la normetanefrina se conjuga con ácido glucurónico y se excreta en la orina.

La otra enzima inactivante, la MAO, cataliza la desaminación oxidativa de las CA. Se forman aldehídos inestables que son rápidamente convertidos en alcoholes o ácidos por la aldehído-deshidrogenasa o alcohol-deshidrogenasa. La acción inicial de la MAO sobre la A y la NA produce o bien un glicol llamado 3,4-dihidroxifenilglicol (DOPEG) o el ácido 3,4-dihidroximandélico (DOMA) (fig. 52-3). Sin embargo, la normetanefrina y la metanefrina son mejores sustratos de la MAO, y su desaminación oxidativa produce el alcohol 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MOPEG) o bien el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (o ácido vainillinmandélico, VMA). Sin importar qué enzima actúa primero sobre las CA, si la COMT o la MAO, el producto final de la acción de ambas es el VMA, que representa un 60-70% de la excreción total de CA.

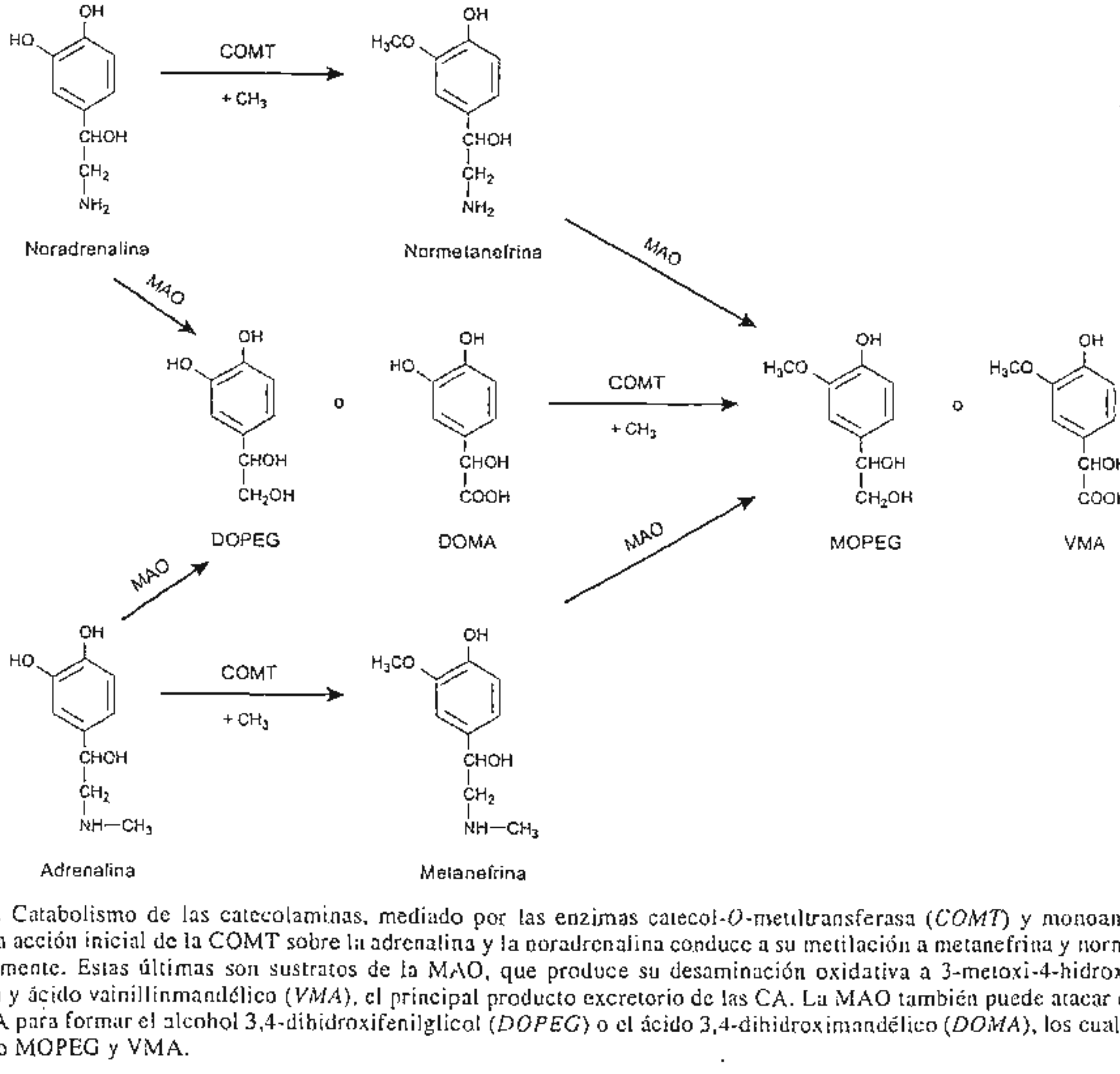


Fig. 52-3. Catabolismo de las catecolaminas, mediado por las enzimas catecol-*O*-metiltransferasa (*COMT*) y monoaminooxidasa (*MAO*). La acción inicial de la COMT sobre la adrenalina y la noradrenalina conduce a su metilación a metanefrina y normetanefrina, respectivamente. Estas últimas son sustratos de la MAO, que produce su desaminación oxidativa a 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (*MOPEG*) y ácido vainillinmandélico (*VMA*), el principal producto excretorio de las CA. La MAO también puede atacar directamente a las CA para formar el alcohol 3,4-dihidroxifenilglicol (*DOPEG*) o el ácido 3,4-dihidroximandélico (*DOMA*), los cuales terminan originando MOPEG y VMA.

Existen dos formas de la MAO, que es una enzima localizada en la membrana mitocondrial externa. La MAO-A posee una altísima afinidad por la NA y se encuentra en las neuronas catecolaminérgicas, mientras que tanto ella como la MAO-B se expresan en el hígado. La MAO desempeña un papel muy importante en la regulación del contenido neuronal de CA, ya que no actúa sobre las CA concentradas en los gránulos, pero desamina a las aminas citoplásmaticas. La inhibición de la MAO provoca aumento de las CA celulares.

La A urinaria proviene casi con exclusividad de la médula suprarrenal; el sistema nervioso central, aunque contiene grandes cantidades de CA, no contribuye sustancialmente a las CA circulantes o urinarias. La NA circulante proviene de las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas. En la orina de 24 horas se eliminan pequeñas cantidades de A (5 μg/día) y de NA libres (30 μg/día), junto con metanefrina y normetanefrina (60-100 μg/día), mientras que se eliminan alrededor de 4 mg diarios de VMA. Se considera que la determinación de la excreción de CA no metabolizadas es un mejor índice de la actividad de la médula suprarrenal que la excreción de sus metabolitos, dado que los últimos también provienen de la NA metabolizada en los terminales nerviosos y en el cerebro.

REGULACION DE LA SECRECION DE CATECOLAMINAS

La secreción medular de A y NA se halla bajo el control de diversos factores, que ejercen su acción ya sea directamente sobre la glándula o bien a través de los nervios esplácnicos. Entre estos factores mencionaremos:

1. *Centros nerviosos.* Se han descrito varios centros superiores que regulan la secreción de CA.

Existe un centro medular que ejerce una acción tónica y que se localiza en los segmentos torácicos superiores. Existe un segundo centro bulbar, ya que la estimulación del bulbo produce secreción de A, mientras que la aplicación de cocaína en el IV ventrículo la reduce. La vía nerviosa transcurre por el esplácnico mayor. Como la excitación del hipotálamo libera en forma diferencial A o NA dependiendo del área estimulada, se ha postulado un centro hipotalámico que actúa a través de los nervios esplácnicos. Aunque no se ha localizado un centro cortical, la estimulación de ciertas áreas corticales aumenta o inhibe la secreción de la médula suprarrenal, ya sea por regulación de los centros hipotalámicos o por fibras descendentes a la médula espinal.

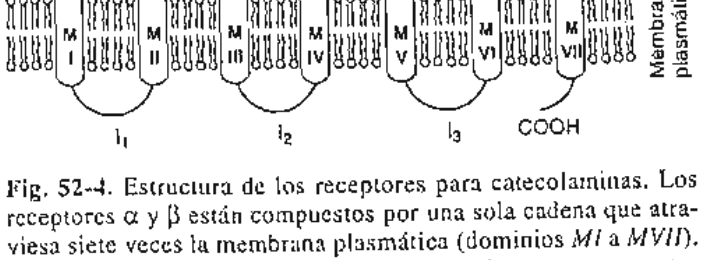


Fig. 52-4. Estructura de los receptores para catecolaminas. Los receptores α y β están compuestos por una sola cadena que atraviesa siete veces la membrana plasmática (dominios *MI* a *MVII*). Los dominios intramembrana están conectados por tres puentes o asas extracelulares (e_1, e_2 y e_3) y tres puentes intracelulares (i_1, i_2 e i_3). El grupo aminoterminal hidrofílico mira hacia afuera, mientras que el carboxiloterminal es intracitoplasmático. Estos receptores están acoplados a proteína G a través del i_3 y el carboxilo terminal, mientras que los segmentos transmembrana son importantes para unir al ligando (véase también fig. 61-9).

2. *Sustancias endógenas.* La estimulación directa de la suprarrenal ha sido comprobada en diversos laboratorios. Entre las sustancias estimulantes figuran la histamina y la bradicinina, que se forman en el shock, y la angiotensina II, que se libera durante la hemorragia y la isquemia renal.

3. *Condiciones fisiológicas o patológicas* en las que aumenta la secreción de catecolaminas:

a) En estados emocionales, como ira, terror, ansiedad y diversos tipos de estrés.

b) Exposición al frío sobre la piel o mucosas, o calor excesivo (quemaduras).

c) Alcalosis o acidosis metabólica, posiblemente actuando a través del sistema nervioso central.

d) Estrés físico, como sucede luego del ejercicio prolongado y fatigante.

e) Asfixia y anoxia; la hipoxia, además de producir efectos sobre el sistema nervioso central, puede afectar directamente la médula suprarrenal.

f) La hipoglucemia insulínica, por excitación de los centros hipotalámicos secretores de A, produce una descarga hormonal suficiente para elevar la glucemia por glucogenólisis hepática. La misma hipoglucemia provoca secreción de glucagón, el cual estimula directamente la secreción de A. La hiperglucemia, por el contrario, disminuye la secreción de A al reducir el tono simpático por acción a nivel hipotalámico.

g) La hipotensión arterial, detectada por los receptores del cayado aórtico (nervio de Cyon) y de los senos carotídeos (nervio de Hering) y por las zonas sensibles de estos vasos (véase cap. 28), provoca la secreción refleja de A. Contrariamente, la hipertensión se acompaña de inhibición de la secreción de A.

h) La excitación centrípeta de nervios sensitivos (braquial, ciático, vago) y los estímulos dolorosos provocan descarga de A (secreción refleja).

i) Ciertas drogas: anestésicos (éter), estricnina, morfina, convulsivantes, nicotina, etcétera.

ACCIONES DE LA ADRENALINA Y NORADRENALINA Y PAPEL FISIOLOGICO DE LA MEDULA SUPRARRENAL

La regulación de los procesos fisiológicos por las CA es mediada por los nervios simpáticos y por la médula suprarrenal. El sistema simpático tiene como principal intermediario a la NA, cuya función principal es mantener el tono vasomotor y la presión arterial; en cambio, la acción de la médula se debe en gran parte a la A, que obra a distancia sobre el organismo y constituye, según Cannon, la hormona específica que sirve a las funciones de emergencia: hipotensión, hipoglucemia, emociones, frío, hemorragia, etcétera.

En los tejidos se distinguen dos tipos de AR para A y NA, llamados α y β. Estos AR poseen siete segmentos transmembrana, con el grupo amino orientado hacia afuera y el carboxilo terminal intracitoplasmático, como es habitual para AR acoplados a la proteína G (fig. 52-4; véanse también figs. 61-7 y 61-9). Los αAR se subdividen en α_1 y α_2, mientras que se conocen tres variedades de βAR llamados β_1, β_2 y β_3. Sus mecanismos de señalización intracelular están bien estudiados. Los β_1, β_2 y β_3AR se acoplan a la proteína G en la membrana y estimulan a la adenilato-ciclasa para producir el segundo mensajero AMP cíclico (cAMP). Este nucleótido activa a la proteína-cinasa A (PKA), que desencadena fosforilaciones proteicas en los tejidos que responden a las CA. Existe un tipo de β_2AR presináptico, que contribuye, a través del cAMP y de la PKA, a estimular la salida de nuevo neurotransmisor. Los α_2, en cambio, estimulan a la proteína G inhibitoria de la adenilato-ciclasa (G_i), y, en el caso de que sean presinápticos, ello conduce a la inhibición de la salida de nuevo neurotransmisor. Los α_1AR postsinápticos están acoplados a la proteína G_q, que actúa estimulando la actividad de la fosfolipasa C (PLC) que degrada el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) a sus productos diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3). Por consiguiente, sus efectos intracelulares dependen de la estimulación de la proteína-cinasa C (PKC) por el DAG y del ingreso del calcio de los depósitos del retículo endoplasmático promovido por el IP_3. El calcio actúa uniéndose a la calmodulina, lo cual activa proteína-cinasas calcio-calmodulina dependientes. La figura 52-5 esquematiza los mecanismos de señalización de los α y βAR. Existen bloqueadores selectivos de los α_1AR (prazosín) y α_2AR (yohimbina). El propranolol es no selectivo para los βAR, mientras que existen bloqueadores selectivos para los β_1AR (metoprolol, atenolol).

Los AR explican el fenómeno de la taquifilaxia, o sea, la pérdida de la respuesta biológica luego de la administración intensa o prolongada de CA: se produce una desensibilización del tejido debido a la internalización de los AR desde su sitio en la membrana plasmática al interior celular, de manera que no están disponibles ante la llegada de nuevas moléculas del ligando. En la tabla 52-1 se mencionan los diversos tejidos que responden y los tipos de AR para las catecolaminas.

Efectos cardiocirculatorios. La A es un potente estimulante cardíaco, a través de sus β1AR (tabla 52-1; véase cap. 30). Aumenta la contractilidad e irritabilidad del miocardio y eleva la frecuencia y el volumen minuto cardíacos. Puede provocar arritmias (extrasístoles) y fibrilación auricular. En cambio, la NA es menos potente para actuar sobre el volumen minuto y puede producir bradicardia por aumento del tono vagal al causar hipertensión.

La presión arterial es elevada por ambas CA, pero la NA resulta 1,5 a 3 veces más potente que la A en su efecto hipertensor (véase cap. 28). La NA produce aumento de la presión arterial diastólica a causa del incremento generalizado de la resistencia periférica por vasoconstricción. En forma secundaria eleva la presión arterial sistólica. La A aumenta únicamente la presión sistólica: al producir vasodilatación con incremento del flujo sanguíneo en ciertos sectores (hígado, músculo), disminuye la resistencia periférica, aunque a este efecto hipotensor se contrapone la estimulación de la función miocárdica (aceleración del ritmo, mayor volumen minuto). La vasodilatación causada por las CA se debe a los β2AR de los vasos sanguíneos musculares.

Las CA afectan diversos territorios vasculares. Sobre todo la NA produce vasoconstricción generalizada, actuando a través de los α_1AR en las grandes arterias y de los α_2AR en las venas. La A contrae los vasos esplénicos, de la piel y de las mucosas preponderantemente. Ambas CA disminuyen el flujo plasmático renal; en las arterias coronarias el efecto de la A y la NA es complejo: al actuar a través de los β_2AR producen vasodilatación coronaria, en tanto que la estimulacion de α_1 y α_2AR conduce a la vasoconstricción coronaria.

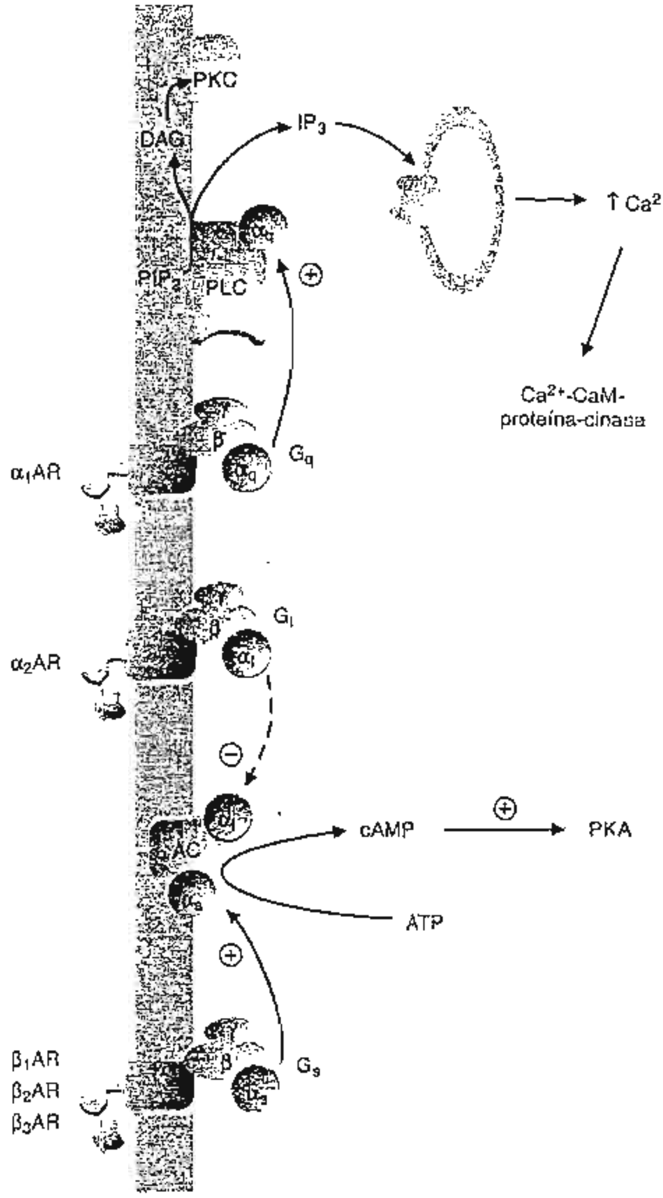


Fig. 52-5. Mecanismos de señalización de los receptores para catecolaminas (AR) a través de segundos mensajeros y proteína-cinasas. Los AR β_1, β_2 y β_3 están acoplados a proteínas G que estimulan (G_s) a la adenilato-ciclasa (*AC*), mientras que el α_2 se acopla a la proteína G inhibitoria (G_i). La estimulación de la síntesis de AMP cíclico (*cAMP*) activa la proteína-cinasa A (*PKA*), que actúa fosforilando proteínas. Los α_1AR están acoplados a la proteína G_q que, al estimular una fosfolipasa C (*PLC*), degrada al fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (*PIP_2*) para formar los segundos mensajeros diacilglicerol (*DAG*) e inositol-1,4,5-trisfosfato (*IP_3*). El DAG actúa a través de la proteína-cinasa C (*PKC*), mientras que el IP_3 libera calcio, que activa a la proteína-cinasa dependiente de calcio-calmodulina (*Ca^{2+}-CaM*).

Aparato respiratorio. La musculatura bronquial es de tipo liso; en general las CA causan relajación del músculo liso actuando a través de βAR, mientras que lo contraen a través de αAR. Los efectos de las CA sobre las funciones pulmonares son mediados por β_2AR, los que son blanco de la A circulante. Al relajar la musculatura lisa de los bronquios, la A determina anemia de la mucosa y disminuye su secreción. En esta acción, la A es entre 10 y 15 veces más potente que la NA, lo cual la torna útil para el tratamiento de los episodios asmáticos agudos.

Tabla 52-1. Acciones de las catecolaminas a través de sus receptores

Tejido	*Respuesta a las catecolaminas*	*Tipo de receptor*
Corazón	Mayor contractilidad	β_1
	Mayor velocidad de conducción	
	Aumento de la frecuencia cardíaca	
Hígado	Glucogenólisis	β_2, α_1
	Gluconeogénesis	α
Riñón	Gluconeogénesis	α_1
	Aumento de la secreción de renina	β_1, β_2
Bronquios	Dilatación	β_2
Músculo esquelético	Contracción muscular	β_2
	Aumento de la transmisión neuromuscular	α_1
Vasos sanguíneos	Dilatación de arterias	β_2
	Contracción de arterias	α_1
	Venoconstricción	α_2
Tejido adiposo	Lipólisis	β_1, β_2, β_3
Tracto gastrointestinal	Relajación (menor motilidad)	β_2
	Contracción de esfínteres	α
Pupila	Contracción del músculo dilatador	α_1
Páncreas endocrino	Reducción de la secreción de insulina	α_2
	Aumento de la secreción de insulina	β

Músculo liso y estriado. Como regla general, las CA provocan relajación del músculo liso actuando a través de βAR y contracción actuando sobre los αAR. Por ejemplo, al contraer las fibras del músculo dilatador de la pupila, la A produce midriasis; en esta acción, mediada por los α_1AR, es entre 10 y 15 veces más potente que la NA.

Los músculos lisos de la pared del estómago, el intestino y la vejiga se relajan por acción de la A a través de los β_2AR, mientras que los esfínteres (píloro, ileocecal, vesical) se contraen (acción α). En los músculos estriados de las extremidades las contracciones mejoran al facilitarse la transmisión neuromuscular, mientras que la fatiga muscular se retrasa por acción de la A sobre los α_1AR. Administrada *in vivo*, la A inhibe las contracciones y el tono del útero durante el último mes del embarazo, en el parto y el puerperio. En circunstancias menos fisiológicas, por ejemplo, cuando se las agrega *in vitro*, ambas CA estimulan las contracciones uterinas del miometrio en cualquier estado de su desarrollo. Generalmente, las respuestas inhibitorias de la contracción uterina son mediadas por la acción β-adrenérgica, mientras que las estimulantes lo son por la acción α-adrenérgica.

La A contrae la cápsula del bazo y es responsable del aumento de los glóbulos rojos por la esplenocontracción que actúa como compensación luego de la hemorragia o hipoxia aguda.

Glándulas. A nivel de la hipófisis, la A originada en la médula suprarrenal puede estimular la secreción de algunas trofinas hipofisarias, especialmente la de ACTH, pero también la de tirotrofina y gonadotrofinas.

En las glándulas salivales, las CA, por mediación de sus βAR, estimulan la secreción de ptialina (amilasa), mientras que a través de los αAR estimulan la de potasio y agua.

En el páncreas, las CA influyen sobre la secreción de insulina y de glucagón. Aunque por efecto sobre los β_2AR aumentan la secreción de insulina y por efecto α_2 la inhiben, la inhibición predomina sobre la actividad estimulante. Así, la inyección directa de A en la arteria pancreática puede lesionar los islotes de Langerhans y ocasionar diabetes. De esta manera, la contribución de las CA a la hiperglucemia se debe a los efectos metabólicos ya discutidos, y también a la inhibición de la secreción de insulina. En cambio, se facilita la secreción de glucagón.

Efectos metabólicos. Clásicamente se sabía que la A aumenta el metabolismo basal y el consumo de oxígeno, en parte por su efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas.

Los efectos metabólicos de las CA se ejercen a nivel del hígado, el músculo y el tejido adiposo, ya que movilizan en forma rápida los sustratos metabólicos de estos depósitos. En el hígado y el músculo, y por la actividad β_2-adrenérgica, la A activa a la adenilato-ciclasa y forma cAMP. Este convierte a la forma inactiva de la fosforilasa (b) en la forma activa (a), que degrada el glucógeno a glucosa-1-fosfato. En el hígado, la glucosa-1-fosfato se transforma en glucosa-6-fosfato y, por la presencia de la glucosa-6-fosfatasa, se forma glucosa libre que se libera a la circulación. En el músculo, que carece de glucosa-6-fosfatasa, la glucosa-6-fosfato sigue el camino de la glucólisis y termina como ácido láctico, el cual, tras ser liberado a la circulación, es captado por el hígado y transformado en glucosa (ciclo de Cori) por vía de la gluconeogénesis. La glucosa es vertida a la sangre, y el resultado final es la hiperglucemia por A.

La A también frena la síntesis de glucógeno, además de estimular su degradación, ya que el cAMP producido por acción de la hormona convierte a la glucógeno-sintasa activa en inactiva al fosforilarla. Por su acción α_1, la A también estimula la glucogenólisis, ya que se activa la fosforilasa por un mecanismo independiente del AMP cíclico. La contribución de los mecanismos α o β para la glucogenólisis depende de la especie: en los seres humanos predomina la acción β, mientras que en los roedores prevalece la α.

Otra acción hepática importante es el aumento de la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos, mediada por un mecanismo α-adrenérgico.

En el tejido adiposo, las CA estimulan la síntesis de cAMP y producen lipólisis. El nucleótido cíclico convierte a la lipasa hormonosensible inactiva en activa, con la consiguiente hidrólisis de los triglicéridos de depósito a ácidos grasos y glicerol. Los adipocitos contienen β_1, β_2 y β_3AR, cuya proporción varía de acuerdo con la especie y la circunstancia fisiológica. El glicerol es sustrato gluconeogenético, mientras que los ácidos grasos libres son fuente de energía.

De manera que la activación metabólica producida por la A se debe a distintos factores: 1) movilización de glucosa por aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática (a partir del ácido láctico, aminoácidos y glicerol); 2) disminución de la secreción de insulina, lo cual evita que los tejidos periféricos utilicen la glucosa y permite que se la reserve para el consumo del sistema nervioso central, y 3) mayor provisión de ácidos grasos libres, los cuales son utilizados por el músculo y el corazón como combustible.

Riñón. Las CA estimulan la producción de glucosa por el riñón a través de la gluconeogénesis mediada por α_1AR. En circunstancias en que la A circulante se encuentra muy elevada, el riñón da cuenta del 30 al 40% de la glucosa que ingresa en la circulación. Otro efecto importante sobre el riñón es la estimulación de la secreción de renina, al actuar las CA sobre los β_1 y β_2AR. Generalmente los aumentos de la renina plasmática se deben a la estimulación de los nervios simpáticos renales.

Sistema nervioso central. Ya Vogt había postulado que las CA no atraviesan la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, los síntomas y signos sobre el sistema nervioso son secundarios a las modificaciones cardiovasculares y metabólicas producidas por las CA.

TRASTORNOS DE LA SECRECION DE CATECOLAMINAS

Feocromocitoma. Los feocromocitomas son tumores originados en la médula suprarrenal o, menos comúnmente, en los islotes de tejido cromafín (paraganglios) presentes a lo largo de la cadena simpática que acompaña a la aorta. Producen aminas presoras, cuya secreción es causa de hipertensión arterial.

La hipertensión puede presentarse en forma de crisis paroxísticas por la descarga brusca de A y NA o, con más frecuencia, como una elevación permanente por la secreción constante de CA. El diagnóstico se realiza por la determinación de la A y NA y de sus productos metabólicos urinarios (VMA) o por pruebas funcionales de estimulación (cuando la presión arterial está poco elevada) o de freno (si la presión es alta).

Así, en presencia de un feocromocitoma, la secreción de CA puede ser estimulada por administración de tiramina o de glucagón, que elevan la presión, o bien frenada por la fentolamina, que la disminuye al inhibir la acción de las CA sobre los α_1AR. La tomografía computada es de gran valor para la localización de los feocromocitomas, que son tumores benignos y pasibles de tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFIA

Barontini, M.: Médula adrenal. En Celis, M. E. (dir.): Fisiología Humana, Tomo I: Sistema Nervioso y Sistema Endocrino. 1ª ed. Córdoba, 1998, p. 247.

Blaschko, H.; Sayers, G. and Smith, A. F.: Handbook of Physiology. Section 7: Endocrinology, vol. VI: The Adrenal Gland. American Physiological Society, Washington. 1975.

Cooper, J. R.; Bloom, F. E. and Roth, R. H.: The Biochemical Basis of Neuropharmacology. Oxford University Press, New York, 1982.

Hardman, J. G.; Limbird, L.; Molinoff, P. B.; Ruddon, R. W. and Gilman, A. G.: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9nd ed. McGraw-Hill, New York, 1996.

Holz, R. W.: The role of osmotic forces in exocytosis from adrenal chromaffin cells. Ann. Rev. Physiol. 48:175-189, 1986.

Houssay, B. A.; Lewis, J. T. y Molinelli, E. A.: Acción de la insulina sobre la secreción de adrenalina. Rev. Soc. Arg. Biol. 37:486, 1924.

Kopin, I. J.: Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. Pharmacol. Rev. 37:333-364, 1985.

Langer, S. Z.: Presynaptic regulation of the release of catecholamines. Pharmacol. Rev. 32:337, 1981.

Melmon, K.: The endocrine function of selected autacoids: catecholamines, acetylcholine, serotonin and histamine. In Williams, R. H. (ed.): Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 588.

Stéfano, F. J. E.: Neurotrasmisores. En Calandra, R. S. y De Nicola, A. F. (eds.): Endocrinología Molecular. El Ateneo, Buenos Aires, 1981, p. 245.

Ungar, A. and Phillips, J. H.: Regulation of the adrenal medulla. Physiol. Rev. 63:787, 1983.

Vogt, M.: Influence of circulating catecholamines on the central nervous system. In: Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology, vol. VI: The Adrenal Gland. American Physiological Society, Washington, 1975, p. 667.

Wilson, J. D.; Foster, D. W.; Kronenberg, H. M. and Larsen, P. R. (eds.): Williams Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders, Philadelphia, 1998.

Winkler, H.; Apps, D. K. and Fischer-Colbrie, R.: The molecular function of adrenal chromaffin granules: established facts and unresolved topics. Neuroscience 18:261-290, 1986.

SECCION VIII – REPRODUCCION

53

Caracteres sexuales. Regulación neuroendocrina de la reproducción

Carlos Libertun

www.el12cirujano.blogspot.com

CARACTERES SEXUALES

Reproducción. En sentido amplio, la reproducción comprende todos los acontecimientos fisiológicos, somáticos y conductales que aseguran la perpetuación de la especie. No son vitales para el individuo aislado, pero sí lo son para su grupo. Las especies superiores necesitan la colaboración de dos gametos, el espermatozoide y el óvulo, aportados por el macho y por la hembra, respectivamente. De su unión resulta una nueva célula, el cigoto o huevo, a partir de la cual se desarrolla el nuevo individuo, que a su vez será macho o hembra. Cada gameto lleva la mitad de cromosomas (número haploide; 23 en el ser humano): el cigoto lleva el número final de cromosomas (número diploide; 46 en el ser humano) con la información genética transmitida por cada progenitor a su descendencia.

Caracteres sexuales. Se denomina carácter sexual a toda manifestación morfológica, funcional o psicosocial que diferencia al macho de la hembra de la misma especie. Entre los sexos existen similitudes y diferencias, y de su *complementación* depende la reproducción. Cada carácter sexual se modifica en función de la edad del individuo, es decir, de su etapa vital, con características propias para cada sexo. Los caracteres sexuales o diferencias entre el macho y la hembra pueden clasificarse en primarios y secundarios, y estos últimos en morfológicos, fisiológicos y psicosociales; a su vez, estas categorías pueden subdividirse en genitales y extragenitales (tabla 53-1).

El carácter sexual primario es la gónada, el testículo en el macho y el ovario en la hembra, capaces de elaborar el espermatozoide y el óvulo, respectivamente, así como las hormonas sexuales. Estas hormonas son la que desarrollan y mantienen los caracteres sexuales secundarios. Los caracteres *morfológicos genitales* comprenden la totalidad del tracto genital que permite la vehiculización de los gametos, la cópula, la fecundación, el embarazo y el parto y el amamantamiento; por ejemplo, el epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal, la próstata, el pene, en el macho; y el útero, la vagina, la vulva, la mama, en la mujer. Es importante distinguir entre los caracteres morfológicos superficiales o externos, semiológicamente más accesibles, y los morfológicos profundos o internos, para cuya exploración se requieren maniobras más complicadas. En ciertas anomalías del desarrollo puede existir una patología estructural que es más difícilmente detectable cuando se localiza en los genitales internos. Los caracteres sexuales *secundarios morfológicos extragenitales* se refieren a las restantes manifestaciones anatómicas que distinguen a un sexo de otro: talla, diámetros transversos, piel y faneras, tono de la voz, etcétera.

Los *caracteres sexuales funcionales* o *fisiológicos genitales* corresponden a las peculiaridades neuroendocrinas de cada sexo, que serán tratadas luego. A su vez, los caracteres *funcionales extragenitales* se ejemplifican fácilmente recordando cada capítulo de la fisiología: capacidad de transporte de gases en sangre, capacidad vital, volumen minuto cardíaco, etc., que difieren en el varón y la mujer.

Los caracteres sexuales *secundarios psicosociales genitales* se refieren a las conductas peculiares de cada sexo que se siguen antes, durante y después de la cópula, y posteriormente con la preñez, el parto y la lactación. Varían según la especie. Los caracteres *extragenitales* se relacionan con el comportamiento de cada sexo en su actividad diaria y se vinculan con la forma como su grupo social condiciona su actividad. Varían en cada sociedad de acuerdo con pautas culturales, históricas, etcétera.

Los caracteres sexuales secundarios son, pues, aquellos que dependen de los primarios, es decir, de la secreción gonadal. En el nacimiento se halla el sexo aparente, se fija el sexo legal y comienza la educación característica que la sociedad brinda a cada sexo; los primeros dos años posnatales son críticos. En la inmensa mayoría de los casos, luego de la determinación cromosómica, XY o XX, se produce la diferenciación estructural, funcional y psicosocial coincidente con el sexo cromosómico, macho o hembra. El médico es llamado a intervenir cuando esa identidad cromosómica, estructural, funcional y/o psicosocial no es coincidente y se encuentra alterada.

Cromosomas sexuales. Las células diploides de ambos sexos tienen 23 pares de cromosomas, es decir, 46 en total. De éstos, 44 son autosomas (A), o sea, somáticos, y solamente 2 son sexuales, llamados X e Y. El cromosoma Y es más pequeño y contiene un gen que codifica el desarrollo testicular. Las células del macho tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (44A+XY); en cambio, la hembra contiene dos X y carece de Y (44A+XX). Durante la gametogénesis, la división meiótica hace que el contenido cromosómico de los gametos se reduzca a la mitad. Cada óvulo maduro contiene sólo un cromosoma sexual X (22A+X); en cambio, una mitad de los espermatozoides tienen el cromosoma X (22A+X) y la otra mitad el Y (22A+Y). Cuando un espermatozoide que contiene el cromosoma sexual Y fertiliza un óvulo, que siempre será X, se determina un individuo genéticamente macho (44A+XY). Cuando el espermatozoide fecundante contiene un X, se determina un cigoto genéticamente hembra (44A+XX). Por lo tanto, la

Tabla 53-1. Caracteres sexuales

	Varón	*Mujer*
Primarios	Testículos	Ovarios
Secundarios (dependen de las hormonas gonadales)		
Morfológicos		
Genitales internos	Epidídimo, próstata, etc.	Trompa, útero, etc.
Genitales externos	Pene, escroto, mama rudimentaria, etc.	Vulva, vagina, mama desarrollada, etc.
Extragenitales	Mayor talla y peso, huesos y músculos más fuertes, pelvis menos amplia, ancho biacromial mayor, menor panículo adiposo	Menor talla y peso, más grácil y delicada, pelvis más ancha, mayor ancho bitrocantéreo, mayor panículo y diferente distribución
	Piel más gruesa, áspera	Piel fina, suave y con menor pilosidad
	Barba, bigote, "entradas", calvicie, vello pubiano en "rombo" (se extiende hasta el margen del ano y hacia el ombligo)	Falta de barba, bigote y de "entradas" (como en el niño, vello pubiano en "triángulo" (borde anterior horizontal)
	Laringe más desarrollada; tiroides y suprarrenales menos desarrolladas	Laringe menos desarrollada; tiroides y suprarrenales más desarrolladas
Funcionales		
Genitales	Control neuroendocrino viril	Control neuroendocrino femenino: ciclos ovulatorios, parto, lactación
Extragenitales	Mayor concentración eritrocitaria y transporte de O_2, mayor metabolismo basal, mayor capacidad vital, voz más grave, etc.	Mayor velocidad de eritrosedimentación, mayor longevidad, voz aguda, etc.
Psicosociales		
Genitales	Conductas propias de cada sexo, antes, durante y después de la cópula, embarazo y amamantamiento	
Extragenitales	Más fuerza, más impulso de lucha, más tendencia a la abstracción, al idealismo y al interés por problemas sociales	Perseverancia y paciencia, más afectividad y emotividad, espíritu práctico. Fuerte sentimiento de familia y materno

determinación del sexo depende de qué tipo de espermatozoide, X o Y, fertilice al óvulo. Cuando el cariotipo contiene un cromosoma Y se lo considera masculino, y si no tiene el cromosoma Y se lo considera femenino, independientemente del número de cromosomas X que pudiera tener.

El número de espermatozoides X es igual al de Y; sin embargo, existe un ligero predominio de nacimientos de varones (106:100), lo que implicaría que la unión no se produciría al azar. Por ejemplo, se ha sugerido que el menor tamaño y peso del cromosoma Y otorga a los espermatozoides que lo contienen mayor movilidad. También se ha postulado la existencia de un factor ovular de selectividad hacia un tipo de espermatozoide.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

FSH	Hormona foliculoestimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas
hCG	Gonadotrofina coriónica humana
hMG	Gonadotrofina de orina de mujer menopáusica
ICSH	Hormona estimulante de las células intersticiales (= LH)
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Hormona liberadora de LH (= GnRH)
LRF	Factor liberador de gonadotrofinas, luliberina (= GnRH)
PIF	Factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIH)
PIH	Hormona inhibidora de la liberación de prolactina
PRF	Factor liberador de prolactina, prolactoliberina
PRL	Prolactina
TRF	Factor liberador de tirotrofina, tiroliberina

Fertilización asistida. Clonación. Anormalidades en el varón, en la mujer o en ambos pueden determinar la imposibilidad de que el proceso de fertilización mencionado se lleve a cabo. Estas anormalidades pueden corregirse médicamente, pero en ciertos casos se requiere que la fertilización se realice *in vitro* en un medio artificial que reemplace al natural de la trompa uterina; dicha fertilización artificial puede ser continuada en el antro materno, de la madre donante del óvulo o de otra mujer convenientemente preparada. Existen distintas variantes, pero básicamente todas ellas se basan en seleccionar gametos adecuados y en favorecer su unión y posterior desarrollo.

En fecha reciente se logró clonar experimentalmente a mamíferos (ovejas y monos); se introdujo un núcleo somático diploide proveniente de una célula adulta en un óvulo enucleado, es decir, al que se le extrajo previamente su propio núcleo haploide. El huevo (citoplasma del ovocito con núcleo de célula somática) se dividió siguiendo una embriogénesis aparentemente normal, y se obtuvo finalmente un individuo adulto. Es de notar que en esta manera de perpetuarse, asexuadamente como en especies inferiores, interviene un solo individuo y se utiliza el núcleo de una célula somática adulta, lo que indicaría que conserva la capacidad de dirigir el desarrollo como lo hace normalmente el núcleo recién constituido del cigoto; además, el citoplasma del cigoto contendría factores reguladores que aún deben estudiarse.

Determinación sexual. Existe una serie de eventos concatenados durante el desarrollo intrauterino del nuevo ser que llevan a la constitución, normal o patológica, de la función reproductora. Primeramente, al unirse los gametos se produce la determinación cromosómica o genética del sexo. Desde entonces comienza la diferenciación de los caracteres sexuales, siguiendo patrones propios para el macho y para la hembra. Durante los meses embrionarios se diferencia la gónada, el testículo en los XY y el ovario en los XX, y durante los meses fetales siguientes lo hacen los genitales internos y externos y el encéfalo; se adquiere entonces el soma propio de cada sexo. Luego de los años de la niñez, de aparente quiescencia, la llegada de la pubertad acelera y acentúa fuertemente el sexo fenotípico (fig. 53-1).

Diferenciación sexual. Después de la determinación cromosómica se diferencian y desarrollan los caracteres sexuales. En el ser humano esto ocurre durante la vida intrauterina. El desarrollo y mantenimiento de estos caracteres continúa hasta la adultez, mientras que con la senectud los caracteres y las funciones gonadales involucionan. La determinación del sexo en el cigoto condiciona todo el ciclo vital.

Las *gónadas* se originan en las crestas genitales del embrión, cerca de las glándulas suprarrenales. Durante el primer mes se forma un esbozo por estratificación del epitelio celómico y del mesénquima adyacente, al que luego llegan células migrantes ectodérmicas desde el saco vitelino: las células germinales que darán origen a los espermatogonios u ovogonios. Las células germinales, más otras adyacentes, se organizan en cordones. De este *esbozo primordial* derivarán tanto el ovario como el testículo. Hasta la sexta semana el esbozo es morfológicamente indiferenciado. Luego, de su parte cortical deriva el *ovario* embrionario, con sus cordones sexuales, y simultáneamente se atrofia la zona medular. Proliferan el epitelio celómico y las células germinales que se desarrollan como ovogonios. Al tercer mes intrauterino se inicia la meiosis y la formación de folículos primordiales (ovocitos rodeados de una monocapa de células de la granulosa); la producción de estrógenos comenzaría en el tercer mes intrauterino. Hacia el sexto mes aparecen los folículos primarios y la histología ovárica definitiva. La división meiótica de las células germinales se completa antes de la ovulación, en la vida adulta. Durante todos esos años los ovocitos se mantienen en los folículos primarios, en profase de la primera división meiótica.

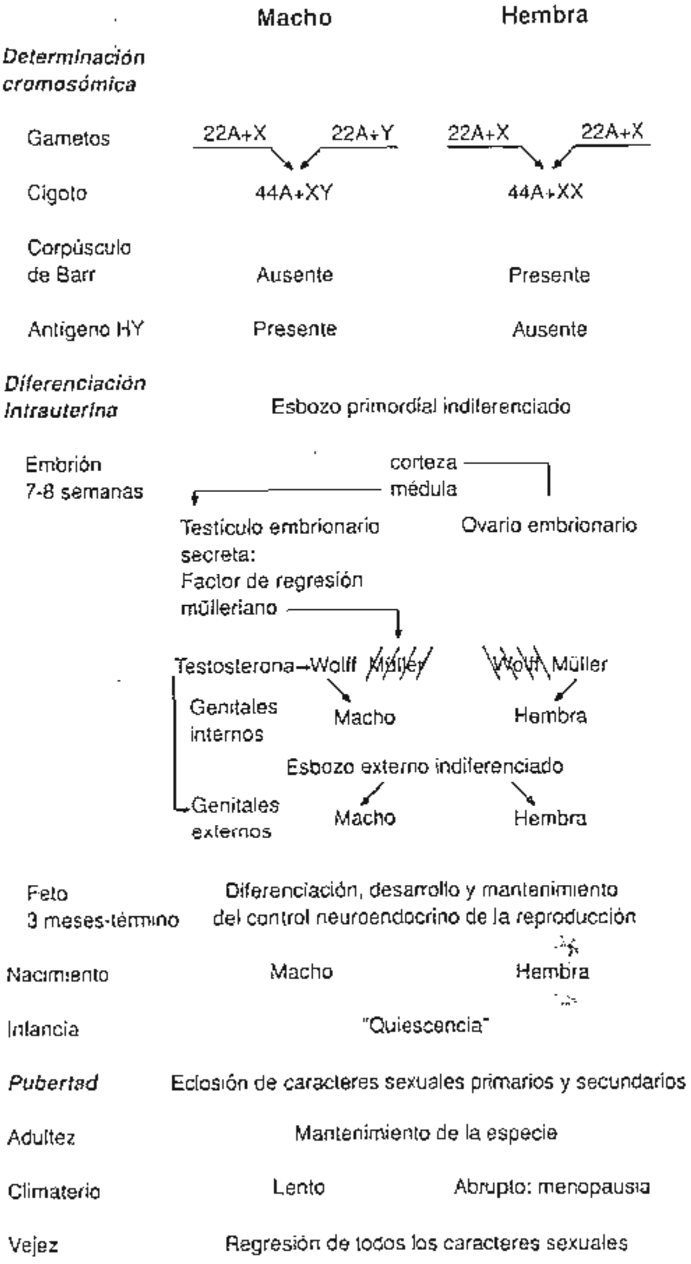

Macho
Hembra
Determinación cromosómica
Gametos
22A+X
22A+Y
22A+X
22A+X
Cigoto
44A+XY
44A+XX
Corpúsculo de Barr
Ausente
Presente
Antígeno HY
Presente
Ausente
Diferenciación intrauterina
Esbozo primordial indiferenciado
Embrión 7-8 semanas
corteza
médula
Testículo embrionario secreta: Factor de regresión mülleriano
Ovario embrionario
Testosterona→Wolff
Müller
Wolff
Müller
Genitales internos
Macho
Hembra
Esbozo externo indiferenciado
Genitales externos
Macho
Hembra
Feto 3 meses-término
Diferenciación, desarrollo y mantenimiento del control neuroendocrino de la reproducción
Nacimiento
Macho
Hembra
Infancia
"Quiescencia"
Pubertad
Eclosión de caracteres sexuales primarios y secundarios
Adultez
Mantenimiento de la especie
Climaterio
Lento
Abrupto: menopausia
Vejez
Regresión de todos los caracteres sexuales

Fig. 53-1. Determinación y diferenciación sexual.

El *testículo* se desarrolla a partir de la zona medular del esbozo al tiempo que se atrofia la zona cortical. La presencia del cromosoma Y es necesaria para la diferenciación testicular, independientemente del número de cromosomas X. En cambio, para la diferenciación ovárica se requiere la ausencia del cromosoma Y y la presencia de por lo menos dos X. Tanto en la diferenciación ovárica como testicular actuarían genes represores y activadores con localización en los cromosomas sexuales, y ciertos genes autosómicos. El brazo largo del cromosoma Y varía de tamaño entre los sujetos y codificaría la espermatogénesis; el brazo corto es mucho menos variable. Cerca del centrómero, donde se unen ambos brazos, existiría un gen activador de otro gen autosómico adyacente, que codifica un antígeno menor de histocompatibilidad HY que regularía el desarrollo testicular. Se han propuesto otros genes, como el ZFY y el SRY, que actuarían solos o combinados en la morfogénesis testicular. El antígeno HY es una proteína de membrana que se encuentra en los tejidos del varón. Se describieron antígenos similares en otras especies, y sería importante en la diferenciación de la gónada heterogamética. En su presencia se desarrolla la médula del esbozo primordial con los túbulos. Las células derivadas del epitelio celómico se agrupan en túbulos seminíferos y dan lugar a las células de Sertoli; las células germinales de estos tubos se multiplican activamente el primer trimestre, pero luego las divisiones cesan y sólo se reactivan en la pubertad. Las células intersticiales de Leydig se identifican al fin del segundo mes; hacia la novena semana aparecen receptores de LH y hCG y comienza la síntesis de testosterona. La producción de testosterona por las células de Leydig es cuantitativamente muy importante al cuarto mes y funcionalmente viriliza el soma fetal. El testículo endocrino es muy activo al tercer mes, ya que produce:

a) *Testosterona*, sintetizada por las células de Leydig, que actúa *per se* o mediante sus derivados reducidos, como la 5α-dihidrotestosterona (DHT), o aromatizados, como los estrógenos. Estos esteroides se unen a receptores proteicos citosólicos y se trasladan al núcleo, donde desarrollan sus efectos genómicos. La síntesis del receptor citosólico de andrógenos está dada por el gen TFM presente en el cromosoma X. En ausencia de dicho gen falta el receptor androgénico y se produce el síndrome del testículo feminizante: la testosterona producida por el testículo no actúa sobre los tejidos blanco por faltar sus receptores. La presencia o ausencia de testosterona durante el período de diferenciación es crítica. En su presencia el desarrollo de los caracteres sexuales adopta la forma viril, incluido el cerebro y su control endocrino de la hipófisis y la conducta sexual. Hay cierta variabilidad de especie en cuanto a la duración de este período crítico. En la rata, por ejemplo, se prolonga hasta los primeros días posnatales, mientras que en el cobayo es totalmente intrauterino.

b) *Hormona antimülleriana.* Es una glicoproteína producida por las células de Sertoli. Provoca la regresión de las estructuras müllerianas del mismo lado. El gen que codifica su producción se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19.

c) Las células de Sertoli también sintetizan dos factores que regulan la meiosis, uno promoviéndola y el otro inhibiéndola.

Alrededor de la séptima semana el embrión humano también tiene desarrollados los *conductos genitales primordiales: de Müller y de Wolff,* de los que se formarán los órganos sexuales internos. Del conducto de Müller surgirán los órganos sexuales femeninos, y del conducto de Wolff, los masculinos. En cada caso, los conductos del sexo opuesto involucionan. Al comienzo de la octava semana se forman los *órganos genitales externos* a partir de un esbozo indiferenciado común. Es decir que alrededor de la séptima y octava semana de la determinación sexual se produce la diferenciación en macho y hembra de las gónadas y de los genitales internos y externos. No serían necesarios inductores gonadales de la diferenciación femenina; en cambio la viril necesita de inductores testiculares como la testosterona y el factor de inhibición mülleriano para los genitales internos y la DHT para los externos.

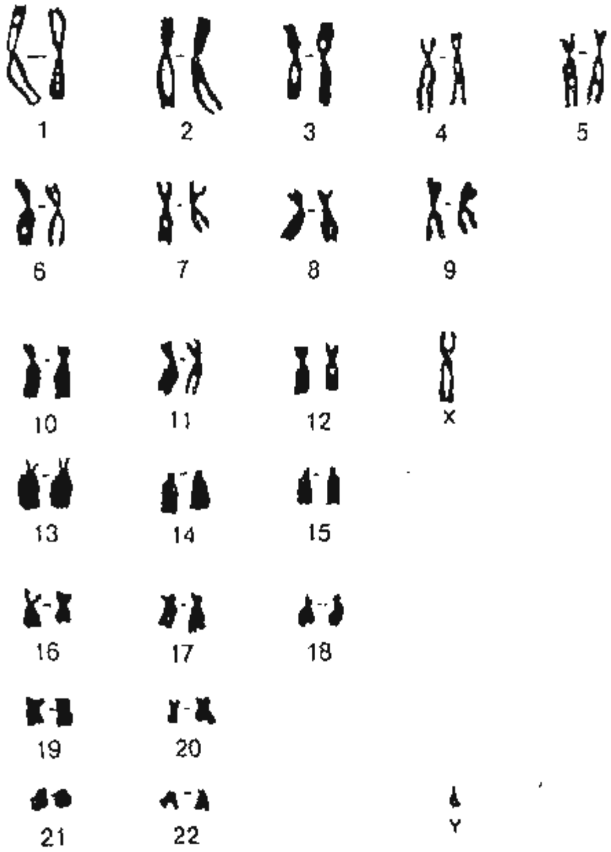


Fig. 53-2. Cariotipo normal en el varón. Después de fotografiados, los cromosomas dispersos de una célula de varón normal fueron recortados, distribuidos por pares y numerados en orden decreciente de tamaño, desde el 1 al 22. A continuación del 12, y sin numerar, se encuentra el cromosoma X, cuyo compañero en el par es Y (en el último renglón). El cariotipo de la mujer carece de cromosoma Y, y en cambio contiene XX; ambos se ubicarían a continuación del número 12. La longitud, la posición relativa del estrechamiento (centrómero) y otros caracteres son elementos de juicio para ubicar a cada cromosoma en el cariotipo. (Fotografía original de J. Lejeune.)

Diferenciación sexual del sistema nervioso central (SNC). Existen diferencias anatómicas y funcionales entre el SNC del macho y de la hembra en especies de experimentación y en el ser humano. El estado endocrino embrionario y fetal condiciona el futuro control neurológico de la secreción gonadotrófica hipofisaria y la conducta sexual, y por lo tanto la vida reproductora. La diferenciación del SNC hacia el tipo femenino requiere la ausencia de testículos y de testosterona, así como la presencia de ovario y de estrógenos, aunque en pequeñas cantidades. El estradiol es captado por una proteína plasmática, la α-fetoproteína (AFP), que lo transporta y libera lentamente. Con la maduración la proteína desaparece de la circulación. La ausencia de virilización por falta de testosterona, más la feminización por las pequeñas cantidades de estradiol, produce un encéfalo femenino, que durante la adultez determina la secreción cíclica de FSH y LH y la conducta femenina (en la rata, lordosis de aceptación del macho); ambas son expresión de la organización estructural, funcional y bioquímica del cerebro de la hembra. Por el contrario, el pasaje del cerebro indiferenciado al tipo masculino requiere de la presencia de testículos y testosterona capaz de ser aromatizada a estrógenos en el tejido neural. Por eso, cantidades altas de estrógenos también virilizan el SNC. En la adultez se liberan tónicamente las gonadotrofinas y la conducta es viril. En los seres humanos existen claramente dos patrones de secreción gonadotrófica: el femenino, con picos de LH y FSH cada 28 días, y el masculino, en el que faltan aquéllos. Los aspectos psicosociales también son típicamente femeninos y masculinos; los valores culturales y educacionales desempeñan un papel de importancia.

En síntesis, el desarrollo de las gónadas, de los genitales internos y externos, del sistema nervioso y del soma están concatenados. Intervienen factores genéticos, hormonas e inductores parcialmente conocidos que relacionan y armonizan esta diferenciación: antígeno HY, factor de inhibición mülleriano, andrógenos (testosterona, DHT), entre otros. En general, su presencia induce virilización y su ausencia feminización. Su falla genera patologías del desarrollo, anatómicas y/o funcionales, detectables tempranamente o muchas veces sólo en la pubertad o en la adultez.

Diagnóstico y estudio de la función sexual. En varias circunstancias médicas es necesario estudiar los caracteres sexuales primarios y secundarios. Esto significa desarrollar una investigación a diversos niveles: 1) sexo cromosómico; 2) sexo cromatínico; 3) sexo morfológico; 4) sexo fisiológico, y 5) sexo psicosocial.

1. *Sexo cromosómico.* Los cromosomas humanos pueden estudiarse histológicamente con facilidad en la práctica diaria. Para ello se cultivan células de la mucosa bucal, linfocitos o fibroblastos y, empleando colchicina, se bloquea su división mitótica durante la metafase. Luego se las somete a una solución hipotónica para que, al dilatarse y

romperse, dejen salir los cromosomas. Posteriormente, éstos se tiñen y se observan con el microscopio (fig. 53-2).

Los 23 pares de cromosomas se divididen convencionalmente de acuerdo con su morfología y se agrupan en lo que constituye el cariotipo. Así pueden estudiarse los 22 pares de autosomas y el par sexual. El cromosoma X es fácilmente distinguible del Y.

En el momento de la separación cromosómica, durante la meiosis, pueden producirse algunas alteraciones; así, una célula hija puede recibir el par cromosómico, mientras que la otra no recibe ninguno. En la disgenesia gonadal (síndrome de Turner o agenesia ovárica) falta el segundo cromosoma sexual, de modo que el cariotipo es 45,XO. La diferenciación se altera: los ovarios son rudimentarios o están ausentes, los genitales internos o externos son femeninos, falta la eclosión puberal y hay esterilidad. La talla es baja y suelen coexistir otras anormalidades. En la disgenesia tubular (síndrome de Klinefelter), el cariotipo es 47,XXY. Es la aberración cromosómica sexual más común. Los genitales son viriles, pero los tubos seminíferos son atróficos, y el intersticio puede secretar cierta cantidad de andrógenos. Suele haber retardo mental. Existen distintas variedades de los síndromes de Turner y de Klinefelter y además se conocen muchos otros tipos de alteraciones cromosómicas sexuales. Algunas de ellas se caracterizan por sus manifestaciones somáticas, sexuales y de la conducta, mientras que otras pasan más inadvertidas. En general, cuando el cariotipo contiene un cromosoma Y, se desarrolla el testículo, aun en presencia de uno o más cromosomas X; cuando falta el Y, falla el desarrollo testicular. En el ser humano se necesitarían al menos dos cromosomas X en ausencia de Y para que se desarrolle el ovario.

2. *Sexo cromatínico.* El corpúsculo de Barr es una estructura coloreada que aparece en el núcleo de algunas células somáticas, cerca de la membrana; también se lo observa como un palillo de tambor en los núcleos de los polimorfonucleares. Se presenta en la hembra, pero no en el macho. Se considera que cuando una célula tiene dos cromosomas X, uno de ellos se inactiva, se condensa y toma con facilidad la coloración para el DNA; con el microscopio se lo observa como un corpúsculo. Existiría un corpúsculo de Barr por cada cromosoma X en exceso de uno (el activo). Por lo tanto, en la hembra normal habrá uno (XX - 1 = 1) y no existirá en el macho (XY - 1 = 0), mientras que en ciertas patologías cromosómicas con exceso de cromosomas X puede detectarse más de uno.

Otra forma de cromatina sexual es el llamado corpúsculo F. Este es una parte del cromosoma Y capaz de ser visualizada por fluorescencia. Su presencia es una estimación del cromosoma Y.

3. *Sexo morfológico.* Aquí es muy importante el estudio de los genitales externos e internos, así como el de los caracteres secundarios extragenitales, los diámetros corporales, la pilosidad, etc., que son reflejo de la función endocrina de las gónadas (fig. 53-3).

Hermafroditismo verdadero. Existen ovario y testículo funcionales en el mismo individuo, acompañados de pene, conducto deferente, próstata, y trompa, útero, etc. Se lo encuentra muy raramente en el ser humano.

Seudohermafroditismo. Coexisten la gónada y la constitución genética de un sexo con los órganos secundarios del otro. Existe un tipo femenino y otro masculino.

El seudohermafrodita *femenino* se caracteriza por tener ovario, no testículos, y caracteres secundarios viriles: voz grave, hirsutismo, mamas pequeñas, clítoris grande peniforme, labios que simulan un escroto; la apariencia es masculina. Anormalmente, pueden virilizarse los genitales de un individuo XX si recibe altas cantidades de andrógenos durante el tercer mes de vida intrauterina. Después de la semana 13, los genitales ya se hallan desarrollados y la exposición anormal a los andrógenos desarrolla el clítoris. Los andrógenos pueden provenir de la suprarrenal fetal, en la hiperplasia suprarrenal congénita, o de la madre, por ejemplo, por un tumor virilizante de ovario o si los recibe iatrogénicamente. Siempre deben reducirse a un mínimo los tratamientos maternos, sobre todo con fármacos tan potentes como lo son los esteroides sexuales.

El seudohermafrodita *masculino* tiene testículos, pero alterados, con caracteres sexuales secundarios feminizados. Fallan la secreción virilizante del testículo y el factor de regresión mülleriano, lo cual permite que existan genitales internos femeninos. En ciertos casos de síndrome de testículo feminizante, los testículos presentes secretan testosterona, pero los tejidos efectores no responden a ella, por lo cual se feminizan los genitales externos y no se desarrollan las estructuras wolffianas. La presencia del factor de regresión mülleriano hace que involucionen los genitales internos femeninos.

En general, los seudohermafroditismos tienen una historia de alteraciones cromosómicas, de fallas de la secreción testicular o suprarrenal, o de tratamientos exógenos con hormonas sexuales.

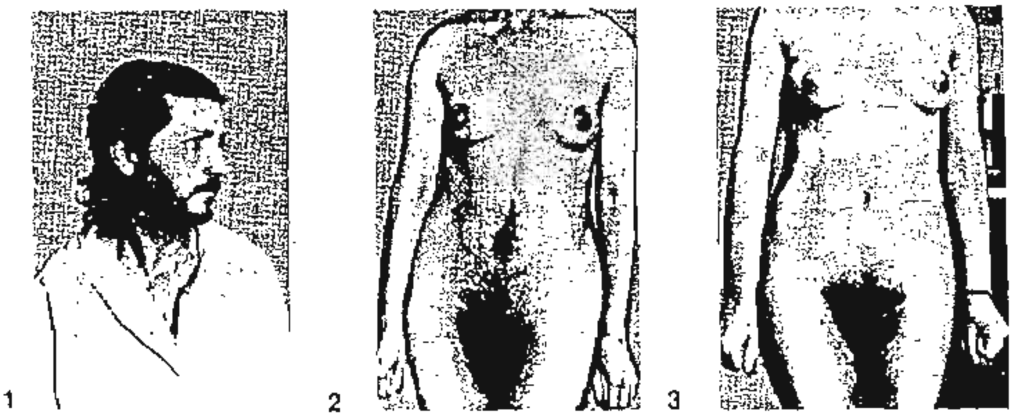


Fig. 53-3. Virilización por arrenoblastoma del ovario. Mujer de 29 años. *1 y 2.* Antes de operar: virilización de la cara y el cuerpo, con atrofia de las mamas; *3.* A los 6 meses de la operación: la hipertricosis desapareció casi por completo y aumentó el volumen de los senos. Más tarde dio a luz a dos niños. (De Althabe, A.; Colillas, D. y Di Paola, G. Bol. Soc. Obst. Ginecol. (Buenos Aires) 18:739, 1939.)

4. *Sexo fisiológico.* Las diferencias funcionales entre el varón y la mujer se mencionan en los capítulos respectivos: distinta concentración eritrocitaria y capacidad de transporte de oxígeno, diferencias en la capacidad vital, etc. Específicamente relacionadas con el sexo se hallan la función de los genitales y la regulación neuroendocrina de la reproducción. Hoy podemos estudiar con precisión la función gametogénica gonadal, realizar un espermatograma, establecer el diagnóstico de ovulación, etc., así como registrar las variaciones minuto a minuto de las hormonas en sangre (en picogramos o nanogramos), como se verá luego.

5. *Sexo psicosexual o conductal.* La sexualidad de cada individuo se integra a la función del grupo. Es un proceso complejo que requiere de un estudio especializado en el ser humano.

Experimentalmente puede modificarse la conducta sexual alterando el entorno hormonal del animal. En la rata hembra, la secreción ovárica provoca cada cuatro a cinco días cambios conductales profundos que llevan a la hembra a aceptar al macho. Se desarrolla en ésta el reflejo de lordosis, el cuerpo se arquea, elevando la cabeza y las patas posteriores, lo que facilita la cópula. Esta conducta se debe a los estrógenos. Una hembra ovariectomizada no acepta al macho, lo cual se revierte si se le administran estrógenos. Con el aditamento de progesterona el animal desarrolla una conducta maternal y comienza la construcción del nido. El macho también tiene una conducta de apareamiento definida: monta y abraza a la hembra mediante sus patas anteriores y realiza rápidos movimientos de la pelvis, continúa la fase de penetración y concluye con una etapa prolongada de introducción y eyaculación. Esta conducta requiere de los andrógenos.

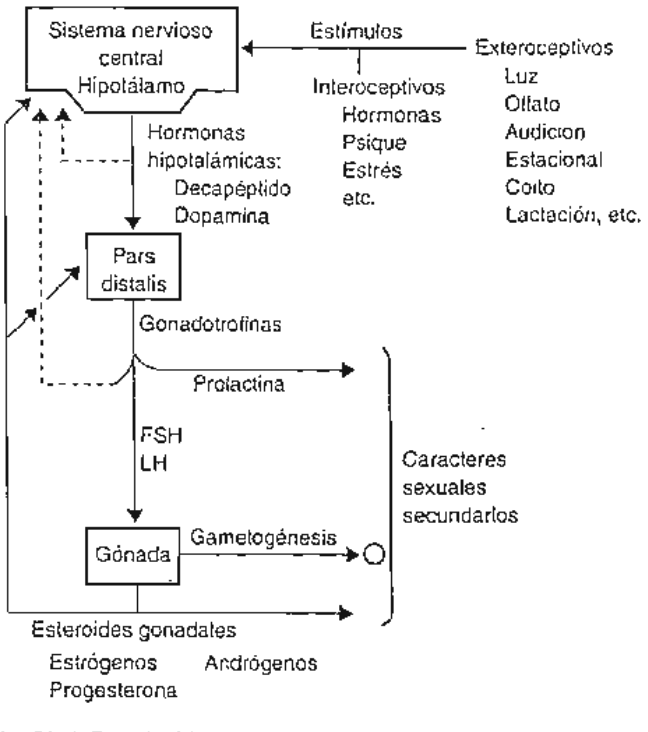


Fig. 53-4. Regulación neuroendocrina de la función sexual. Los tres niveles de regulación: nervioso, adenohipofisario y gonadal, se hallan relacionados por las hormonas hipotalámicas, gonadotróficas y gonadales. De ellas, sólo los esteroides sexuales y la prolactina actúan netamente sobre los caracteres sexuales secundarios.

REGULACION NEUROENDOCRINA DE LA REPRODUCCION

Regulación neuroendocrina. La función reproductora es regulada e integrada por los sistemas endocrino y nervioso (fig. 53-4), que actúan coordinadamente para lograr el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales y las conductas relacionadas. El sistema nervioso es receptor y coordinador de los estímulos, externos o internos, que influyen sobre la reproducción (luz, olfato, hormonas, etc.) y elabora las hormonas hipotalámicas que por la circulación portal hipofisaria llegan a la *pars distalis* del lóbulo anterior de la hipófisis. Las hormonas hipotalámicas liberadoras de LH y FSH (GnRH o LHRH), y la inhibidora de prolactina (dopamina), regulan la liberación de hormonas hipofisarias gonadotróficas (FSH y LH) y de prolactina. Estas hormonas hipofisarias son transportadas por la circulación general y actúan sobre la gónada. La secreción gonadal, además de desarrollar y mantener los caracteres sexuales, retroactúa sobre el encéfalo y la hipófisis para regular la liberación de las hormonas hipotalámicas y gonadotróficas.

Hay, pues, tres niveles de regulación: nervioso, adenohipofisario y gonadal, relacionados por hormonas que son transportadas por la circulación portal o general. Sólo la secreción gonadal y la prolactina ejercen efectos de importancia sobre los caracteres sexuales secundarios; ambas gonadotrofinas comunican a los distintos niveles entre sí y cierran el largo circuito encefalohipofisogonadal. Las gonadotrofinas actuarían directamente sobre la producción de hormonas hipotalámicas (circuito corto hipofisohipotalámico) y, más aún que las propias hormonas hipotalámicas, podrían autorregularse actuando sobre el sistema nervioso (circuito ultracorto hipotalamohipotalámico). Además, existe una regulación horizontal a cada nivel: las neuronas se relacionan entre sí y con la glía; las células adenohipofisarias se relacionan entre sí (comunicación paracrina y también autocrina), y los distintos grupos celulares que integran cada gónada se relacionan entre sí, lo que contribuye al microambiente óptimo para la gametogénesis y la secreción.

Los mecanismos se hallan integrados con el organismo como un todo e interactúan con éste. A causa de ello, la actividad de otras glándulas endocrinas, como la suprarrenal, la tiroides y la pineal, así como el estado de salud general, pueden influir profundamente en la función reproductora. Examinaremos el papel que desempeña cada nivel de regulación y el de sus hormonas.

Sistema nervioso central. Hipotálamo

El papel del encéfalo en la reproducción ha sido investigado mediante una variada e ingeniosa metodología. Básicamente, se estudian las modificaciones de los caracteres sexuales primarios y secundarios en relación con cambios provenientes del medio interno o externo o como resultado de lesiones o estímulos de zonas nerviosas circunscritas, o por acción de drogas neurotropas. La observación de casos clínicos aporta datos de gran interés. La genética y la biología molecular sustentan los avances más recientes.

a) *Estímulos ambientales.* La luz, el olfato, la audición, la temperatura y los cambios estacionales pueden desencadenar reflejos neuroendocrinos de vía aferente nerviosa y eferente hormonal: estímulos visuales desencadenan la ovulación en la paloma, mientras que el coito provoca la ovulación en la coneja, la gata y el hurón, y el abrazo sexual lo hace en el sapo (ovulación refleja). En las especies de ovulación cíclica (roedores, antropoides, humanos), ésta se modifica con el cambio del régimen lumínico. Los olores pueden ser excitantes poderosos de la actividad sexual y del apareamiento en muchas especies. En el ser humano, los estímulos físicos ambientales tienen menor influencia, pero la adquieren los psíquicos. Los cambios menstruales pueden deberse a factores emocionales en casos de guerra, prisión, ceguera e incluso viajes o tensiones emocionales más moderadas.

b) *Lesiones encefálicas.* La interrupción, experimental o patológica, de la conexión portal entre el encéfalo y la hipófisis impide la llegada de hormonas hipotalámicas a la *pars distalis* y, por tanto, la regulación hipotalámica sobre la secreción adenohipofisaria. Disminuye notablemente la secreción de hormonas foliculoestimulante y luteinizante y aumenta la de prolactina. El ciclo estral se detiene, los cuerpos lúteos persisten y no se producen nuevas ovulaciones. En ambos sexos hay esterilidad y regresión de los caracteres. Si se regenera la conexión vascular portal, la sintomatología cede.

Otras lesiones producen sintomatología acorde con el área afectada. Las lesiones del hipotálamo anterior provocan la detención de los ciclos vaginales y la aparición de ovarios poliquísticos carentes de cuerpos lúteos. En esta área hipotalámica anterior residiría el control neurológico que regula la *secreción cíclica de gonadotrofinas* propia de la rata hembra. Cuando la lesión abarca al núcleo ventromediano, se agregan hiperfagia y obesidad y se obtiene un estado adiposogenital experimental. La desconexión hipotalamoencefálica por cirugía estereotáxica experimental secciona las fibras que unen al hipotálamo con el encéfalo y conserva intacta la conexión portal del hipotálamo con la *pars distalis*. Así, fue posible localizar una región del hipotálamo basal y medial —que incluye al núcleo arciforme— que puede conservar cierta actividad gonadotrófica cuando se la aísla del encéfalo: el *área hipofisotropa*. Es capaz de mantener la histología hipofisaria y de permitir la aparición de células poscastración en la hipófisis, pero no conserva la secreción cíclica de gonadotrofinas de la hembra y la ovulación. En el área hipofisotropa de la rata residiría el *control neurológico tónico, basal, de la secreción gonadotrófica*. Para que tenga lugar la secreción cíclica propia de la hembra adulta, es necesario que el área hipofisotropa conserve su conexión normal con el área hipotalámica anterior preóptica-supraquiasmática, asiento del control cíclico de la secreción gonadotrófica y de la ovulación (fig. 53-5). El *núcleo dimórfico sexual* del área preóptica medial se halla muy desarrollado en el macho, pero no en la hembra. Se relaciona con el control de gonadotrofinas y con la conducta sexual. Su desarrollo depende de la presencia o ausencia de esteroides sexuales en el período crítico de la organización cerebral (la primera semana posnatal en la rata). Constituye un ejemplo del dimorfismo sexual del cerebro. En los monos superiores y en el ser humano las neuronas decapeptidérgicas se hallan en un centro pulsátil único en la región hipofisotropa del hipotálamo.

c) *Actividad eléctrica.* La adecuada excitación eléctrica, difusa o localizada, de ciertas áreas del hipotálamo puede desencadenar la descarga gonadotrófica y la ovulación en la coneja o la rata, pero la estimulación directa de la hipófisis es ineficaz. En el mono, la estimulación de ciertas áreas límbicas provoca erección y eyaculación. Los registros eléctricos encefálicos también varían con la actividad sexual. Mediante microelectrodos se han identificado algunas unidades neuronales relacionadas funcionalmente con la secreción hipofisaria.

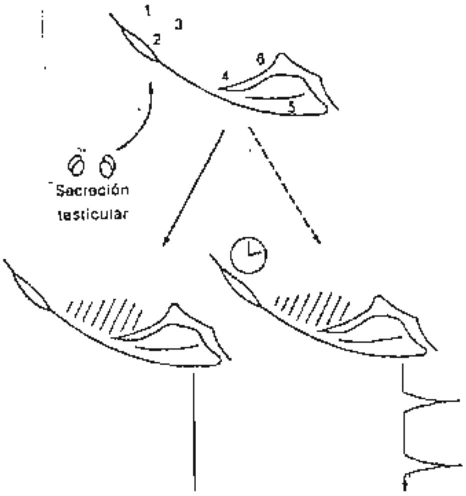


Fig. 53-5. Diferenciación sexual del hipotálamo en roedores. *Arriba.* Al comienzo del desarrollo, el hipotálamo es sexualmente indiferenciado. Durante un período crítico de la embriogénesis, la secreción testicular viriliza el control nervioso de la secreción gonadotrófica, mientras que en ausencia de esa secreción el control se feminiza. En el primer caso, al llegar a la edad adulta, la secreción gonadotrófica es aproximadamente constante, tónica (*abajo izquierda*). El control en la hembra es cíclico, con descargas ovulatorias de gonadotrofinas durante la edad adulta (*abajo derecha*). La secreción testicular durante el período crítico actuaría sobre el hipotálamo anterior y la región preóptica-supraquiasmática: en su ausencia aparece el reloj biológico cíclico; en su presencia, ese reloj se anula. Ambos sexos tienen una secreción basal regulada por el área hipofisotropa (*rayada*). *1*, área preóptica; *2*, núcleo supraquiasmático; *3*, área hipotalámica anterior; *4*, núcleo arciforme; *5*, hipófisis; *6*, complejo mamilar. Con el objeto de simplificar no se representan los ciclos comunes a ambos sexos: vital, estacional y diario, ni la descarga pulsátil de gonadotrofinas.

d) *Acción de fármacos y drogas.* Las sustancias de acción preponderante sobre el sistema nervioso central, como los anestésicos, los barbitúricos y las que remedan o antagonizan a los neurotransmisores, pueden provocar alteraciones neuroendocrinas. Los neurotransmisores participan en los circuitos nerviosos que convergen sobre las neuronas productoras de las hormonas hipotalámicas. Las aminas adrenérgicas estimulan la liberación de gonadotrofinas e inhiben la secreción de prolactina, efectos abolidos por los bloqueadores adrenérgicos. Los anestésicos, barbitúricos y atropínicos son capaces de bloquear la descarga ovulatoria de gonadotrofinas. Debe considerarse que todo fármaco neurotrópico puede, potencialmente, modificar el control hipofisario.

La acción de drogas prohibidas es absolutamente deletérea de la función reproductora. Actúan a todos los niveles, nervioso, hipofisario, gonadal; sobre la actividad neural son decididamente nocivas: afectan las sinapsis y destruyen irreversiblemente neuronas. Algunas de estas acciones son fácilmente explicables. Los opioides actúan sobre sus receptores endógenos e inhiben las neuronas GnRH; cae así la secreción del decapéptido y de gonadotrofinas y se produce hipogonadismo; al mismo tiempo inhiben la neurona dopaminérgica, lo que provoca hiperprolactinemia. Otros mecanismos de acción de estas drogas son menos conocidos, pero siempre concluyen en pérdida de la libido y de la función sexual.

e) *Acción de las hormonas sobre el sistema nervioso central.* El encéfalo regula la secreción endocrina y, recíprocamente, las hormonas ejercen acciones organizativas, de retroalimentación y sobre la conducta sexual al actuar directamente sobre el sistema nervioso. Serán estudiadas al examinar cada hormona.

f) *Evidencias clínicas.* Las lesiones neurológicas de distinta etiología pero que casi siempre involucran directa o indirectamente al hipotálamo o a la pineal se manifiestan por trastornos endocrinos sexuales, en particular pubertad precoz, cambios menstruales y de la libido.

Existen varias regiones neurales *extrahipotalámicas* capaces de influir profundamente en la actividad reproductora. El sistema límbico y algunas vías sensoriales como la auditiva, la olfatoria y la visual pueden ejercer gran influencia en ciertas especies. En el ser humano adquiere importancia la actividad psíquica superior, pero toda la actividad extrahipotalámica actúa a través del hipotálamo, vía final común desde el encéfalo hacia la hipófisis.

g) *Mediante técnicas de biología molecular* se pudieron identificar péptidos y receptores en el SNC, hipófisis y gónadas que tienen profundas implicancias en la reproducción y que se describen en los capítulos respectivos.

Hormonas hipotalámicas: GnRH, dopamina. Las hormonas hipotalámicas hipofisotropas son sintetizadas por neuronas cuyos axones convergen en la eminencia media. Son liberadas al plexo capilar primario y llegan por vía portal a la hipófisis. En ésta podrían regular una o varias de las etapas de elaboración hormonal: síntesis, transporte, acumulación, liberación y activación. Cada hormona anterohipofisaria tendría por lo menos una hormona hipotalámica que la regula (tabla 53-2). Dos se hallan directamente relacionadas con la función reproductora: el decapéptido GnRH, que libera gonadotrofinas, y la catecolamina dopamina, que inhibe la secreción de prolactina.

GnRH (LHRH, LRF, luliberina). Es el decapéptido (piro) Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH_2, que libera LH y FSH por acción directa sobre los gonadotropos adenohipofisarios. Se sintetiza a partir de una prohormona en las neuronas hipotalámicas y es liberado en pulsos a la circulación portal. En el ser humano, en dosis de nanogramos o de microgramos, libera LH y FSH en niños y adultos de ambos sexos cuando se lo inyecta por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea o se lo suministra por vía nasal. Actúa en minutos y su acción es dosis-dependiente. Su efecto liberador puede modificarse por tratamiento hormonal, en particular con esteroides sexuales, previamente a su administración. Las mujeres con ciclos anovulatorios, convenientemente tratadas, logran ovular después de la administración del decapéptido. En todos los casos es necesario que la capacidad de la *pars distalis* y su reserva funcional hormonal sean adecuadas.

Estudios filogenéticos indican que la GnRH es una molécula muy antigua y que durante la evolución distintas formas moleculares derivaron a partir de un gen ancestral común. Hasta hoy se describieron ocho variantes moleculares diferentes y al menos dos, incluida la descrita precedentemente, se hallan en los mamíferos. También se postula que durante la evolución estos péptidos adquirieron distintas funciones reguladoras en el SNC y fuera de éste, donde también se los halla: en el SNC la GnRH actúa como hormona reguladora de las gonadotrofinas y como neurotransmisor/neuromodulador; en las gónadas, la placenta y en ciertos tumores actuaría como regulador paracrino (existen receptores para el decapéptido en esos tejidos).

El *receptor de GnRH* es una estructura de 328 aminoácidos en el ser humano, con siete dominios transmembrana acoplados a proteína G. Hay variantes según la especie.

La neurona GnRH. Los cuerpos neuronales se distribuyen difusamente a través de la base del cerebro anterior de los mamíferos. En la rata se los observa cercanos a la ban-

Tabla 53-2. Hormonas y factores hipotalámicos relacionados con la reproducción

	GnRH (LH-RH; FSH-RH; luliberina)	*Dopamina (prolactostatina; PIF)*	*Otros postulados*
Acción hipofisotropa	Libera LH y FSH	Inhibe la liberación de prolactina	1. Hormona liberadora de FSH (FSH-RH) (selectiva)
Otras acciones	Directamente sobre la gónada y el SNC. Placenta. Ciertos tumores	Neurotransmisor. Regulador local	
Química	Decapéptido	Dopamina (catecolamina)	2. Hormona liberadora de prolactina (PRF) (selectiva, no es la TRH ni la serotonina, aunque ambas liberan prolactina), VIP o un principio del lóbulo posterior
Localización	Eminencia media; área preóptica-supraquiasmática; regiones extrahipotalámicas	Núcleo arciforme (haz tuberoinfundibular), SNC	
Sangre portal	Presente en pulsos	Presente, fluctuante de acuerdo con circunstancias fisiológicas o patológicas	
Receptores hipofisarios	En el ser humano, péptido de 328 aa con 7 dominios transmembrana	D_2	
Análogos	Agonistas y antagonistas más potentes, duraderos	Drogas dopaminérgicas: bromocriptina Drogas antidopaminérgicas: haloperidol	
Regulación	Secreción gonadal (circuito largo) Secreción gonadotrófica (circuito corto) Secreción hipotalámica (circuito ultracorto) Neurotransmisores (red neuronal) Neuromoduladores paracrinos	Secreción gonadal (estrógenos) Secreción prolactínica (circuito corto) Otras secreciones hipotalámicas y neurotransmisores Succión. Estrés	

da diagonal de Broca, el *organum vasculosum* de la lámina terminal, las áreas preóptica e hipotalámica anterior y el hipotálamo basal alrededor del núcleo arciforme. En los antropoides y en el ser humano, las neuronas GnRH se organizan en un centro pulsátil único en la región basal del hipotálamo y liberan sincrónicamente pulsos del decapéptido cada 45-60 minutos.

Las neuronas GnRH son un caso único de migración centrípeta en el SNC: durante la embriogénesis aparecen en la placoda olfatoria y migran centrípetamente a través del primer par craneano hasta ubicarse en la región preóptica-supraquiasmática y en el área hipofisotropa. Desde aquí envían sus axones al plexo portal primario. Sus cuerpos neuronales se organizan en los monos antropoides, y posiblemente en el ser humano, en un *centro pulsátil:* los cuerpos neuronales se interconectan y liberan al unísono GnRH a la circulación portal (fig. 53-6). Esta pulsatilidad se halla básicamente regulada por los esteroides sexuales.

El origen de estas neuronas en la placoda explicaría los hallazgos de casos clínicos de asociación entre trastornos de la olfacción e hipogonadismo (síndrome de Kallmann). Se calcula que existen unas 1.000 a 2.000 neuronas con capacidad de secretar el decapéptido. Es llamativo que sólo la mitad de ellas tienen axones que llegan al plexo portal, liberan pulsos de GnRH y controlan la secreción gonadotrófica, la reproducción y, en consecuencia, la preservación de la especie. La otra mitad de las neuronas GnRH no tienen terminaciones en el plexo portal y utilizan al decapéptido como neurotransmisor o neuromodulador en circuitos relacionados principalmente con la conducta sexual. En el hipotálamo, las neuronas decapeptidérgicas se interconectan y sincronizan su actividad pulsátil: todas ellas secretan al unísono hacia la circulación portal. Sobre estas neuronas actúan distintas hormonas, neurotransmisores y neuromoduladores para regular su pulsatilidad. Se logró cultivarlas y clonarlas, y se observó que sintetizan, procesan y secretan GnRH en pulsos.

Análogos. Se han desarrollado análogos del decapéptido original por sustitución de uno o varios aminoácidos. Con estos análogos se procura obtener alguna ventaja desde el punto de vista de su utilización médica; por ejemplo, los de larga duración pueden requerir una sola aplicación mensual. En general, los análogos tienen mayor afinidad por el receptor que el decapéptido original y permanecen unidos más tiempo. En una primera fase, el análogo se une al receptor y descarga FSH y LH, a veces masivamente (acción agonista), pero luego de agotado el gonadotropo y permanecer unido al receptor evita la acción de la GnRH endógena, lo que lleva a hiposecreción gonadotrófica, a veces duradera, e hipogonadismo (acción antagonista).

El uso clínico de GnRH y sus análogos puede perseguir fines terapéuticos, para inducir la descarga de LH y la ovulación o para provocar hipogonadismo (castración farmacológica) en ciertos tumores hormonodependientes, pubertad precoz, etc., o usarse como medio de diagnóstico para distinguir un trastorno de la secreción gonadotrófica de origen hipofisario de otro extrahipofisario. Una respuesta hipofisaria normal al decapéptido sugiere función pituitaria conservada.

Dopamina (prolactostatina, PIF, PIH). Es la hormona hipotalámica inhibidora de la liberación de prolactina: disminuye la síntesis y la secreción de ésta al actuar sobre el lactotropo. Químicamente es una catecolamina derivada del aminoácido L-tirosina.

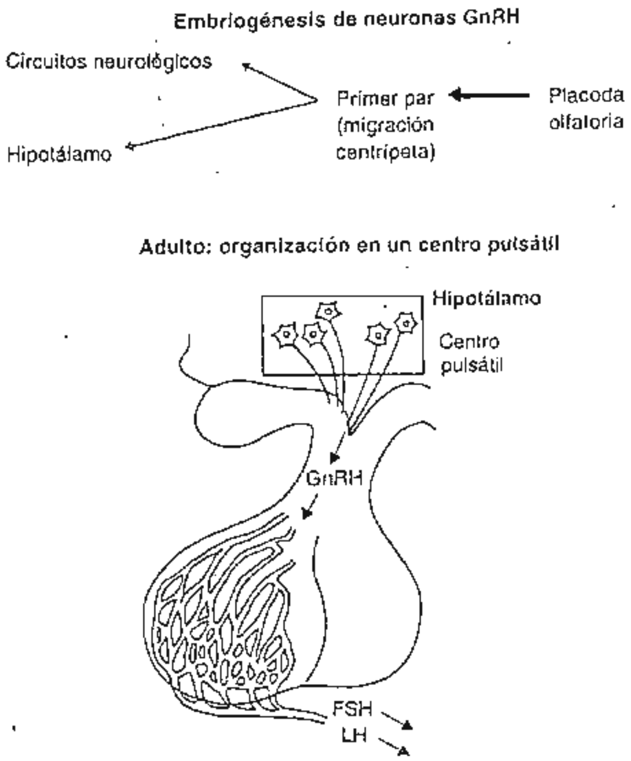

Embriogénesis de neuronas GnRH
Circuitos neurológicos
Primer par (migración centrípeta)
Placoda olfatoria
Hipotálamo
Adulto: organización en un centro pulsátil
Hipotálamo
Centro pulsátil
GnRH
FSH
LH

Fig. 53-6. Ontogenia de la neurona GnRH y su organización en un centro pulsátil. Durante el desarrollo embrionario, en la placoda olfatoria aparecen neuronas primitivas que migran a través del primer par craneano, fenómeno descrito en toda la escala zoológica. Aproximadamente la mitad de las neuronas migrantes terminan localizándose en el hipotálamo, donde se organizan en un *centro pulsátil.* En los antropoides adultos las neuronas liberan sincronizadamente GnRH a la circulación portal.

Existe una secreción pulsátil de dopamina hacia la sangre portal que mantiene inhibida minuto a minuto la liberación de prolactina (tono dopaminérgico). Este tono inhibitorio disminuye por la succión, por los estrógenos y por algunas drogas neurotrópicas, circunstancias que incrementan la prolactinemia. Contrariamente, los inhibidores de la monoaminooxidasa aumentan el tono y decrecen la secreción prolactínica. Por acción directa sobre receptores D_2 en la membrana del lactotropo, la dopamina y las drogas dopaminérgicas inhiben la síntesis y liberación de la hormona. La dopamina es un ejemplo de que una misma molécula puede ejercer distintas funciones de acuerdo con la histoarquitectura en la que se halla: es una hormona hipotalámica cuando es secretada en la circulación portal; un neurotransmisor cuando es liberada al espacio sináptico, y una comunicadora intercelular local paracrina cuando actúa en el espacio intercelular, que no es ni vascular ni sináptico.

Neuronas dopaminérgicas. Las de función neuroendocrina se hallan en el núcleo arciforme y, mediante axones cortos, liberan dopamina en el plexo portal primario de la eminencia media (haz dopaminérgico tuberoinfundibular). Otros axones llegan a la *pars nervosa.* Por los vasos portales, largos o cortos, la catecolamina llega al lactotropo, al que inhibe.

Otras neuronas utilizan dopamina como neurotransmisor. Se encuentran en distintas regiones del SNC, como los núcleos de la base, y cumplen funciones relacionadas con la actividad motora, la ideación, etc. Los fármacos que se utilizan para suprimir la secreción del lactotropo en casos de hiperprolactinemia, como los derivados del cornezuelo de centeno, actúan también sobre otros circuitos dopaminérgicos y producen efectos indeseables. Igualmente, fármacos que se usan para modificar trastornos psiquiátricos, como el haloperidol, provocan hiperprolactinemia como efecto colateral indeseable al bloquear los receptores D_2 en el lactotropo.

Otros factores hipotalámicos relacionados con la reproducción. Se postuló la existencia de otra hormona liberadora de FSH, distinta de la GnRH, aunque su naturaleza química se ignora y la disociación en la secreción de LH y FSH observada en situaciones fisiológicas o patológicas podría explicarse por el efecto supresor de la inhibina sobre la FSH.

Otro posible factor inhibitorio de la descarga de prolactina sería el ácido γ-aminobutírico (GABA): en el núcleo arciforme se hallan neuronas gabaérgicas con terminaciones en el plexo portal (haz tuberohipofisario gabaérgico). Se estudia la existencia de un factor hipotalámico liberador de prolactina (prolactoliberina, PRF). El efecto liberador se observa fácilmente en las aves, pero su existencia e importancia en los mamíferos no están aclaradas. La hormona hipotalámica liberadora de tirotrofina (tiroliberina, TRF) es un tripéptido (piro) Glu-His-Pro amida que, además de estimular la liberación de tirotrofina, libera a dosis farmacológicas prolactina. Las hormonas hipotalámicas son muy eficaces en dosis pequeñas, pero sus efectos no tienen mucha especificidad, ya que el decapéptido libera LH y FSH y el tripéptido libera tirotrofina y prolactina. También se postuló que estarían relacionados con la reproducción un principio presente en la neurohipófisis, la oxitocina y el VIP. La serotonina es un neurotransmisor que participa en los circuitos neurológicos que facilitan la descarga de prolactina. El efecto liberador de la serotonina es importante por su acción a nivel del SNC, pero no actúa directamente sobre el lactotropo. Los péptidos opioides endógenos —encefalinas, endorfinas— estimulan por acción neurológica la descarga prolactínica e inhiben la gonadotrófica. Se postuló que otros neurotransmisores/neuromoduladores, como la histamina, la acetilcolina, los aminoácidos excitatorios, el óxido nítrico, etc., también formarían parte de circuitos neuronales que regulan la secreción de gonadotrofinas y de prolactina.

Hipófisis y función sexual

La *pars distalis* del lóbulo anterior de la hipófisis, por medio de las hormonas gonadotróficas, desarrolla y mantiene anatómica y funcionalmente las gónadas, produce la maduración de los gametos y su liberación, y activa la síntesis y secreción de sus hormonas: estrógenos, progesterona y andrógenos; además actúa sobre los caracteres sexuales femeninos y masculinos indirectamente, a través de la secreción gonadal. La prolactina ejerce su efecto más importante sobre la glándula mamaria; en el ser humano tendría poca acción directa sobre la gónada.

La *pars distalis* es igualmente necesaria para que se produzcan y se mantengan la preñez y la secreción láctea, porque por un lado interviene en la ovulación, la preparación del endometrio para la nidación y el mantenimiento del embrión, y por otro interviene directa o indirectamente en el desarrollo de la glándula mamaria y en su secreción. La *pars nervosa* participa mediante la secreción de oxitocina. Este nonapéptido tiene diversas funciones; las más importantes son la contracción del miometrio gravídico y la eyección láctea. Entre la *pars distalis* y las gónadas existe una relación mutua. La hipófisis desarrolla y mantiene a las gónadas y éstas, a través de las hormonas sexuales, controlan la función gonadotrófica hipofisaria. Los esteroides sexuales actúan sobre el sistema nervioso, regulando las hormonas hipotalámicas, y también sobre la *pars distalis*, controlando la liberación de gonadotrofinas.

Gonadotrofinas. En sentido amplio, se llama gonadotrofinas a las sustancias capaces de estimular las gónadas. Según su origen, se las divide en hipofisarias y coriónicas. Las gonadotrofinas hipofisarias son aquellas que se extraen de la hipófisis y que se hallan en la sangre y la orina del varón y la mujer no embarazada. Las gonadotrofinas coriónicas o placentarias son las que se encuentran en la orina de la mujer embarazada y en el suero de la yegua preñada. Más recientemente se desarrollaron por biotecnología las gonadotrofinas DNA recombinantes (r-hFSH, r-hLH y r-hCG) para su utilización farmacológica (tabla 53-3).

Gonadotrofinas hipofisarias. Son las hormonas foliculoestimulante (FSH), luteinizante o estimulante de las células intersticiales (LH, ICSH). Son glicoproteínas sintetizadas en las células basófilas gonadotropas que, tras ser liberadas en los capilares fenestrados anterohipofisarios, llegan por la circulación general a las gónadas. Es posible cuantificar todas y cada una de estas hormonas mediante métodos biológicos o radioinmunológicos.

Hay técnicas *in vivo* e *in vitro* que informan sobre la actividad biológica de las hormonas, es decir, miden su acción fisiológica real. Mediante técnicas radioinmunoanalíticas y otros ensayos de competición, es posible cuantificar pequeñas cantidades —como picogramos o nanogramos por mililitro de líquidos corporales— de hormonas peptídicas u otras hormonas, vitaminas o fármacos de distinta naturaleza química (fig. 53-7). Se trata de técnicas muy sensibles que cuantifican la actividad inmunológica. Esta puede coincidir o no con la actividad biológica, ya que una u otra actividad puede verse alterada por cambios moleculares. En ciertos casos es útil medir la actividad biológica comparativamente con la radioinmunoanalítica.

La FSH, la LH y la prolactina tienen algunas propiedades en común. Todas son reguladas por las hormonas hipotalámicas, se sintetizan en el retículo endoplasmático granular, se acumulan en el complejo de Golgi y se almacenan en gránulos de secreción que pueden ser liberados por exocitosis o fusión con la membrana celular. En la sangre experimentan variaciones relacionadas con circunstancias fisiológicas conocidas (ciclo menstrual, lactación, etc.), pero además presentan cambios de menor magnitud, aunque muy frecuentes, de hora en hora, por los cuales sus niveles plasmáticos basales oscilan. Son liberadas en *pulsos* abruptos por los gonadotropos o los lactotropos, que lo hacen sincrónicamente y ocasionan un ascenso plasmático de la hormona. Al cesar el pulso, la hormona decae en el plasma de acuerdo con su vida media biológica. La vida media plasmática y el ritmo de los pulsos de descarga son influidos por los esteroides sexuales y por la GnRH y la dopamina, respectivamente.

En el caso de la *LH* y la *FSH* en la *mujer adulta*, al ritmo de *pulsos* se superponen los *picos* preovulatorios de gonadotrofinas.

Cada hormona glicoproteica gonadotrófica está constituida por dos subunidades, α y β, que aisladamente son ineficaces. La subunidad α es común a varias hormonas

Tabla 53-3. Gonadotrofinas y prolactina

	Origen y composición	*Hormona hipotalámica reguladora*	*Principales efectos en el ser humano*	*Principales variaciones séricas en el ser humano*	*Principales utilidades clínicas*
Gonadotrofinas hipofisarias					
1. Foliculoestimulante (FSH)	Célula basófila; gonadotropo FSH; glicoproteína	GnRH (decapéptido)	Gametogénesis	Ascenso en pico ovulatorio, fase menstrual, pubertad, menopausia, castración	De la orina de la mujer menopáusica se extraen conjuntamente gonadotrofinas FSH y LH (hMG)
2. Luteinizante (estimulante de las células intersticiales; LH; ICSH)	Célula basófila; gonadotropo LH; glicoproteína	GnRH (decapéptido)	Estimula la secreción interna gonadal Ovulación Luteotrófica	Descenso en prepúberes, varón adulto, mayor parte del ciclo menstrual, terapia con esteroides sexuales	
3. Prolactina (luteotrófica, mamotrófica; LTH; PRL)	Célula acidófila; prolactínica; proteína	Dopamina (catecolamina) (PIF) ¿Prolactoliberina (PRF)?	Mamotrófica Lactogénesis Galactopoyesis	Ascenso en embarazo, lactación, sueño, estrés, cordón umbilical, recién nacido, terapia con estrógenos Descenso en condiciones basales, castración	
Gonadotrofinas placentarias					
1. Gonadotrofina coriónica humana (hCG)	Célula de Langhans (citotrofoblasto); glicoproteína		Mantiene el cuerpo lúteo del embarazo	Aparece rápidamente con el embarazo; desaparece a las horas o pocos días después del parto	Se aísla de la orina de embarazada; efecto similar al de la LH Diagnóstico del embarazo
2. Gonadotrofina de suero de yegua preñada (PMS)	Capas endometriales de la placenta de yegua; proteína de alto peso molecular			Aparece durante la preñez de la yegua	Efecto similar al de la FSH Uso limitado por aparición de anticuerpos
Gonadotrofinas recombinantes	Industria biotecnológica		Similares a las endógenas		Reemplazan a las naturales en el uso farmacológico

glicoproteicas de una misma especie, mientras que la β daría la especificidad hormonal. La subunidad β puede ser cuantificada por radioinmunoanálisis; se ha logrado su producción por DNA recombinante.

Los tejidos sobre los cuales actúan las gonadotrofinas se caracterizan por tener receptores hormonales, es decir, moléculas en la membrana celular capaces de fijar con gran afinidad la hormona y de ser saturadas por ella. En gran parte su efecto se ejerce por medio del AMP cíclico.

a) La *FSH* tiene acción gametogénica: es fundamental para la ovulación y la espermatogenésis. Mantiene y repara el epitelio seminífero, pero es inactiva sobre el intersticio, la secreción androgénica y los caracteres secundarios. En la hembra activa el crecimiento y la maduración folicular y estimula la granulosa, pero no estimula el intersticio ni la teca. La concentración de FSH plasmática en la mujer adulta es máxima en el momento previo a la ovulación. También es alta en el plasma y en la orina después de la menopausia y en la castración, en ambos casos por descenso del freno esteroideo gonadal. Es baja en el plasma de niños y niñas prepúberes, en la mujer fuera del pico ovulatorio y en el varón. Su secreción disminuye por acción de una hormona proteica de origen gonadal, la *inhibina*. El efecto de la inhibina se ejerce sobre la secreción de FSH, pero no sobre la de LH.

b) La *LH* (o *ICSH*) activa en el macho normal o hipofisoprivo el desarrollo del intersticio testicular (células de Leydig) y su secreción androgénica, mediante la cual estimula los caracteres sexuales secundarios. En la hembra provoca la rotura del folículo maduro con la consecuente ovulación y aparición del cuerpo amarillo; además, desarrolla las células tecales y activa el intersticio. Muchos de los efectos sobre el testículo y el ovario se deben a una acción sinérgica entre ambas gonadotrofinas, los esteroides sexuales y factores paracrinos locales que asegura una adecuada gametogénesis y secreción gonadal.

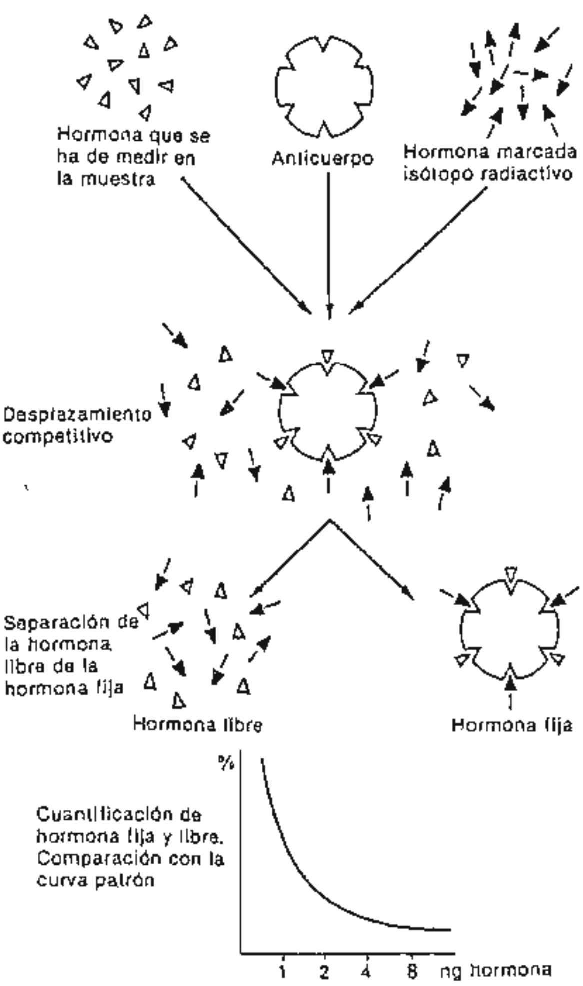

Hormona que se ha de medir en la muestra
Anticuerpo
Hormona marcada con isótopo radiactivo
Desplazamiento competitivo
Separación de la hormona libre de la hormona fija
Hormona libre
Hormona fija
%
Cuantificación de hormona fija y libre. Comparación con la curva patrón
1
2
4
8
ng hormona

Fig. 53-7. Esquema de radioinmunoensayo (ejemplo: LH). El anticuerpo contra la hormona que se desea medir reacciona *in vitro* con la hormona por cuantificar en la muestra de sangre, suero, etc. Se halla presente una cantidad fija de hormona marcada con un isótopo radiactivo, que compite con la hormona natural de la muestra por la unión con el anticuerpo. Cuanto mayor es la cantidad de hormona natural presente en la muestra, menor será la cantidad de hormona radiactiva que se une al anticuerpo. Llegado a un estado de equilibrio, se separa la hormona libre de la fijada al anticuerpo. Se cuantifica la radiactividad de la hormona libre y de la hormona fijada y se compara con la curva patrón.

Los valores séricos de LH son bajos en prepúberes de ambos sexos, en machos adultos y durante la mayor parte del ciclo estral o menstrual, excepto durante el pico ovulatorio. En la rata, durante la tarde del día del proestro se produce una abrupta descarga de LH, así como de FSH y prolactina, que es seguida a las 10-12 horas (noche del proestro al estro) por la ovulación. En la mujer, el pico de LH, acompañado por otro de FSH, pero no de prolactina, se produce en la mitad del ciclo y antecede en 16 a 24 horas a la ovulación y al comienzo de la fase progestacional. En la menopausia y en la castración la LH aumenta considerablemente, mientras que la terapia estrogénica la deprime. De la orina de mujeres menopáusicas pueden extraerse gonadotrofinas, que son utilizadas en terapéutica.

La secreción de LH y de FSH es aumentada por la GnRH. Los esteroides sexuales pueden elevar la descarga gonadotrófica (retroalimentación positiva; por ejemplo, el estradiol al desencadenar el pico ovulatorio gonadotrófico en la mujer) o bien inhibirla (retroalimentación negativa; por ejemplo, el mismo estradiol al inhibir la hipergonadotrofinemia posmenopáusica o poscastración).

En la mujer, la retroalimentación del estradiol sobre las gonadotrofinas puede ser negativa o positiva; en el varón, la retroalimentación de los andrógenos sobre las gonadotrofinas es negativa.

Gonadotrofinas coriónicas. Tienen origen en la placenta: se encuentran en este órgano endocrino transitorio y en el plasma o la orina de las embarazadas. Se distinguen:

a) *Gonadotrofina coriónica de orina de mujer embarazada* (*hCG*). Se originaría en las vellosidades coriónicas. Aparece ya al octavo día posovulatorio (primer día posimplantación), sube rápidamente durante el primer trimestre del embarazo y llega al máximo entre los 35 y 90 días posteriores a la última menstruación, para luego descender rápidamente en la sangre materna y en su orina. Su persistencia después del tercer día del parto indica la existencia de tejido placentario secretor, mola hidatiforme o corioepitelioma. Algunos tumores testiculares segregan una hormona similar.

La gonadotrofina coriónica humana mantiene el cuerpo lúteo del embarazo y su secreción progestacional. Estimula algo la maduración folicular, pero su acción principal es luteinizante, similar a la de la LH. Produce la ovulación en la hembra tratada previamente con FSH. En el macho estimula el intersticio testicular y promueve la secreción androgénica de modo similar a la LH. Los receptores para LH y hCG serían similares, lo cual explica la similitud de efectos. La regulación de la secreción placentaria de hCG es poco conocida. Alrededor del 10% de la hormona circulante aparece en la orina, y en su determinación se basan todas las pruebas hormonales para el diagnóstico del embarazo.

b) *Gonadotrofina de suero de yegua preñada* (*PMS*). En el suero de la yegua preñada aparece una gonadotrofina muy activa, originada en la capa endometrial de la placenta. Es una proteína de peso molecular elevado y que por lo tanto no pasa a la orina. Alcanza su concentración máxima entre los 55 y 75 días y cae notablemente en la segunda mitad de la preñez, que en la yegua dura de 330 a 350 días. A diferencia de la hCG, la gonadotrofina de yegua preñada es activa en animales hipofisoprivos. Su acción es predominantemente foliculoestimulante, similar a la de la FSH.

Acciones de las gonadotrofinas en el ser humano. Las gonadotrofinas de hipófisis animales suelen ser ineficaces en el ser humano e inducen la rápida aparición de anticuerpos; por ello no se las emplea. Las gonadotrofinas de hipófisis humanas son de difícil obtención; en cambio, se emplean las gonadotrofinas que aparecen en la orina de la mujer menopáusica (hMG), las cuales poseen acción foliculoestimulante y luteinizante. También se usa la gonadotrofina coriónica humana que se obtiene de la orina de mujer embarazada. Sus efectos clínicos simulan los de la LH, retarda la aparición de menstruaciones y aumenta el pregnandiol urinario. No suele provocar ovulación ni menstruación en la mujer amenorreica si primero no actúa la hormona foliculoestimulante. Aunque la gonadotrofina de suero de yegua preñada, seguida de gonadotrofina coriónica, es capaz de inducir la ovulación y el embarazo, su uso se halla limitado por la refractariedad que se desarrolla. También puede provocarse ovulación utilizando FSH y LH de pituitarias humanas. Mediante bioingeniería se obtienen gonadotrofinas (así como otras hormonas) recombinantes idénticas a las gonadotrofinas hipofisarias humanas, lo cual facilita su empleo farmacológico. Desde el punto de vista clínico, la manera corriente de inducir la ovulación y el embarazo es con gonadotrofina de orina de mujer menopáusica asociada a gonadotrofina coriónica. Con este tratamiento se informan más del 50% de éxitos, y a menudo se han obtenido poliovulación y embarazos múltiples. También puede lograrse inducir la ovulación mediante el clomifeno (difenilcloroetileno). Este fármaco induce la ovulación en la mujer, promueve la liberación de gonadotrofinas y de estrógenos y, al mismo tiempo, antagoniza los efectos periféricos de estos últimos. La liberación gonadotrófica y la ovulación por clomifeno van seguidas muchas veces de embarazo, a menudo múltiple. Otras maneras de inducir la ovulación son de aplicación más limitada, e incluyen la resección en cuña del ovario poliquístico en el síndrome de Stein-Leventhal, la corrección de los trastornos funcionales tiroideos y suprarrenales cuando existen, y otras más complejas.

En el varón, las gonadotrofinas coriónicas y la LH favorecen el descenso de los testículos a las bolsas. Además desarrollan las células de Leydig y provocan la secreción androgénica en casos de hipogonadismo testicular. En asociación con la hormona foliculoestimulante, promueven la espermatogénesis.

Hipófisis, embarazo y lactancia. Prolactina. La hipófisis aumenta de tamaño durante la preñez, momento en que aparecen las llamadas células del embarazo. La hipofisectomía provoca el aborto en muchas especies, en las que la función del cuerpo lúteo es necesaria para mantener la preñez. El aborto puede impedirse mediante tratamiento adecuado con gonadotrofinas o con progesterona y estrógenos. La hipófisis también es fundamental para la producción y eyección de la leche. Existe un reflejo neuroendocrino de gran importancia: el amamantamiento libera oxitocina y prolactina. El estímulo principal es la succión del pezón por el recién nacido. Por vías nerviosas centrípetas el estímulo llega al hipotálamo, donde por un lado promueve la liberación de oxitocina neurohipofisaria y por el otro inhibe el tono dopaminérgico y libera prolactina de la *pars distalis*. Ambas aumentan rápidamente sus niveles en el plasma y actúan sobre las mamas: la oxitocina provoca la expulsión de leche y la prolactina promueve la síntesis láctea. La oxitocina también actúa contrayendo el miometrio, lo cual constituye una acción hemostática útil luego del parto.

Simultáneamente con la liberación de prolactina y de oxitocina, la succión inhibe la descarga de gonadotrofinas hipofisarias y la ovulación, al inhibir la pulsatilidad de la neurona GnRH. Este efecto inhibitorio que ejerce la succión sobre la liberación de LH y FSH es sólo relativo y se hace cada vez menor al alejarse de la fecha del parto.

Luego del parto la mujer no menstrúa ni ovula durante varios meses, aunque existe una gran variación personal en este período de esterilidad fisiológica. Es más prolongado en las mujeres que amamantan que en aquellas que no lo hacen. Es muy importante que la mujer conserve el reflejo de succión y la alimentación natural, ya que son muy convenientes para el niño, la madre y la relación entre ambos, como veremos.

Reacciones para el diagnóstico de embarazo. El diagnóstico hormonal del embarazo se basa en la producción de gonadotrofina coriónica placentaria, que pasa a la sangre y se elimina con la orina, donde puede investigarse fácilmente por métodos biológicos o inmunológicos. Todas las reacciones son muy sensibles si se efectúan en la primera mitad del embarazo, cuando la concentración de gonadotrofina es máxima en la orina. En la segunda mitad del embarazo la gonadotrofina urinaria desciende y las reacciones, de manera paradójica, pueden ser falsamente negativas cuando más evidente es el embarazo por otros medios. Las reacciones *biológicas* se basan en observar los efectos que producen las gonadotrofinas presentes en la orina de la embarazada en un animal de laboratorio. La reacción de Galli Mainini fue la más usada en nuestro medio; se basa en la inyección subcutánea de orina a un sapo macho (*Bufo arenarum* Hensel). Si la orina es de mujer embarazada, la gonadotrofina provoca una hinchazón hidrópica de las células de Sertoli del testículo del sapo y la liberación de los espermatozoides unidos a ellas. Los espermatozoides pasan a la cloaca, de la que pueden ser recogidos mediante una pipeta y observados con el microscopio. La reacción positiva se caracteriza por la presencia de gran número de espermatozoides móviles al cabo de 1 a 4 horas de la inyección. Las reacciones *inmunológicas* se basan en la reacción de un suero antigonadotrofina coriónica con la hormona contenida en la orina. La reacción positiva se manifiesta por inhibición de la hemaglutinación, inhibición de la aglutinación de partículas de látex, reacción de fijación del complemento o, más fácilmente, cambios de color que se observan sobre una matriz sólida. Por efectuarse siempre *in vitro*, prescindiendo de animales de laboratorio, y ser además rápidas, sencillas y económicas, reemplazaron a las reacciones biológicas.

Prolactina. Es una proteína de 198 aminoácidos dispuestos en cadena única, con un peso molecular de 22 kDa, originada en las células acidófilas (lactotropos o mamotropos) de la *pars distalis*. Se sintetiza como prohormona de 40 a 50 kDa, que es clivada antes de ser secretada; en la sangre se hallan distintas formas moleculares de la hormona. También se describieron variedades de lactotropos cuyas características estructurales denotan sus distintos estados funcionales.

Se le han atribuido, entre otras, acciones mamotrófica, lactogénica, luteotrófica, luteolítica, sobre los órganos accesorios del macho, de crecimiento, diabetógena, inmunitaria, sobre el metabolismo hidrosalino, osmorreguladora y sobre pautas de conducta. Muchas dependen de la especie estudiada. En los peces participa en la osmorregulación y el metabolismo hidroelectrolítico; en el sapo incrementa la secreción del oviducto. En la paloma promueve la hipertrofia del epitelio glandular del buche y su secreción, lo que sirve de base para su cuantificación biológica. En roedores, mantiene la estructura y función del cuerpo amarillo y estimula su secreción. Promueve el comportamiento maternal y la construcción del nido en madres de ciertas especies. En los mamíferos, la prolactina promueve el desarrollo mamario e interviene en la iniciación y mantenimiento de la secreción láctea, en sinergismo con otras hormonas. En los primates su acción preponderante se ejerce sobre la glándula mamaria. En el macho, parece contribuir al crecimiento de la próstata y las vesículas seminales. Algunos de los efectos atribuidos a la prolactina son sinérgicos con los de la hormona de crecimiento. Existe un gen ancestral del que derivarían los que actualmente codifican la síntesis de prolactina, hormona de crecimiento y lactógeno placentario, hormonas proteicas que comparten ciertas propiedades. A nivel periférico se describieron receptores de la hormona en distintos órganos; interactúa con receptores de membrana utilizando como segundo mensajero el cAMP. También, en ciertos casos, el complejo prolactina-receptor podría internalizarse y producir efectos genómicos. En determinadas circunstancias la prolactina podría ser considerada un factor de crecimiento circulante.

La prolactina se secreta en pulsos frecuentes, minuto a minuto, y pequeños. Su vida media biológica en sangre es breve (5 a 10 minutos). Los niveles circulantes de prolactina son bajos en seres humanos adultos (menores de 15-25 ng/ml); en la mujer no muestran mayores cambios durante el ciclo; pero son elevados en el feto, en la sangre del cordón umbilical y durante los primeros días de vida posnatal. También son altos en el embarazo humano y aumentan al aproximarse el parto. La succión del pezón durante la lactancia constituye el estímulo más poderoso para la liberación de prolactina; la succión también libera oxitocina. Durante el ciclo menstrual no se observa un pico definido de prolactina como en el ciclo estral. El estrés, por ejemplo, provocado por la cirugía y el ejercicio produce una rápida descarga de prolactina. También aumenta su nivel en el plasma por la administración de estrógenos o de tranquilizantes y en algunas galactorreas. La prolactina plasmática disminuye en los castrados, por falta de esteroides gonadales, y en la terapéutica con dopaminérgicos y con derivados del cornezuelo de centeno. La prolactina muestra un claro ritmo circadiano en el ser humano y en ciertas especies. Se eleva durante el sueño en el hombre y durante las horas de oscuridad en los roedores, y disminuye durante la vigilia y la fase lumínica.

Las hiperprolactinemias son hallazgos frecuentes en los seres humanos; muchas veces se acompañan de galactorrea, amenorrea y esterilidad. La hiperprolactinemia actuaría sobre el ovario y el testículo y posee un neto efecto hipotalamohipofisario, ya que inhibe la neurona decapeptidérgica y la secreción gonadotrófica. Luego del parto la hiperprolactinemia fisiológica contribuye en gran medida a suprimir la pulsatilidad de la neurona GnRH y la descarga preovulatoria de gonadotrofinas y produce una esterilidad fisiológica transitoria y reversible. Fuera de ella, toda hiperprolactinemia debe investigarse a fin de establecer cuáles son sus causas: tratamientos con fármacos neurotrópicos, adenomas hipofisarios, etc. Los fármacos dopaminérgicos, como los derivados del cornezuelo de centeno, son eficaces para normalizar la prolactinemia. Curiosamente, no se describen casos patológicos asociados con hipoprolactinemia.

Los casos en que durante el amamantamiento "no se produce suficiente leche" no se deben a falta de prolactina; generalmente obedecen a la no observancia de las conductas adecuadas para la lactación, a grietas en el pezón, etcétera.

Prolactina sérica. Los valores de prolactina fluctúan; y son mayores en la mujer; el nivel máximo compatible con la normalidad es de 15-25 ng/ml. Los factores que claramente elevan la prolactinemia son, en primer lugar, la succión, los estrógenos y el estrés; la descienden la dopamina y los fármacos dopaminérgicos.

La hiperprolactinemia se asocia con hipogonadismo en ambos sexos. En la mujer se acorta la fase lútea y luego hay anovulación y amenorrea. Puede coexistir o no galactorrea. En el varón se inhiben la esteroidogénesis y la espermatogénesis, desciende la libido y puede llegar a observarse impotencia y esterilidad. El mecanismo del hipogonadismo en la hiperprolactinemia es múltiple: se altera la pulsatilidad GnRH-gonadotrofinas así como el efecto gonadal de éstas. La hiperprolactinemia puede deberse a un efecto colateral indeseable producido por fármacos (antidopaminérgicos, tranquilizantes, etc.), adenomas acidófilos, microadenomas, etc. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede normalizar la PRL sérica y la fertilidad.

Gónadas

Las actividades gametogénica y hormonal se hallan reguladas por las gonadotrofinas de la hipófisis, y éstas, a su vez, por las hormonas hipotalámicas. Por su parte, las hormonas gonadales desarrollan y mantienen los caracteres sexuales propios de cada sexo y, además, actúan sobre la hipófisis y el sistema nervioso regulando la secreción de gonadotrofinas y de hormonas hipotalámicas.

La gonadectomía suprime en ambos sexos la influencia moderadora de los esteroides sexuales y es seguida de un aumento de la LH y la FSH circulantes. Este se inicia en horas o al cabo de pocos días y continúa hasta estabilizarse en niveles notablemente superiores a los de los individuos intactos. La mayor producción y liberación de gonadotrofinas se manifiesta histológicamente en la hipófisis por vacuolización de las células basófilas (células de la castración).

Hormonas sexuales. Los altos niveles de LH y FSH y los cambios histológicos hipofisarios provocados por la castración son prevenidos y corregidos mediante una adecuada administración de estrógenos o de testosterona, los cuales también restauran los caracteres sexuales secundarios. Los esteroides, al actuar sobre el sistema nervioso, son capaces de regular la secreción neuroendocrina y de modificar además otras funciones neurales, como la conducta, el apetito y la temperatura, e incluso la expresión fenotípica del sexo. Los receptores para esteroides son importantes en áreas como el hipotálamo y el sistema límbico. Los esteroides son metabolizados e inactivados, y en este sentido el hígado desempeña un importante papel.

Estrógenos. Son los más potentes por sus efectos de retroalimentación ya que aun en cantidades muy pequeñas modifican la secreción de gonadotrofinas. Sus acciones se ejercen sobre el encéfalo y sobre la *pars distalis*. A su vez, esta retroalimentación puede ser estimulante o inhibidora de la secreción hipotalámica e hipofisaria. El efecto más claro es la retroalimentación negativa, al inhibir la descarga de LH y FSH, que se traduce en los castrados por un neto ascenso de ambas gonadotrofinas, tanto en los machos como en las hembras. El pico de estradiol de la fase estrogénica es facilitador de la descarga gonadotrófica que provoca la ovulación. Los estrógenos también aumentan la prolactina plasmática, la vascularización de la *pars distalis* y la actividad de las células secretoras de prolactina. Sin embargo, a dosis altas inhiben la lactación en la mujer. Los estrógenos, solos o con progesterona, promueven la conducta estral y la aceptación del macho por la hembra, y aumentan la actividad espontánea en distintas especies. Su origen principal se halla en el ovario y la placenta, y secundariamente en el testículo y la suprarrenal. Esto último explica los bajos niveles de estrógenos que se detectan en el plasma del varón normal, y los altos valores que se encuentran en la mujer adulta y en la embarazada. Los estrógenos circulantes son bajos en niñas prepúberes y suben en la pubertad, juntamente con las gonadotrofinas. Contrariamente, los estrógenos bajan en la menopausia, al mismo tiempo que suben las gonadotrofinas.

Progesterona. También actúa sobre la unidad hipotalamohipofisaria. Adecuadamente administrada, inhibe la descarga de gonadotrofinas. Este efecto inhibidor explicaría en parte la falta de ovulación durante el embarazo. La progesterona puede tener, asimismo, una acción facilitadora sobre la secreción gonadotrófica y la ovulación. Puede inducir la descarga de gonadotrofinas en ratas ovariectomizadas tratadas previamente con estrógenos, o desencadenar la ovulación cuando se la microinyecta en el hipotálamo. El principal origen de la progesterona se halla en el cuerpo lúteo y en la placenta; su secreción es máxima en la fase lútea y en el embarazo. Su descenso, juntamente con el de estrógenos al final de la fase lútea, desencadena el mecanismo menstrual, mientras que su disminución durante el embarazo se vincularía con el comienzo del parto y de la lactación. Otros efectos de la progesterona sobre el encéfalo incluyen la aparición de la conducta maternal y, en altas dosis, la depresión de la actividad encefálica hasta llegar a ocasionar sueño. El aumento de la temperatura corporal durante la fase lútea del ciclo se debe a la acción de la progesterona sobre los centros termorreguladores del hipotálamo.

Testosterona. Actúa sobre el encéfalo y sobre la *pars distalis* regulando la producción de sus hormonas. Su efecto es inhibidor. Bloquea el aumento de gonadotrofinas que sigue a la gonadectomía en ambos sexos. No se conoce una retroalimentación positiva de testosterona en el varón. La testosterona induce la aparición de una conducta agresiva y del comportamiento viril durante el apareamiento en distintas especies, además de los efectos sobre los caracteres sexuales no mediados por el encéfalo.

En el ser humano, los niveles circulantes de andrógenos son bajos en prepúberes y aumentan en los varones al llegar la pubertad, hasta los niveles adultos; luego comienzan a descender lentamente durante la edad adulta. Su origen principal se halla en las células de Leydig. En la mujer se encuentran andrógenos circulantes en cantidades mínimas.

Acción anticonceptiva. El efecto inhibitorio que los esteroides sexuales ejercen sobre la descarga gonadotrófica explica en parte su acción anticonceptiva. Derivados progestacionales como el noretinodrel, la noretindrona y la medroxiprogesterona, y derivados estrogénicos como el mestranol y el etinilestradiol, administrados juntos o en secuencia adecuada, evitan la concepción. Hoy tienden a utilizarse microdosis de estrógenos para disminuir los frecuentes trastornos colaterales que presentan los anticonceptivos. El mecanismo íntimo de acción de los anticonceptivos orales es múltiple: inhiben la descarga ovulatoria de gonadotrofinas, modifican el moco cervical para impermeabilizarlo al pasaje de espermatozoides, actúan sobre el endometrio previniendo la implantación, y tal vez influyan sobre el transporte y la capacitación de los gametos. La mayoría de los esteroides utilizados no son naturales, sino derivados obtenidos sintéticamente, y sus efectos indeseables se manifiestan a corto o a largo plazo.

Reflejos neuroendocrinos del parto y de la succión

Son reflejos de vía aferente nerviosa y eferente hormonal hipofisaria (fig. 53-8). El *reflejo neuroendocrino del parto* tiene como estímulo la distensión y deformación de terminaciones nerviosas libres en el canal del parto, se transmite centrípetamente por nervios pelvianos y asciende por el neuroeje hasta el hipotálamo. Provoca un aumento del ritmo de descarga de la oxitocina neurohipofisaria, la que actúa sobre el miometrio incrementando su contracción y la presión que ejercen el feto y sus envoltorios sobre el canal del parto (retroalimentación positiva). La acción del nonapéptido sobre el miometrio es facilitada por los estrógenos e inhibida por los gestágenos.

Luego del parto se instala el *reflejo neuroendocrino de la succión*. La succión del pezón actúa sobre terminaciones nerviosas en la aréola mamaria; el estímulo se transmite por los nervios intercostales en sentido ascendente y promueve la liberación neurohipofisaria de oxitocina. Esta actúa sobre las células mioepiteliales de la mama y provoca la eyección láctea en respuesta a la succión, a la vez que contrae el miometrio posparto. El estímulo de succión inhibe la pulsatilidad de la neurona GnRH y los picos preovulatorios de gonadotrofinas así como la neurona dopaminérgica, y libera prolactina, la que actúa sobre la síntesis de leche.

Ciclos sexuales y sistema nervioso central

La actividad sexual en ambos sexos varía en función del tiempo. Este es un parámetro de fundamental importancia al considerar la fisiología y la clínica de la reproducción: lo que es fisiológico en un momento del día o de la vida es patológico en otro. Esto es aplicable tanto a un valor hormonal en plasma como a la conducta sexual. En los machos y en las hembras es posible distinguir un ciclo vital, una actividad periódica estacional y ritmos hormonales diarios. En la hembra adulta se halla un ciclo exclusivo, el período estral (animales) o menstrual (humano) y la consecuente preñez (animales) o embarazo (humano) y lactancia. En todos los ciclos el sistema nervioso ejerce una regulación fundamental.

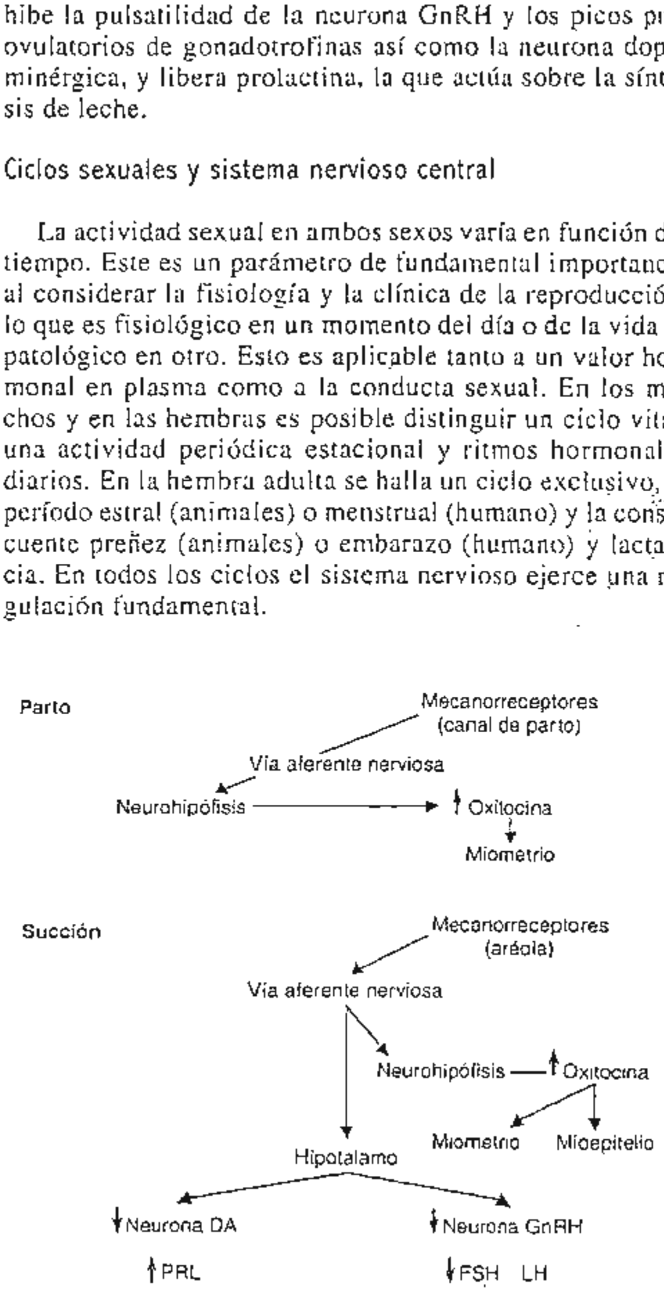


Fig. 53-8. Reflejos neuroendocrinos del parto y de la succión. El parto y la succión son excelentes ejemplos de reflejos neuroendocrinos de vía aferente nerviosa y eferente hormonal: el estímulo nace en mecanorreceptores del canal del parto o de la aréola. Sigue centrípetamente por los nervios periféricos y asciende hasta el hipotálamo. Allí se canaliza hacia la neurohipófisis y descarga oxitocina; deprime el tono inhibitorio dopaminérgico y promueve la secreción de prolactina. También inhibe la pulsatilidad de la neurona GnRH y los picos preovulatorios de gonadotrofinas.

Ciclo vital. Comprende las fases intrauterina, infantil, puberal, adulta, climatérica (menopáusica en la mujer) y senil. En cada fase, la relación neurohipofisogonadal adquiere características peculiares. La secreción gonadal e hipofisaria comienza en la vida intrauterina, pero difiere en los sexos: la testicular se inicia más tempranamente que la ovárica. Por eso la gonadectomía experimental *in utero* provoca alteraciones más profundas en el desarrollo del tracto genital del macho que en el de la hembra. La sensibilidad a las gonadotrofinas también es más temprana en el testículo que en el ovario.

Las hormonas sexuales tendrían un efecto organizativo sobre el tracto genital, pero también actuarían sobre el encéfalo induciendo el futuro tipo de control hipotalámico sobre la secreción gonadotrófica. El efecto organizativo de las hormonas se ejercería durante un intervalo crítico del desarrollo, que varía para cada especie. Particularmente importante sería la temprana secreción testicular (fig. 53-5). Algunos casos humanos, en los que se halla alterada la expresión fenotípica del sexo, podrían admitir como explicación una alteración organizativa de los esteroides sexuales (seudohermafroditismo). Durante la niñez los niveles plasmáticos de los esteroides sexuales y de las gonadotrofinas son mínimos. En la pubertad, los profundos cambios encefalohipofisogonadales, parcialmente conocidos, capacitan al individuo para reproducirse y mantener la especie. Una de las primeras evidencias de la maduración hipotalamohipofisaria es la descarga pulsátil de gonadotrofinas, la que precede a los cambios en los caracteres secundarios. Esta descarga pulsátil aparece claramente hacia los 8 años, con modificaciones circadianas: las gonadotrofinas se elevan durante la noche. La hipofisectomía o la gonadectomía impiden la eclosión puberal. Por medio de trasplantes de hipófisis se observó que ésta libera gonadotrofinas según el estado prepuberal o pospuberal del receptor e independientemente de su edad, lo que destaca la importancia del control nervioso en la pubertad. Es probable que los centros nerviosos reguladores de la secreción gonadotrófica modifiquen durante la maduración del sistema nervioso su sensibilidad a los esteroides sexuales, y varíen consecuentemente su control sobre la *pars distalis*. La misma secreción hipofisogonadal podría tener influencia sobre la maduración neurológica. Durante la edad adulta se posee a pleno la capacidad reproductora, que finalmente regresa al alcanzar el climaterio y la senectud.

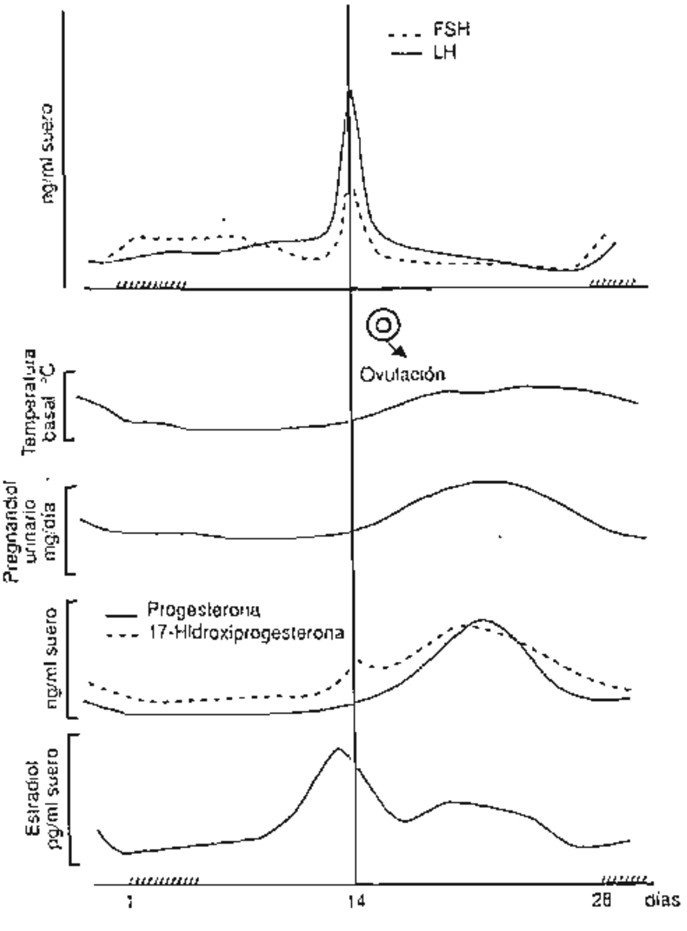


Fig. 53-9. Representación esquemática de las principales modificaciones hormonales durante el ciclo menstrual.

Climaterio y menopausia. La disminución de la actividad reproductora, el climaterio, ocurre en ambos sexos, aunque con características distintas. En la mujer el cambio más llamativo es la desaparición definitiva del ciclo menstrual, lo que se llama *menopausia*. Para ser considerada una mujer menopáusica debe cesar la menstruación durante un año. Esto sobreviene aproximadamente a los 45 a 55 años: cesa la actividad gametogénica y endocrina ovárica. Durante los años que preceden a la menopausia los ciclos se tornan irregulares, monofásicos. Los niveles de estrógenos plasmáticos disminuyen en forma acentuada, lo cual, además de manifestarse en los tejidos periféricos sobre los que actúan, lleva a una disminución de la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la *pars distalis* y, consecuentemente, aumenta en forma notable la descarga de FSH y LH (gonadotrofinas urinarias de la mujer menopáusica). Los ovarios pierden la sensibilidad a las gonadotrofinas y, con el envejecimiento, la descarga de éstas también decae. Gran parte de la sintomatología de la menopausia (oleadas de calor, cambios conductales, artralgias, trastornos circulatorios, etc.) puede ser corregida mediante terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, el uso constante de estrógenos luego de la menopausia (estrógenos por vía dérmica), si bien provoca efectos benéficos (desaparición de la sintomatología aguda, disminución de trastornos cardiovasculares, de la osteoporosis y de ciertos tumores uterinos), también tendría acciones inconvenientes (aumento de ciertas patologías, costo del tratamiento, etc.) que obligan a sopesar cuidadosamente cada aspecto médico en cada paciente. Los cambios neuroendocrinosexuales por el envejecimiento son menos manifiestos en el varón. Los andrógenos plasmáticos y los 17-cetosteroides urinarios disminuyen gradualmente desde la tercera o cuarta década y esto se acompaña de un leve aumento de las gonadotrofinas circulantes. Posiblemente disminuya la sensibilidad de los tejidos a los andrógenos, y se describen cambios degenerativos de la histología testicular. Sin embargo, el interés sexual y la capacidad fecundante del varón se mantienen a menudo hasta edades avanzadas.

Ciclo estacional. La actividad sexual de ciertas especies varía con la estación del año. Ello se observa fácilmente en animales domésticos, en los cuales, por ejemplo, la preñez sólo se produce durante ciertas épocas del año. Los estímulos externos, como la cantidad de luz diaria, actuarían sobre el control nervioso de la secreción gonadotrófica y la conducta sexual. En esta regulación intervienen el hipotálamo y el epitálamo (glándula pineal). La sincronía con el medio ambiente hace que el nacimiento de las crías encuentre un medio óptimo (nutrientes, temperatura, luz, etc.) para asegurar su supervivencia. Lesiones neurales, drogas neurotrópicas o estímulos ambientales diversos podrían modificar este ritmo. En el ser humano, la influencia estacional es poco manifiesta; estudios de la vida reproductora de poblaciones que viven próximas al ecuador indican diferencias respecto de las que viven cerca de los polos, las cuales serían atribuibles a factores ambientales como la luz (ciclo día/noche a lo largo del año).

Ciclo diario (circadiano). Los valores de hormonas circulantes varían durante el día por el control neurológico que los afecta y también porque cada célula adenohipofisaria tiene su propio ritmo pulsátil. La secreción de gonadotrofinas y prolactina se realiza en pulsos, que se manifiestan por pequeños pero frecuentes aumentos de sus niveles plasmáticos. El ascenso se debe a la secreción al unísono y sincronizada de los gonadotropos o lactotropos; el descenso, a su vida media biológica en plasma (5-10 minutos para la prolactina, 10-15 minutos para la LH, 110 minutos para la FSH); las hormonas desaparecen de la sangre por unirse al receptor, metabolizarse o excretarse. También hay cambios plasmáticos a lo largo del día, notablemente para la prolactina: aumenta durante el sueño en el hombre y en la oscuridad en los roedores, y desciende durante la vigilia y la iluminación. Estos ciclos se hallan presentes en ambos sexos.

Ciclo estral o menstrual. En la rata adulta el ciclo estral dura 4 o 5 días y la secreción de gonadotrofinas se caracteriza por ser baja durante todo el ciclo, excepto durante la tarde del proestro, cuando se produce la brusca descarga de LH y FSH y también de prolactina. El pico de LH es de mayor magnitud, pero más corto que el de FSH. En la noche del proestro al estro se produce la ovulación y es entonces cuando la hembra acepta al macho. En la mujer, el ciclo de 28 días se caracteriza por notables cambios de las gonadotrofinas y esteroides ováricos circulantes (fig. 53-9). Inmediatamente después de iniciada la menstruación (día 1: primero de la menstruación), aumenta con rapidez la concentración plasmática de gonadotrofinas, particularmente la FSH, sobre los niveles premenstruales, y al mismo tiempo comienza el crecimiento de los folículos ováricos. El tercio medio de la fase folicular se caracteriza por un progresivo aumento del estradiol circulante, que llega a

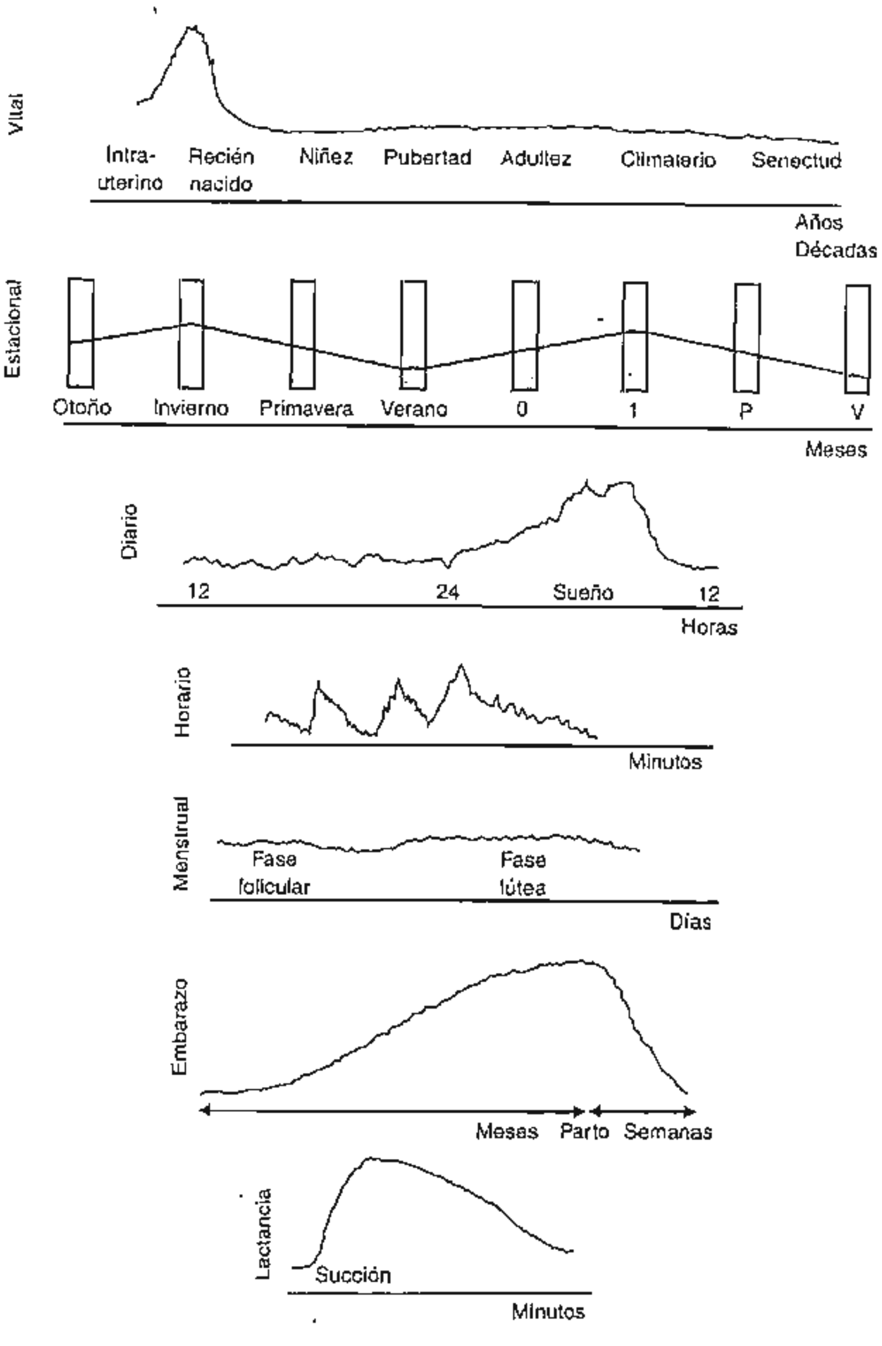


Fig. 53-10. Ciclos sexuales. Se esquematizan los ciclos vital, estacional, diario (y horario), presentes con características propias en cada sexo, así como el menstrual, de embarazo y lactancia propios de la mujer. Se toma la prolactina como ejemplo. (Modificada de Libertun, C. (ed.): Radioinmunoanálisis.)

su máximo el día anterior al pico de LH a mitad del ciclo (día 14). Este aumento de estradiol se debe a la secreción de los folículos en desarrollo. Durante la fase folicular, la LH circulante se mantiene sin mayores variaciones plasmáticas y la FSH tiende a descender un poco, tal vez por la acción inhibitoria del estradiol. El crecimiento folicular continúa en presencia de gonadotrofinas séricas que no se elevan. Esto podría explicarse por el aumento de la sensibilidad de los folículos con su desarrollo, o porque las gonadotrofinas sólo inician el crecimiento folicular, el que luego se vuelve más autónomo. Después del pico de estradiol comienzan a subir la LH, la FSH y la 17-hidroxiprogesterona circulante, las que llegan al máximo al día siguiente. El mayor aumento es el de LH, y a las 16 a 24 horas, va seguido de la ovulación. El estradiol comienza a descender antes que el pico de LH, y este pico estrogénico tendría un efecto facilitador de la descarga de gonadotrofinas. Después de la ovulación, el estradiol y la 17-hidroxiprogesterona comienzan a subir nuevamente, pero esta vez acompañadas por la progesterona sérica. El pico de todas ellas se produce en la mitad de la fase lútea; luego comienzan a descender, lentamente al principio y después con rapidez. Su origen es el cuerpo lúteo. En este momento, la LH y FSH plasmáticas alcanzan los niveles mínimos de todo el ciclo, posiblemente por la retroalimentación negativa esteroidea y la inhibina. Esta hormona proteica aumenta en la segunda mitad del ciclo. La pequeña cantidad de LH sería útil para mantener el cuerpo lúteo funcional. La regresión de éste se debería a factores múltiples: caída de LH o de otra sustancia luteotrófica, aparición de sustancias luteolíticas o cambios degenerativos propios del cuerpo amarillo. Después de la caída de los esteroides ováricos, se produce la menstruación y comienzan a subir nuevamente las gonadotrofinas, para iniciarse un nuevo ciclo. La relación entre FSH y LH varía a lo largo del ciclo; también oscila la relación entre los metabolitos esteroideos.

La pulsatilidad de la neurona decapeptidérgica varía a lo largo del ciclo. Por estudios en primates (monas que menstrúan), se observó que existe una descarga basal de un pulso/hora, que se acelera antes del pico de gonadotrofinas a tres pulsos/hora. La GnRH se incrementa en la sangre portal y actúa sobre un gonadotropo cargado de gonadotrofinas y muy sensible al decapéptido, por acción de los estrógenos durante los días anteriores, lo que lleva finalmente a la descarga en *pico*, masiva, de FSH y LH.

Ciclo del embarazo. La fecundación del óvulo por el espermatozoide interrumpe el ciclo menstrual para iniciar el embarazo. Después del pico gonadotrófico, la ovulación y la fecundación, los bajos niveles de LH circulante son reemplazados por cantidades crecientes de gonadotrofina coriónica. La secreción de ésta se incrementa rápidamente después de la implantación y es muy alta al cabo de una semana, momento de la menstruación faltante. La presencia de hCG en la orina comienza a dar positiva la reacción diagnóstica de embarazo. El cuerpo lúteo no regresa (cuerpo lúteo del embarazo), sino que es estimulado activamente por la gonadotrofina placentaria, y su secreción progestacional se incrementa en gran medida.

Ciclo de la lactancia. Es fundamental. El desarrollo de las mamas y el inicio de la síntesis láctea (*lactogénesis*) resulta del estímulo hormonal múltiple: prolactina, estrógenos, progesterona, insulina, etc., durante el embarazo. En el posparto, la producción de calostro de los primeros días se continúa con la de leche, que se conserva durante meses (*lactopoyesis*). La succión del pezón es esencial para mantener la producción de leche (prolactina) y asegurar la *eyección* (oxitocina). El amamantamiento es de beneficios insuperables para la madre, el recién nacido y la relación entre ambos: disminuye notablemente la mortalidad infantil y la frecuencia de ciertos tumores mamarios y psicológicamente es muy beneficiosa en la relación entre la madre y el niño. El médico debe hacer todo lo necesario, incluida la educación, para mantener este reflejo fisiológico.

Los distintos ciclos sexuales, tomando como ejemplo los niveles de la prolactina, se esquematizan en la figura 53-10.

BIBLIOGRAFIA

Albanese, C.; Colin, I. M.; Crowley, W. F.; Ito, M.; Pestell, R. G.; Weiss J. and Jameson, J. L.: The gonadotropin genes: evolution of distinct mechanisms for hormone control. Rec. Progr. Horm. Res. 51:23-62, 1996.

Adashi, E.Y., Rock, J. A. and Rosenwaks, Z.: Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Lippincott-Raven, Hagerstown, 1996.

Arnold, A. P. and Gorski, R. A.: Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. Ann. Rev. Neurosci. 7:413, 1984.

Bergadá, C. and Moguilevsky, J. A. (eds.): Puberty: Basic and Clinical Aspects. Ares-Serono Symposia Series. Frontiers in Endocrinology, vol. 10. 1995.

Childs, G. V.: Division of labor among gonadotropes. Vitamins & Hormones 50:215-287, 1995.

Crowley, W. F.; Filicori, M.; Spratt, D. I. and Santoro, N. F.: The physiology of gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH) secretion in men and women. Rec. Progr. Horm. Res. 41:473-531, 1985.

Goffin, V.; Shiverick, K. T.; Kelly, P. A. and Martial, J. A.: Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen and related proteins in mammals. Endocrin. Rev. 17:385-410, 1996.

Knobil, E. and Neill, J. D. (eds.): The Physiology of Reproduction, 2nd ed. Vols. 1-2. Raven Press, New York, 1994.

Libertun, C. (dir.): Radioinmunoanálisis. López Libreros Editores, Buenos Aires, 1980.

Libertun, C. (ed.): The GnRH neuron. Cell Molec. Neurobiol. 15 (1), 1995.

Libertun, C. (ed.): The male and female nervous system or the nervous system as a secondary sexual character. Cell Molec. Neurobiol. 17 (6), 1997.

Sinha, Y. N.: Structural variant of prolactin: occurence and physiological significance. Endocrin. Rev. 16:354-369, 1995.

Thibault, C.; Levasseur, M. C. and Hunter, R. H. F. (eds.): Reproduction in Mammals and Man. Ellipses, Paris, 1993.

Wilmut, Y.; Schnieke, E.; McWhir, J.; Kind, A. J. and Campbell, H. S.: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 385:810, 1997.

Wilson, J. D.; Foster, D. W.; Kronenberg, H. M. and Reed Larsen, P. (eds.): Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1998.

54

Función endocrina del testículo

César Bergadá

www.el12cirujano.blogspot.com

El testículo desempeña una doble función: a) de secreción interna, mediante la cual diferencia los órganos genitales internos y externos durante el período embrionario, desarrolla los caracteres sexuales secundarios en la pubertad, y en el adulto preserva la función sexual masculina y contribuye al mantenimiento de un metabolismo anabólico proteico; b) de reproducción, formando los espermatozoides o gametos masculinos.

Función de secreción interna. Como se describió en el capítulo 53, el testículo humano inicia su diferenciación embriológica en la cresta urogenital primitiva del embrión alrededor de la 6ª semana, diferenciación determinada por la constitución cromosómica 46,XY, más específicamente por la presencia del gen SRY ubicado en el brazo corto del cromosoma Y. Desde ese momento comienza la secreción hormonal destinada a diferenciar los genitales internos y externos que caracterizan al sexo masculino. Esta acción se cumple por acción de dos hormonas específicas segregadas por las células del testículo embrionario. La primera, de acción masculinizante, es un esteroide, la *testosterona*, segregada por las células intersticiales de Leydig. Esta hormona diferencia los conductos embrionarios de Wolff para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales; asimismo masculiniza los genitales externos para dar lugar a la formación del pene y el escroto, en el que más adelante, hacia el final del embarazo, descenderán los testículos. Este último efecto se ejerce a través de un metabolito de la testosterona, la dihidrotestosterona (DHT), formada por acción de la enzima 5α-reductasa presente en las células blanco del epitelio genital. Las células de Leydig inician esta función masculinizante antes que se produzca la diferenciación de la hipófisis y comience la secreción de gonadotrofinas; la responsable de estimular el testículo en esta primera etapa es la gonadotrofina coriónica placentaria (hCG). La segunda hormona que interviene en la diferenciación sexual masculina es de naturaleza proteica, la *hormona antimülleriana*, segregada por las células de Sertoli del túbulo seminífero, que inhibe la diferenciación femenina de los conductos de Müller y permite que se diferencien sólo los masculinos por acción de la testosterona. La alteración de estas funciones en el embrión puede originar trastornos que varían desde una masculinización incompleta de los genitales externos hasta la presencia de genitales internos femeninos (útero y trompas de Falopio) en un individuo genéticamente varón.

Después del nacimiento, y durante la edad prepuberal, el testículo no cumple ninguna acción trófica sobre los genitales internos o externos. En el momento de la pubertad, por la acción estimulante de las gonadotrofinas hipofisarias, reanuda su función de secreción interna segregando nuevamente testosterona que desarrollará los caracteres sexuales secundarios: genitales, aumento del volumen testicular y del tamaño del pene, escroto, próstata, glándulas uretrales y de Cowper, y extragenitales propios del sexo masculino: vello axilar, pubiano, corporal y facial (barba y bigote), cambio de la voz, aceleración del crecimiento esquelético y pondoestatural, mayor desarrollo de las masas musculares y estimulación de la libido con impulso sexual hacia el sexo opuesto.

Función de reproducción. Al comienzo de la pubertad, ambas gonadotrofinas, LH y FSH, juntamente con los andrógenos segregados por las células de Leydig, estimulan el desarrollo del epitelio germinal del túbulo seminífero hasta la formación de los gametos masculinos o espermatozoides.

HISTOLOGIA TESTICULAR

El testículo está constituido por tres estructuras principales: a) los túbulos seminíferos; b) el tejido intersticial, con las células de Leydig productoras de su secreción interna, y c) la estroma testicular, compuesta por la albugínea, el espacio intertubular y la pared de los túbulos seminíferos.

Túbulos seminíferos. Constituyen la mayor parte del volumen testicular. Presentan un aspecto tortuoso, pero en la zona hiliar se transforman en tubos rectos, que desembocan en la *rete testis*. De ésta emergen los conos eferentes hacia el epidídimo, que se continúa luego con el conducto deferente. Los túbulos seminíferos contienen en su interior dos tipos de células: las células germinales y las de Sertoli (fig. 54-1). Las primeras constituyen el epitelio germinal, que en la edad prepuberal está representado por distintas variedades de espermatogonios. En el momento de la pubertad, por acción de las gonadotrofinas hipofisarias, se intensifica la actividad proliferativa y se inicia el proceso meiótico, durante el cual el espermatogonio da origen al espermatocito primario y éste, a su vez, al espermatocito secundario, que luego se diferenciará en espermátide y finalmente en espermatozoide.

Todo este proceso constituye la espermatogénesis; se denomina espermiogénesis sólo a la etapa de transformación de la espermátide en espermatozoide.

Las células de Sertoli vecinas poseen puentes de unión entre sus membranas celulares que obliteran los espacios intercelulares y crean una verdadera barrera hematotesti-

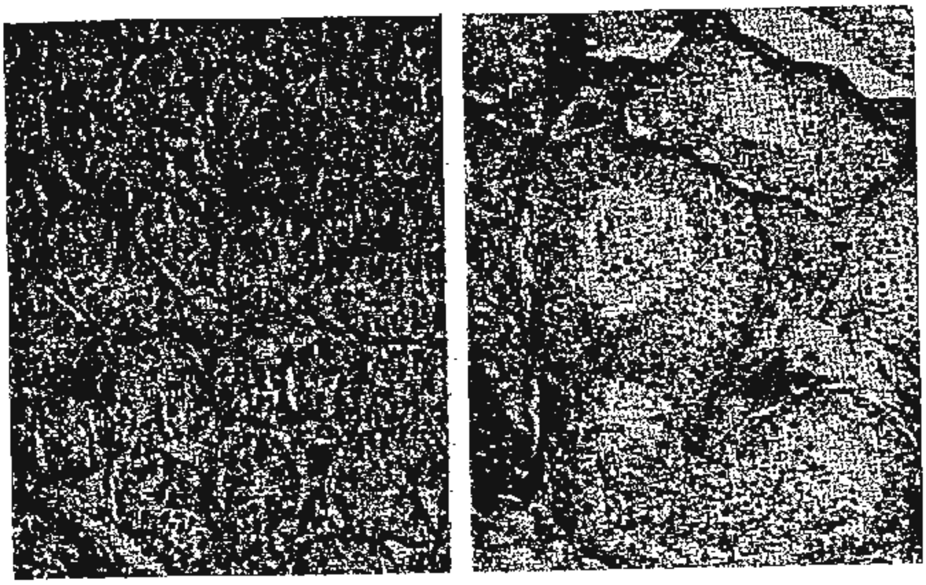


Fig. 54-1. Estructura histológica del testículo prepuberal y del adulto. El testículo prepuberal (*izquierda*) muestra túbulos seminíferos pequeños, sin luz intratubular, que contienen células precursoras de Sertoli y espermatogonios, tejido intertubular escaso con fibroblastos precursores de células de Leydig. El testículo de un varón adulto (*derecha*) muestra túbulos grandes con células de Sertoli maduras y espermatogénesis completa, e intersticio con células de Leydig maduras.

cular que separa dos compartimientos fisiológicamente distintos: el espermatogénico intratubular y el espacio extracelular con el fluido intersticial y los linfáticos testiculares. De esta manera se protege el desarrollo del epitelio germinal de la acción de posibles toxinas o de factores mutagénicos; incluso, desde el punto de vista inmunológico, la barrera aísla a dicho epitelio de la acción de posibles anticuerpos específicos contra las células espermáticas. Las células de Sertoli sufren también cambios morfológicos durante la pubertad y cumplen una función nutritiva del epitelio germinal. Las células de Sertoli, de forma triangular, con su base sobre la pared del túbulo, constituyen verdaderos receptáculos de las células germinales, hecho que justifica la antigua denominación de células sustentaculares.

Tejido intersticial. En el espacio intersticial se observan diversos tipos de fibroblastos en distintas etapas de maduración y diferenciación hacia la formación de células de Leydig, y también varios tipos de estas últimas, según la edad del individuo. En la vida fetal y durante los primeros meses de vida extrauterina, se encuentran células de Leydig que se han diferenciado bajo el estímulo gonadotrófico durante el embarazo. Más tarde, sin embargo, sólo se ven fibroblastos en el espacio intertubular hasta el momento de la pubertad, época en que, por acción de la gonadotrofina estimulante de las células intersticiales (ICSH o LH), se desarrollan las células de Leydig adultas con citoplasma grande y núcleo con nucléolo bien diferenciado. En estas células es frecuente demostrar, mediante técnicas histoquímicas, la presencia de lípidos, además de colesterol y de enzimas específicamente vinculadas con la síntesis de esteroides.

Estroma testicular. Está constituida por: 1) la albugínea, de naturaleza fibrosa y caracterizada por su función de sostén, pues sobre ella se ejerce la presión excéntrica de la masa tubular; 2) la pared de los túbulos seminíferos, formada por una membrana basal interna de naturaleza mucoproteica y varias capas externas estratificadas de fibroblastos y fibras elásticas y de reticulina; se admite que esta armazón se relaciona con la contención de la estructura celular intratubular; por una parte, regula la transferencia de sustancias al interior del túbulo, a la vez que contribuiría, por sus propiedades elásticas, a la movilización de los espermatozoides expulsados de las células de Sertoli; 3) el espacio intertubular, ocupado por una trama laxa de fibras de reticulina, separadas por áreas en las que se acumulan proteínas séricas extravasadas de los capilares vecinos.

En la pubertad se observa un aumento total del volumen testicular por estímulo gonadotrófico, que se produce a expensas de: a) aumento de tamaño y elongación de los túbulos seminíferos; b) aumento de la población celular intratubular; c) crecimiento simultáneo de la estroma testicular en sus tres porciones, y d) aumento del contenido celular total del intersticio.

REGULACION HORMONAL DE LA FUNCION TESTICULAR

En el hombre, en la rata y en otros animales, la función testicular presenta variaciones en su actividad durante la vida, con una función transitoria en el período perinatal, una aparente inactividad durante la infancia o etapa prepuberal, y reactivación en la pubertad para mantener una función permanente hasta la edad senil. En otras especies se observan fluctuaciones estacionales, y en algunas de ellas los períodos de actividad sexual alternan con los de reposo o inactividad, en los que hay detención completa de la espermatogénesis y atrofia de los caracteres sexuales.

Regulación de la secreción de gonadotrofinas. Tres son las estructuras que intervienen en la función reproductora: el hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y las gónadas. Desde el núcleo arciforme del hipotálamo medio basal, las neuronas secretoras de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) envían a ésta por sus axones hasta el sistema porta que la transporta al lóbulo anterior de la hipófisis, donde los gonadotropos sintetizan y liberan las gonadotrofinas LH y FSH, que finalmente estimularán a las gónadas.

En el feto, las células secretoras de GnRH la liberan en forma pulsátil a través de un mecanismo hipotalámico regulado por neurotransmisores, que se denomina "generador hipotalámico de la pulsatilidad de GnRH". Estos pulsos son esenciales para mantener los receptores de GnRH de los gonadotropos en condiciones de responder (*up regulation condition*) y segregar las gonadotrofinas LH y FSH también en forma pulsátil. Ambas gonadotrofinas están constituidas por una subunidad α que les es común y una subunidad β que determina su especificidad de acción.

Las células gonadotropas hipofisarias aparecen también tempranamente, entre la 6ª y 8ª semana de gestación, época en que sólo sintetizan subunidad α. La LH y FSH recién comienzan a sintetizarse intactas, como tales, después de la 12ª semana, lo cual sucede antes en la niña que en el varón. En la primera predomina la secreción de FSH sobre la de LH; en cambio, en el varón la secreción de LH es mayor que la de FSH. La máxima secreción se observa en la mitad del embarazo, momento a partir del cual comienzan a disminuir, antes en el varón que en la mujer, posiblemente por el desarrollo del mecanismo de retroalimentación negativa por el cual los esteroides sexuales gonadales inhiben la secreción hipotalámica de GnRH (fig. 54-2).

Durante las últimas semanas de la gestación disminuyen aún más las gonadotrofinas por la acción inhibidora de los esteroides sexuales placentarios. Al producirse el parto y desaparecer dicha actividad hormonal, se observa un marcado aumento de los niveles de LH en ambos sexos durante la primera semana de vida. Dicho aumento ocurre antes en el varón que en la niña, y los niveles permanecen elevados hasta aproximadamente el 4° o 5° mes en el primero y el 10° o 12° en la segunda. La FSH aumenta también rápidamente, pero lo hace más precozmente y con valores más elevados en la mujer. En el varón los niveles descienden al 4° o 5° mes, y en la niña pueden mantenerse elevados hasta los dos años. A partir de esas edades, si bien las concentraciones séricas son bajas, también se observan pequeñas oscilaciones en los valores de gonadotrofinas y esteroides, las cuales serían responsables de los cambios histológicos que experimentan las gónadas, aunque sin expresión clínica alguna.

Este período, denominado *hiato prepuberal*, de aparente inactividad hormonal, se mantiene durante aproximadamente 8-10 años, hasta el comienzo de la pubertad. Estaría determinado por la acción de un sistema inhibidor intrínseco del sistema nervioso central cuyas características no son aún bien conocidas. Se considera que el hiato prepuberal sería provocado por un mecanismo central denominado *somatómetro*, que regula posibles señales o marcadores neuronales monitoreados desde el nacimiento hasta la pubertad. De no existir este mecanismo inhibidor, los niños recién nacidos entrarían rápidamente en la etapa de desarrollo puberal, como ocurre en algunos animales. Por otra parte, la lesión del SNC por tumores cerebrales puede desencadenar una pubertad precoz.

Al llegar a la pubertad, por un mecanismo aún no bien conocido, el hipotálamo adquiriría cierto grado de madurez, dejaría de actuar el supuesto mecanismo inhibidor del SNC y entonces reconocería como bajos los niveles prepuberales circulantes de esteroides; se produciría así un aumento paulatino de la secreción de GnRH, que al estimular la hipófisis elevaría la producción de gonadotrofinas y de esteroides gonadales e iniciaría el proceso puberal; se establece de este modo un nuevo umbral de sensibilidad que regula el mecanismo de retroalimentación durante la pubertad hasta la adultez (fig. 54-3). Se han descrito tres tipos de mecanismos de regulación hormonal: a) retroalimentación larga, entre la GnRH y los esteroides gonadales; b) retroalimentación corta, entre la GnRH y las gonatrofinas, y c) retroalimentación ultracorta, entre la GnRH y su propia secreción que es modulada a través de neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina, serotonina, melatonina, endorfinas y prostaglandinas (fig. 53-4).

Al comienzo de la pubertad, la secreción pulsátil de gonadotrofinas, que se mantiene durante la infancia en concentraciones bajas y con pulsos de poca intensidad, aumenta significativamente a expensas principalmente de la LH, especialmente durante la noche, lo cual constituye el primer signo bioquímico del comienzo de la pubertad.

Numerosos estudios experimentales han brindado importante información para tratar de explicar qué factores intervienen en el mecanismo desencadenante de esta reamplificación de la secreción pulsátil hipotalámica de GnRH después del hiato prepuberal. Los autores concuerdan en

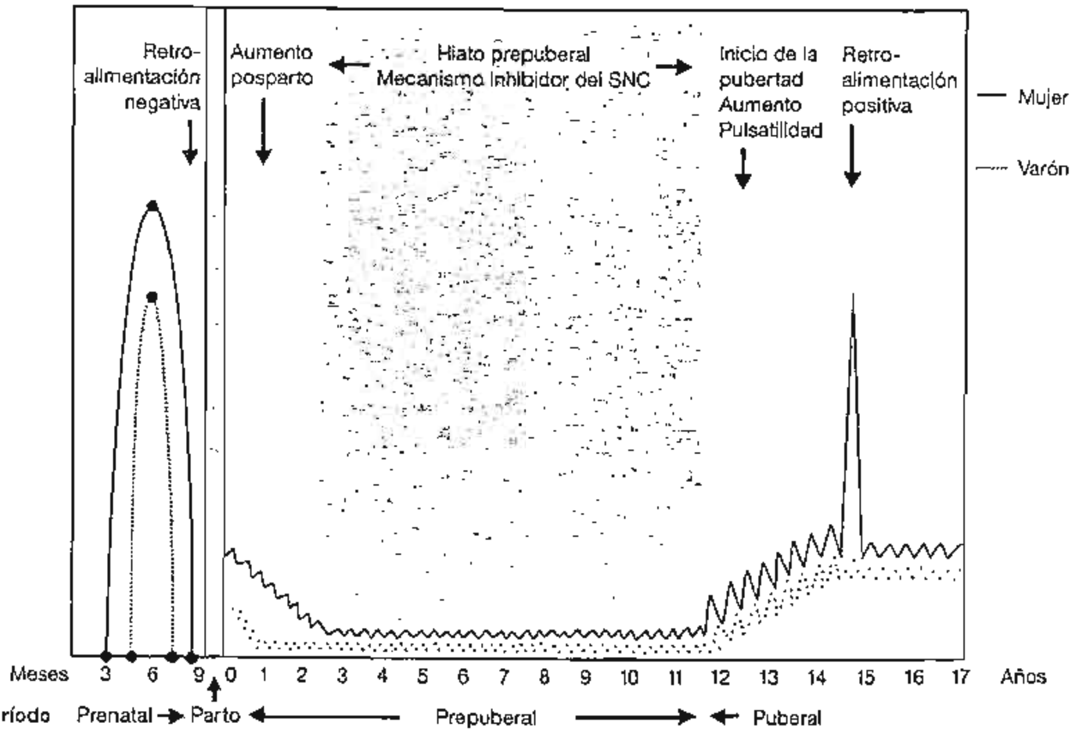


Fig. 54-2. Regulación de la función gonadotrófica. Representación gráfica de los niveles séricos de gonadotrofinas durante el período prenatal, la infancia y la adolescencia en el ser humano.

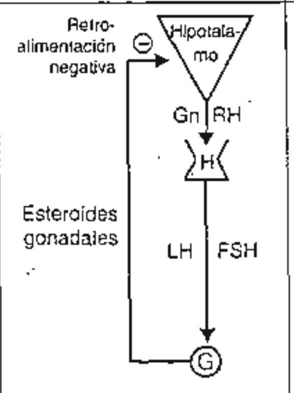
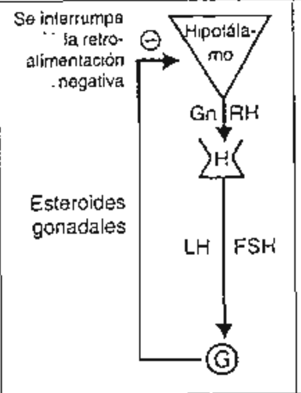
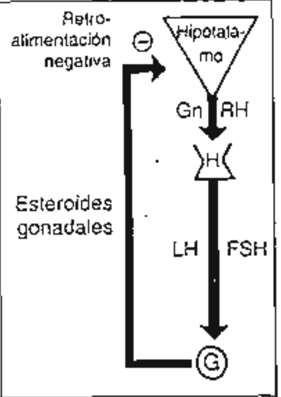
	Estadio		
	Prepuberal	**Puberal**	**Adulto**
Mecanismo de regulación	 Retro-alimentación negativa ⊖ Hipotálamo GnRH H Esteroides gonadales LH FSH G	 Se interrumpe la retro-alimentación negativa ⊖ Hipotálamo GnRH H Esteroides gonadales LH FSH G	 Retro-alimentación negativa ⊖ Hipotálamo GnRH H Esteroides gonadales LH FSH G
Hipotálamo	Funciona la retro-alimentación negativa. Muy sensible a los bajos niveles de esteroides. Segrega GnRH	Disminuye la sensibilidad a los bajos niveles de esteroides, que dejan de ejercer su efecto de retro-alimentación negativa. Aumenta secreción de GnRH	El mecanismo de retro-alimentación funciona a niveles hormonales del adulto
Hipófisis	Responde a los bajos niveles de GnRH. Segrega LH y FSH	Responde al mayor estímulo de GnRH aumentando paulatinamente la secreción de LH y FSH	Responde normalmente al estímulo hipotalámico
Gónada	Responde a los bajos niveles de LH y FSH. Segrega pequeñas cantidades de esteroides	Inicialmente no modifica su función; luego responde al estímulo gonadotrófico aumentando la secreción de esteroides	Responde normalmente al estímulo gonadotrófico

Fig. 54-3. Regulación de la función testicular en el período prepuberal, en el puberal y en el varón adulto.

que la amplificación del generador de pulsos de GnRH puede ser el resultado de una desactivación del sistema inhibidor del SNC o de la activación de señales estimulatorias, o más bien del predominio de neurotransmisores excitatorios sobre los inhibitorios, al final del período prepuberal.

En el varón adulto se mantiene luego una pulsatilidad de LH y FSH en niveles parejos en forma permanente.

Regulación de la función endocrina testicular. Como sucede en todos los mamíferos, la gonadotrofina *estimulante de las células intersticiales* (ICSH) u *hormona luteinizante* (LH) induce la diferenciación y maduración de las células de Leydig a partir de los fibroblastos precursores y, al actuar sobre sus receptores de membrana, pone en marcha la esteroidogénesis testicular, con lo que se inicia la secreción de testosterona que desarrollará y mantendrá los caracteres sexuales secundarios y la actividad sexual masculina. Los niveles de testosterona sérica en el feto masculino alcanzan su concentración máxima entre la 12ª y la 18ª semana, cuando es máxima la secreción de LH y FSH intactas, para disminuir luego hasta igualar los valores de la mujer después de la 24ª semana.

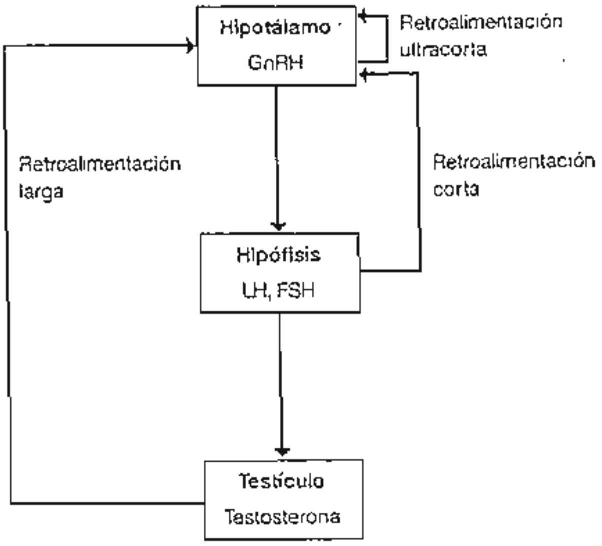

Hipotálamo
GnRH
Retroalimentación ultracorta
Retroalimentación larga
Retroalimentación corta
Hipófisis
LH, FSH
Testículo
Testosterona

Fig. 54-4. Mecanismos de retroalimentación del eje hipotalamohipofisotesticular.

La testosterona sérica aumenta en el recién nacido a valores casi puberales, 5 a 10 veces mayores que en la mujer. Al 5º o 6º día disminuye para aumentar nuevamente durante las 2 o 3 semanas de vida y disminuir luego a valores prepuberales comparables a los de la mujer entre el 3º y 7º mes. En la niña los valores de estradiol no se elevan como los de testosterona en el varón.

Los niveles de testosterona sérica siguen, por lo tanto, el mismo patrón de secreción que la LH durante toda la vida: son altos en el varón recién nacido, se mantienen muy bajos durante la infancia, durante el mencionado hiato prepuberal, para comenzar a elevarse progresivamente al comienzo de la pubertad. Los valores de testosterona intratesticular, por el contrario, muestran un pico de concentración muy elevado al inicio de la pubertad, similar al observado en el hombre adulto. Esto coincide con el aumento del volumen testicular que marca el primer signo clínico del comienzo de la pubertad, antes que aparezca el vello pubiano. Como el aumento del tamaño del testículo está dado por el desarrollo de los túbulos seminíferos, esta observación contribuiría a demostrar que la testosterona segregada actuaría primero a nivel intratesticular, sobre los túbulos seminíferos, y luego, al aumentar los niveles circulantes, sobre el vello y los genitales externos. Estudios de tejido testicular prepuberal *in vitro*, desprovisto de células de Leydig, han demostrado, con técnicas de inmunolocalización, que las células precursoras de la pared tubular producen testosterona. La diferenciación de estas células bajo el estímulo de la LH sería posiblemente responsable del rápido incremento de la testosterona intratesticular al aumentar la pulsatilidad de LH al comienzo de la pubertad con el consiguiente aumento del volumen testicular.

Regulación hormonal de la espermatogénesis. La espermatogénesis consta de una serie de procesos de multiplicación y diferenciación celular destinados a formar el espermatozoide. Puede dividirse en tres etapas:

Proliferación y diferenciación espermatogonial. Durante esta fase, el espermatogonio primitivo prolifera mitóticamente para formar espermatogonios diferenciados y espermatocitos preleptoténicos. La función principal de esta fase es aumentar la reserva celular disponible para las futuras diferenciaciones. En los seres humanos se han descrito distintas ondas espermatogénicas de proliferación e involución de los espermatogonios inmaduros durante la infancia. Espermatogonios de tipo adulto pueden observarse ocasionalmente en la infancia y proliferar activamente al comienzo de la pubertad. Cada uno de estos procesos se acompaña de los típicos ciclos mitóticos celulares precedidos de la síntesis de DNA. Para que se cumpla este proceso de multiplicación espermatogonial se requieren la presencia de testosterona o de sus metabolitos 5α reducidos y la acción de la FSH.

División meiótica (reduccional). Esta fase comprende dos divisiones celulares, primera y segunda división meiótica, durante las cuales se reduce el contenido de DNA de un conjunto diploide a uno haploide. Durante la prolongada profase de la primera división meiótica el espermatocito primario experimenta una compleja secuencia de hechos que permite el intercambio de material genético entre los cromosomas homólogos apareados y prepara a las células para la segunda división meiótica reduccional que dará lugar a dos espermatocitos secundarios y posteriormente a las espermátides redondas. Durante este proceso parecen ser más indispensables los andrógenos que la FSH, aunque ésta continúa manteniendo su estímulo.

Espermiogénesis. En esta última fase de la espermatogénesis no se produce ninguna división celular. Consiste en una compleja secuencia de modificaciones morfogenéticas y bioquímicas que concluyen con la formación del espermatozoide, que transforman una espermátide inmadura en madura, la que al ser liberada del epitelio germinal se diferenciará en espermatozoide. Al término de su evolución los espermatozoides anidarán en el citoplasma de las células de Sertoli, y posteriormente se desprenderán para caer en la luz de los túbulos y migrar por el líquido de éstos hacia el epidídimo, donde adquirirán su capacidad fecundante, para continuar luego a través de las vías seminales. El líquido tubular, distinto del plasma y de la linfa testicular, es producido por las células de Sertoli y baña la *rete testis*, los conductillos eferentes y la cabeza del epidídimo, donde es absorbido en su mayor parte. La espermatogénesis se realiza permanentemente en el varón adulto, y la duración de cada proceso es de alrededor de 74 días. La FSH vuelve a tener un efecto decisivo en la espermiogénesis. Sin embargo, en el animal adulto hipofisectomizado se logra mantener cualitativamente la espermatogénesis con la administración exógena de altas dosis de testosterona.

Acción de otras hormonas sobre la función testicular

Hormonas tiroideas. Una cantidad adecuada de hormona tiroidea circulante contribuye también al mecanismo de secreción gonadotrófica. En el hipotiroidismo acentuado, la secreción de tirotrofina (TSH) generalmente se asocia con hipersecreción de prolactina; esto altera la producción de gonadotrofinas y provoca insuficiencia testicular. Por otra parte, el hipertiroidismo grave puede perturbar la secreción de gonadotrofinas.

Corticoides. La hidrocortisona o sus derivados sintéticos administrados en dosis altas y prolongadas producen alteración de los túbulos seminíferos con involución del epitelio germinal y la consiguiente disminución del número de espermatozoides del esperma mientras dure el tratamiento.

Melatonina. Segregada por la glándula pineal, ejerce un efecto inhibidor sobre la secreción de gonadotrofinas. Los niveles circulantes de melatonina son más elevados en la infancia y disminuyen al inicio de la pubertad, al aumentar las gonadotrofinas y la testosterona. Los tumores que destruyen la región pineal producen pubertad precoz en el varón prepúber.

FACTORES NO ENDOCRINOS QUE ALTERAN LA FUNCION TESTICULAR

Numerosos factores pueden modificar la función testicular al actuar a nivel del sistema hipotalamohipofisario o directamente sobre la gónada. En algunos animales de experimentación se ha observado que la falta de luz o el confinamiento atrofian el testículo por falta de estímulo gonadotrófico. En cuanto a los factores capaces de actuar directamente sobre el testículo, la avitaminosis E y a veces otras avitaminosis como la A o la B han provocado en animales atrofia irreversible de los túbulos seminíferos y de las células intersticiales. Las dietas experimentales deficientes en manganeso también determinan atrofia testicular.

La hipoalimentación, especialmente cuando existe desnutrición proteica, puede llegar a interferir la secreción de GnRH y/o la síntesis de gonadotrofinas y disminuir secundariamente la función testicular, con bajos niveles circulantes de testosterona y oligospermia o azoospermia, y afectar la función sexual. De la misma manera, el estrés psíquico es capaz de inhibir la secreción de gonadotrofinas con la consiguiente impotencia y esterilidad; el cuadro clínico más grave es el de la anorexia nerviosa, que es más frecuente en el sexo femenino.

Procesos infecciosos como orquitis virósicas, bacterianas o autoinmunes producen lesiones del epitelio germinativo, a veces irreversibles. A menudo esto se debe a la sensibilización a un antígeno espermático con el consecuente desarrollo de autoanticuerpos que provocan la alteración de la espermatogénesis y ocasionalmente del tejido intersticial. Luego de la ligadura de los vasos deferentes (vasectomía) se han observado procesos similares con degeneración del epitelio germinal.

La lesión testicular germinal e intersticial puede deberse también a radiaciones y a la administración de algunos compuestos químicos como mostazas nitrogenadas, busulfán, ciclofosfamida y otros citostáticos.

El testículo no descendido (*criptorquidia*) puede mostrar ya en la infancia menor número de células germinales si se lo compara con el testículo normalmente ubicado en el escroto; en gran proporción de los casos, luego del descenso con tratamiento gonadotrófico o bien por cirugía esta situación puede normalizarse. En cambio, si el testículo permanece fuera del escroto hasta la pubertad y la adultez, se producirá una lesión irreversible de la espermatogénesis, con la consiguiente esterilidad cuando la criptorquidia es bilateral. Esta lesión se atribuye a la temperatura elevada del abdomen, a cuyas variaciones el testículo es muy sensible, como se comprueba en condiciones experimentales por calentamiento permanente del escroto. No obstante, la causa del déficit espermatogénico en gran número de individuos con falta de descenso testicular congénito parece ser un defecto testicular primario, lo que determina que, aun cuando se descienda el testículo en la infancia, no se recupere la función espermatogénica.

La ausencia congénita de un testículo o su extirpación quirúrgica antes de la pubertad por indicación médica generalmente provoca una hipertrofia compensadora del testículo escrotal contralateral, y las funciones endocrina y reproductiva no sufren alteraciones.

CARACTERES SEXUALES MASCULINOS

Las estructuras y signos físicos que caracterizan al sexo masculino en los animales y en el ser humano están determinados genéticamente y por acción de las hormonas androgénicas. El macho de *Leptodactylus ocellatus*, llamado impropiamente rana de Sudamérica, tiene brazos mucho más gruesos que la hembra y un potente reflejo de abrazo. El macho del sapo *Bufo arenarum* Hensel, o sapo común, es monocolor, verde, y más chico que la hembra (que es bicolor); croa cuando se le comprimen los flancos, tiene más formaciones córneas, etc. En los batracios machos aparece una típica callosidad oscura del pulgar, con máximo desarrollo en la época del acoplamiento sexual, que corresponde al comienzo de la primavera. El gallo presenta cresta, barbillón y carúnculas desarrolladas y bien rojas, así como el canto típico y los instintos batalladores y sexuales. En los mamíferos suelen ser caracteres masculinos la musculatura poderosa y la mayor corpulencia; en algunas especies, los cuernos, la crin o los colmillos, el instinto sexual y de lucha o agresión, y el desarrollo de los genitales internos y externos.

En el hombre pueden mencionarse diversas disimilitudes con el sexo femenino, además de los genitales: la talla más alta; mayor diámetro biacromial; mayor desarrollo muscular y más fuerza; piel más gruesa, seborreica, entradas frontales o calvicie; desarrollo de barba, bigote, vello pubiano extendido hacia el ombligo, mayor cantidad de vello axilar, en el tórax y en las extremidades; faringe más desarrollada y voz más gruesa; instintos masculinos sexuales, espíritu de lucha; mayor concentración de eritrocitos, metabolismo basal más elevado, mayor concentración de algunas hormonas, etc. (véase cap. 53).

CASTRACION

Se practica desde tiempo inmemorial para domesticar animales o para que sus carnes sean más tiernas y facilitar el engorde. En el hombre se realiza por razones terapéuticas, por ejemplo, para extirpar tumores testiculares, y ocasionalmente para detener la evolución de un cáncer de próstata, aunque en este último caso generalmente se utiliza la castración química mediante la administración de antiandrógenos o de análogos de GnRH que bloquean la secreción de gonadotrofinas. La castración en el adulto produce regresión de los signos androgénicos, con pérdida de la libido, de la potencia sexual y del rendimiento físico, debilidad muscular, acumulación de grasa en las caderas, etc. Los niveles séricos de testosterona disminuyen a valores prepuberales y las gonadotrofinas se elevan significativamente. Si la castración se lleva a cabo en la infancia o en la edad prepuberal, los trastornos serán más importantes pues no se produce el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y se mantiene lo que se denomina infantilismo sexual: genitales y testículos pequeños, ausencia de vello pubiano y facial, voz infantil. La talla suele ser alta en la mayoría de los casos, con miembros superiores e inferiores de mayor longitud que lo habitual, por lo cual la relación entre el segmento superior (que mide la distancia vértex-pubis) y el segmento inferior (pubis-planta) es menor que la normal por el exagerado desarrollo de este último. Esta característica es la que define el hábito eunucoide de un individuo. Se denomina *eunuco* al hombre que presenta este hábito por ausencia de testículos, y *eunucoide* al que con este hábito posee testículos no funcionantes por un defecto primario testicular o secundario a insuficiencia hipofisaria. La talla elevada y la longitud desmesurada de los miembros se relacionan con la persistencia prolongada de los cartílagos de crecimiento, determinada por la ausencia de hormonas androgénicas testiculares. Cuando éstas faltan, tampoco existe el "estirón" de la pubertad y se produce un retardo significativo en el cierre de los cartílagos epifisarios de crecimiento. El cráneo es chico, la cara ancha y la nariz poco acentuada. El diámetro biacromial es pequeño, razón por la cual la espalda es estrecha. La pelvis es más ancha que la de la mujer.

Restitución o estimulación de los caracteres sexuales masculinos. La ausencia de función testicular luego de la castración del adulto se trata con administración de testosterona de depósito en inyecciones intramusculares quincenales o mensuales, salvo cuando el procedimiento se haya efectuado precisamente para eliminar la actividad androgénica, como ocurre en los pacientes con cáncer de próstata. En el paciente prepuberal sin testículos el tratamiento con testosterona se realizará al comienzo de la edad puberal para evitar, por un lado, la aparición del hábito eunucoide y, por otro, estimular el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. En ambos casos la función sexual masculina será totalmente normal, salvo la esterilidad.

HORMONAS MASCULINAS

Las hormonas capaces de diferenciar y desarrollar los caracteres sexuales masculinos se llaman androgénicas o andrógenos. Los dos andrógenos más importantes aislados del testículo de los mamíferos son la testosterona y la Δ^4-androstenodiona. Si bien ambos se encuentran en equilibrio fisicoquímico, la testosterona (aislada por David y Laquer en 1943) es el andrógeno más potente, diez a quince veces más activo que la Δ^4-androstenodiona.

Biosíntesis de las hormonas testiculares. Las células de Leydig del intersticio son las células esteroidogénicas, es decir, las responsables de la producción de testosterona. Para ello utilizan el colesterol que proviene de las lipoproteínas plasmáticas y aquel que se origina por síntesis *de novo* a partir del acetato. La gonadotrofina LH estimula el transporte de colesterol hacia la membrana mitocondrial interna de la célula de Leydig, donde se encuentra el complejo enzimático responsable de la rotura de la cadena lateral del colesterol (P450scc), que provoca la conversión de éste en Δ^5-pregnenolona (fig. 54-5). Esta pasa al retículo endoplasmático liso, donde por acción del complejo enzimático P450c17, que posee dos actividades: 17α-hidroxilasa, que hidroxila el carbono 17, y 17,20-desmolasa, que provoca la rotura del enlace C17-C20, determina la conversión de la pregnenolona en 17α-hidroxipregnenolona. En el ser humano, la actividad de liasa de la P450c17 actúa luego sobre este último sustrato para dar lugar a la dehidroepiandrosterona, la cual se convertirá en androstenodiona por acción de la enzima 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa. Finalmente, por acción de la 17β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, la androstenodiona se transforma en testosterona, con la cual se encuentra en equilibrio fisicoquímico, y de esta forma ambas se segregan a la sangre. Básicamente existen dos vías para la biosíntesis de testosterona: la vía Δ^5, que es la descrita en el hombre a partir de la pregnenolona y de la 17α-hidroxipregnenolona, y la vía Δ^4, a partir de la progesterona y de la 17α-hidroxiprogesterona, que utilizan preferentemente la rata y el cobayo.

Los principales metabolitos de excreción urinaria de la androstenodiona y la testosterona son la androsterona y la etiocolanolona, esteroides que por poseer un grupo cetónico en el carbono 17 se miden como 17-cetosteroides. Una pequeña parte de la testosterona se excreta en la orina como tal. La dehidroepiandrosterona, otro de los 17-cetosteroides urinarios, se elimina, en cambio, en pequeña cantidad.

La testosterona formada es transportada por vía sanguínea hasta los órganos efectores androgénicos para su estimulación, y allí es transformada por las enzimas 5α-reductasa y 3α-hidroxiesteroide-deshidrogenasa en metabolitos con baja actividad androgénica, los que actúan sobre los receptores correspondientes.

Evaluación de la actividad androgénica. La actividad androgénica puede evaluarse mediante la determinación de la testosterona circulante en el plasma o por la excreción diaria de 17-cetosteroides urinarios. La primera se analiza con métodos que requieren radioisótopos. La determinación de 17-cetosteroides urinarios es un método más simple, pero de menor sensibilidad, pues ellos representan los metabolitos de excreción de los andrógenos de tres orígenes: testículo, glándula suprarrenal y productos de metabolización de tejidos periféricos. Se estima que los de origen testicular constituyen un tercio del total excretado.

Acción de las hormonas androgénicas. Las hormonas testiculares poseen acciones sexuales y generales. La acción sexual se cumple a través del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios masculinos.

Las acciones metabólicas generales de estas hormonas son importantes. Estimulan el anabolismo proteico y de este modo favorecen la retención de nitrógeno y promueven el desarrollo muscular; junto con el nitrógeno, el organismo retiene P, K, Na, S, etc., para formar tejidos. Manifiestan esta acción la testosterona y los esteroides sintéticos con efecto androgénico, que, por lo tanto, son empleados en diversas circunstancias patológicas en que se desea estimular el anabolismo nitrogenado y la formación de proteínas celulares, o bien disminuir un exagerado catabolismo proteico.

Las hormonas androgénicas pueden producir efectos no deseados cuando su secreción o administración tiene lugar en condiciones patológicas a diversas edades: a) en el embrión o en el feto femenino los efectos masculinizantes pueden provocar un estado intersexual; b) en la época infantil pueden producir síntomas de virilización precoz; c) en la mujer pueden estimular el desarrollo de caracteres viriles (barba y bigote, acné, voz gruesa, agrandamiento del clítoris) y además inhibir la menstruación y disminuir la secreción de leche. En cambio, en el varón castrado corrigen los síntomas de insuficiencia testicular.

OTRAS HORMONAS TESTICULARES

Estrógenos. Existen algunos estrógenos segregados en escasa cantidad por el testículo del caballo, del cerdo y del hombre, como estrona y estradiol, productos biosintéticos derivados de la androstenodiona y de la testosterona, respectivamente (fig. 54-5). Se eliminan por la orina y disminuyen con la castración.

Inhibina. Es una glicoproteína producida por las células de Sertoli que inhibe la producción y/o secreción de gonadotrofinas, especialmente la FSH. El nombre de inhibina fue propuesto por McCullagh en 1932 por haber observado que un extracto testicular era capaz de suprimir la característica célula hipofisaria de castración. Se han aislado dos formas de inhibina, la A y la B, que comparten una subunidad α y que pueden medirse en sangre con técnicas de enzimoinmunoanálisis. La inhibina aumenta en el momento de la pubertad juntamente con el ascenso de las gonadotrofinas y la testosterona, y luego desciende a medida que transcurre la edad en el adulto. Se estimula con la administración de FSH y puede inhibirse al administrar testosterona. La inhibina B disminuye en los pacientes con lesión del epitelio germinativo que poseen FSH muy elevada.

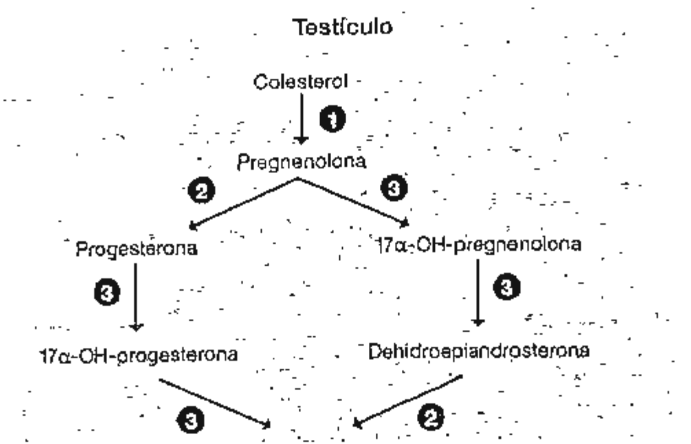


Fig. 54-5. Biosíntesis de las hormonas testiculares. *(1)* P450scc (complejo enzimático que rompe la cadena lateral); *(2)* 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa; *(3)* P450c17 (17α-hidroxilasa/17,20-liasa); *(4)* 17β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa; *(5)* 5α-reductasa.

EXPLORACION FUNCIONAL DEL TESTICULO

El diagnóstico del estado de la función testicular se hace mediante: a) el examen físico de los caracteres sexuales secundarios; b) la valoración de los 17-cetosteroides urinarios; c) la determinación de la testosterona plasmática; d) la valoración de las gonadotrofinas plasmáticas; e) el examen del esperma con recuento de espermatozoides y estudio de su motilidad y morfología y examen bioquímico del plasma seminal; f) el examen histológico de pequeños fragmentos testiculares obtenidos por biopsia, y g) pruebas funcionales con hormonas hipotalámicas (GnRH), hipofisarias (FSH) y placentarias (hCG).

Tabla 54-1. Insuficiencias testiculares

- **Primaria**
- Prenatal
  - Total
    - Déficit del receptor de LH
    - Disgenesia gonadal pura (46,XY)
    - Síndrome del testículo rudimentario
    - Anorquia
  - Parcial
    - Tubular
      - En algunos casos de criptorquidia bilateral, síndrome de Klinefelter, etc.
    - Intersticial
      - Defectos enzimáticos de la esteroidogénesis
      - Causa desconocida
- Posnatal
  - Total
    - Climaterio
    - Castración
    - Torsión bilateral del cordón espermático
  - Parcial
    - Tubular
      - Síndrome de Klinefelter
      - Insuficiencia germinativa
      - Criptorquidia
      - Síndrome de Del Castillo, Trabucco y de la Balze
      - Orquitis
    - Intersticial
      - Desconocida
- **Secundaria**
- Total
  - Congénita
    - Panhipopituitarismo congénito idiopático
    - Hipogonadismo hipogonadotrófico
  - Adquirida
    - Tumores
    - Hipofisectomía
    - Radioterapia
    - Inhibición hipofisaria por esteroides sexuales
    - Infecciones
    - Traumatismos
- Parcial
  - Congénita
    - Insuficiencia selectiva de ICSH (LH)
    - "Eunuco fértil"

ALTERACIONES DE LA FUNCION TESTICULAR

A continuación se menciona una serie de cuadros clínicos originados por trastornos testiculares que servirán de ejemplo para interpretar mejor las funciones que cumple el testículo (tabla 54-1).

Insuficiencia testicular

Es aconsejable clasificar la insuficiencia como primaria del testículo y secundaria a una insuficiencia hipotalamo-hipofisaria. En el primer grupo, de acuerdo con la edad en que se establecen, se distinguen las insuficiencias prenatales y posnatales. En ambos casos, el cuadro de insuficiencia testicular no se evidencia hasta el momento de la pubertad, salvo cuando existe masculinización insuficiente de los genitales externos.

Insuficiencia testicular primaria prenatal. *Total.* Puede deberse a las siguientes causas:

1. *Déficit del receptor de LH.* Falta de estímulo gonadotrófico con insuficiente masculinización de los genitales externos.

2. *Disgenesia gonadal pura* (46,XY). Ausencia de tejido testicular que determina la falta de masculinización embriológica, y por consiguiente con fenotipo femenino.

3. *Síndrome del testículo rudimentario.* Los sujetos poseen pequeñas porciones de tejido testicular, con microtúbulos y tejido intersticial insuficiente. Presentan genitales masculinos hipoplásicos.

4. *Anorquia.* Se trata de varones con genitales externos normales que nacen sin testículos, generalmente por torsión bilateral del cordón y de los vasos espermáticos durante las últimas semanas de la vida intrauterina.

Parcial. Puede ser de dos tipos:

1. *Tubular.* Existe aplasia germinal en algunos pacientes que nacen con criptorquidia bilateral, en el síndrome de Klinefelter y en otros síndromes genéticos.

2. *Intersticial.* a) *Por defectos enzimáticos.* Los defectos de la síntesis de testosterona determinan insuficiente masculinización de los genitales externos. Por consiguiente, los niños nacen con genitales femeninos o ambiguos. Se conocen fallas de las siguientes enzimas: 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, 17α-hidroxilasa, 17β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y 20,22-desmolasa.

b) *De etiología desconocida.* Existen algunos cuadros caracterizados por alteración en la diferenciación de los genitales internos y externos en el varón, con ambigüedad genital, de causa no conocida.

Insuficiencia testicular primaria posnatal. *Total.* Ocurre en el climaterio masculino, en la castración accidental o quirúrgica (eunuquismo), en la ausencia congénita del testículo (anorquidia bilateral), en la destrucción por tumores o infecciones consecutivas a la torsión del cordón espermático, etc. En todos estos casos, las gonadotrofinas se hallan muy aumentadas después de la pubertad. Los 17-cetosteroides y la testosterona están disminuidos y no aumentan con la administración de gonadotrofinas.

Parcial. Como su nombre lo indica, los signos de insuficiencia no son completos y se manifiestan en relación con el trastorno que los origina.

1. *Tubular*. Las alteraciones ocurren en los túbulos seminíferos, mientras que el resto de la función testicular se mantiene normal.

a) *Síndrome de Klinefelter*. Está determinado genéticamente por una aberración cromosómica (47,XXY, aunque pueden hallarse también mosaicos cromosómicos). Existe hipoplasia congénita de células germinales y en la pubertad se produce fibrosis y hialinización de la pared tubular, con conservación de las células de Sertoli; estos trastornos llevan a la desaparición casi completa del tejido germinativo con la resultante azoospermia y esterilidad. Las células de Leydig se desarrollan normalmente, pero su función puede ser insuficiente; los caracteres sexuales son generalmente normales; las gonadotrofinas se hallan aumentadas después de la pubertad. La presencia de dos cromosomas X determina la existencia de cromatina sexual positiva en las células, y por ello resulta fácil diagnosticar el síndrome. Se ha comprobado así que la frecuencia del cuadro en varones normales recién nacidos se aproxima a 1 cada 500.

b) *Insuficiencia germinativa*. De etiología desconocida, con detención de la espermatogénesis en las últimas etapas y oligospermia o azoospermia; los caracteres sexuales secundarios son normales.

c) *Criptorquidia*. Pasada la pubertad, el testículo no descendido sufre una alteración irreversible de los túbulos seminíferos, con atrofia del epitelio germinal; la función intersticial es normal.

d) *Síndrome de Del Castillo, Trabucco y de la Balze*, llamado también "Sertoli solo". Los caracteres sexuales secundarios están bien desarrollados, y el testículo, algo reducido de tamaño, carece de células germinales, aunque se conservan las células de Sertoli. Las células de Leydig presentan desarrollo normal. Los niveles de 17-cetosteroides urinarios, de testosterona y de gonadotrofinas plasmáticas se encuentran generalmente en valores normales o pueden estar aumentados.

e) *Procesos inflamatorios o autoinmunitarios (orquitis)*. Acarrean alteración del túbulo seminífero, con lesión generalmente irreversible del epitelio germinativo. La función intersticial está conservada.

2. *Intersticial*. No se ha descubierto una insuficiencia primitiva del tejido intersticial.

Insuficiencia testicular secundaria. Se produce por disminución o supresión de las gonadotrofinas hipofisarias. Hay ausencia o atrofia de las células de Leydig e inmadurez o involución de los túbulos seminíferos, según que el proceso se desarrolle antes o después de la pubertad. Sus causas pueden ser variables:

a) *Deficiencia total del lóbulo anterior de la hipófisis o panhipopituitarismo*. Generalmente es congénita, de causa desconocida; al acompañarse de déficit de otras hormonas hipofisarias, los pacientes presentan retardo del crecimiento, infantilismo y distintos grados de insuficiencia tiroidea o suprarrenal. Cuando es adquirida puede deberse a destrucción de la hipófisis por tumores (craneofaringiomas), traumatismos, infecciones agudas o crónicas, aracnoiditis supraquiasmática, etcétera.

b) *Hipogonadismo hipogonadotrófico*. Este cuadro se debe a insuficiencia hipotalámica congénita de la secreción de hormona liberadora de gonadotrofinas hipofisarias (GnRH). Por tal motivo, se evidencia clínicamente en la pubertad por hábito eunucoide o desarrollo sexual insuficiente, o por infertilidad en el adulto. Frecuentemente existe anosmia.

c) *Síndrome de insuficiencia selectiva de gonadotrofina estimulante de las células intersticiales*. Es de rara aparición y se caracteriza por la ausencia de células de Leydig con desarrollo de la línea germinativa hasta espermatozoides en los túbulos seminíferos. Están ausentes los caracteres sexuales secundarios. Los portadores de este síndrome se llaman "eunucos fértiles" y poseen niveles bajos o no detectables de LH y testosterona (síndrome de Pasqualini y Bur).

d) *Inhibición hipofisaria por estrógenos*. Se observa atrofia testicular y disminución de la secreción de gonadotrofinas.

Hiperfunción testicular

Los casos clínicos de hiperfunción testicular humana pueden clasificarse en:

a) *Síndrome de pubertad precoz*. La aparición de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios por secreción de andrógenos testiculares antes de los 9 años configura el cuadro de pubertad precoz. Es llamada constitucional o idiopática cuando se desconoce su etiología. Se la trata con medroxiprogesterona, que es un antiandrógeno, o con análogos de GnRH que inhiben la función hipofisaria. Sin embargo, en los dos tercios de los casos es originada por un tumor o por lesión hipotalámica o de regiones vecinas que determinan un aumento de la secreción de gonadotrofinas.

b) *Tumor secretor de LH*. Se trata generalmente de un coriocarcinoma, tumor secretor de LH y de gonadotrofina coriónica, que lleva a la estimulación del tejido intersticial e hipersecreción de testosterona. Su localización más frecuente es en la cavidad craneana, el hígado o la región presacra.

c) *Síndrome de hiperfunción androgénica*. Es provocado por hiperplasia o proliferación de las células de Leydig, que puede ser benigna (adenoma) o maligna (carcinoma). En estos casos, la extirpación del tumor determina la regresión de los signos de hiperfunción.

Tratamientos hormonales

La administración de testosterona es útil para corregir los trastornos ocasionados por la falta primaria del testículo. En el hombre se emplea generalmente el enantato de testosterona, de acción prolongada (250 mg cada 2 o 4 semanas). Este tratamiento puede determinar la aparición de un grado leve de ginecomastia (desarrollo de la glándula mamaria en el varón) por metabolización periférica de esta hormona hacia la formación de estrógenos, como ocurre normalmente en la pubertad, debido a alteración transitoria de la relación testosterona/estradiol.

La gonadotrofina coriónica humana (hCG), que actúa principalmente sobre el tejido intersticial, se emplea para el tratamiento de la criptorquidia y de los hipogonadismos hipogonadotróficos o bien para investigar la respuesta testicular.

En los trastornos que se caracterizan exclusivamente por insuficiencia germinativa con oligospermia, que es uno de los procesos endocrinos más frecuentes en la esterilidad masculina, con niveles plasmáticos de gonadotrofinas normales, bajos o elevados, se emplean por lo común ambas gonadotrofinas (LH y FSH) o compuestos que estimulan su liberación, como las hormonas hipotalámicas (LHRH).

55

Sistema reproductor femenino

Marta Fiol de Cuneo, Rubén D. Ruiz y Jorge L. Lacuara

www.el12cirujano.blogspot.com

El sistema reproductor femenino tiene como finalidad la producción de gametos y hormonas y, a diferencia del masculino, funciona de manera cíclica ya que la liberación de gametos femeninos (ovocitos) no es continua; además, el número de gametos producidos en cada ciclo ("cuota gametogénica") característico de la hembra humana es monoovocitario, pues sólo en casos excepcionales se obtiene más de un gameto fertilizable. Este patrón de actividad es consecuencia de la liberación cíclica de esteroides ováricos que ejercen un control por retroalimentación sobre las estructuras superiores del eje hipotalamohipofisoovárico, y provocan de esta forma la liberación de gonadotrofinas con un ritmo característico. Queda claro, entonces, que el ovario, mediante su función endocrina, constituye el *reloj biológico* que comanda la actividad del mencionado eje.

La figura 55-1 presenta un esquema general de estas estructuras. Puede observarse que las hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona) y el péptido inhibina secretados por el ovario controlan por retroalimentación negativa y/o positiva la actividad secretoria del hipotálamo y la adenohipófisis.

Estructuras suprahipotalámicas como las pertenecientes al sistema límbico y a la neocorteza adquieren a su vez importancia fundamental en seres altamente encefalizados como el humano. Tales estructuras modulan, mediante neurotransmisores, la actividad neuroendocrina del hipotálamo, es decir, la secreción de GnRH (hormona liberadora de gonadotrofinas). Las células blanco de este péptido son los gonadotropos hipofisarios productores de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), encargadas de comandar, respectivamente, las funciones gametogénica y endocrina del ovario. Luego de la pubertad, los productos endocrinos del ovario, a su vez, garantizan el éxito reproductivo mediante su acción sobre las estructuras del tracto genital femenino (véase cap. 53).

OVARIO

Se denomina *carácter sexual primario* a la gónada. El ovario es una estructura multicompartimental, integrada por diferentes tejidos y células diploides (conectivo, epitelial, vasos sanguíneos, linfáticos, nervios, células inmunocompetentes, etc.) que se organizan e interactúan con una elevada población de células haploides (ovocitos). De acuerdo con la etapa del desarrollo ontogénico que se considere, la relación entre estos tipos celulares es mediada por mensajeros químicos que actúan a través de mecanismos endocrinos, paracrinos y/o autocrinos.

La comprensión de estas complejas relaciones requiere una clara noción de la disposición estructural característica del ovario y del tracto reproductor femenino (fig. 55-2).

Existen en el ovario tres zonas histológicas claramente diferenciadas: corteza, médula e hilio. Como en todos los órganos, este último es la estructura por donde entran o salen los vasos nutricios, linfáticos y la inervación del ovario. La médula contiene una rica red vascular y tejido conectivo. La zona cortical (funcionalmente más importante), incluye la estroma cortical y los complejos foliculares.

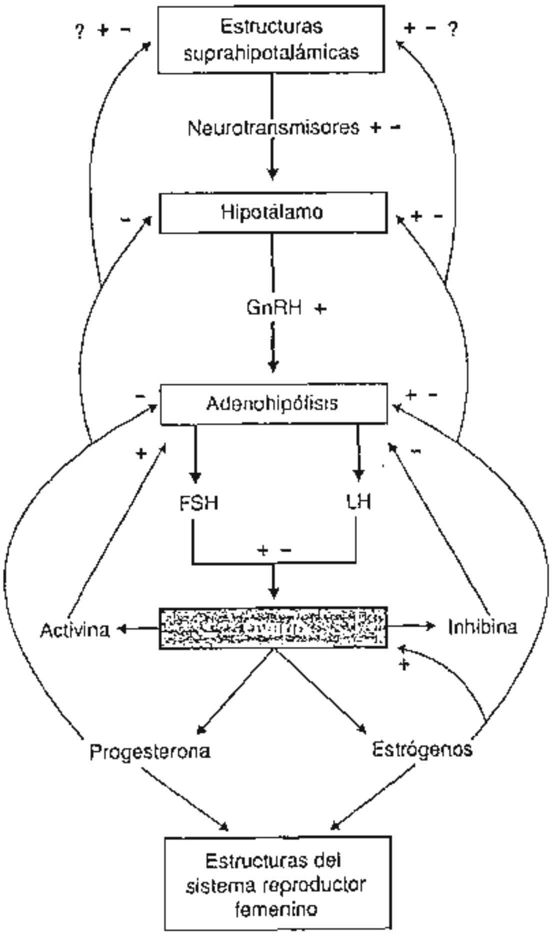


Fig. 55-1. Esquema de las estructuras y mensajeros químicos involucrados en las funciones reproductoras femeninas. Los signos + o – indican retroalimentación positiva o negativa, respectivamente. *GnRH*, hormona liberadora de gonadotrofinas; *FSH*, hormona foliculoestimulante; *LH*, hormona luteinizante.

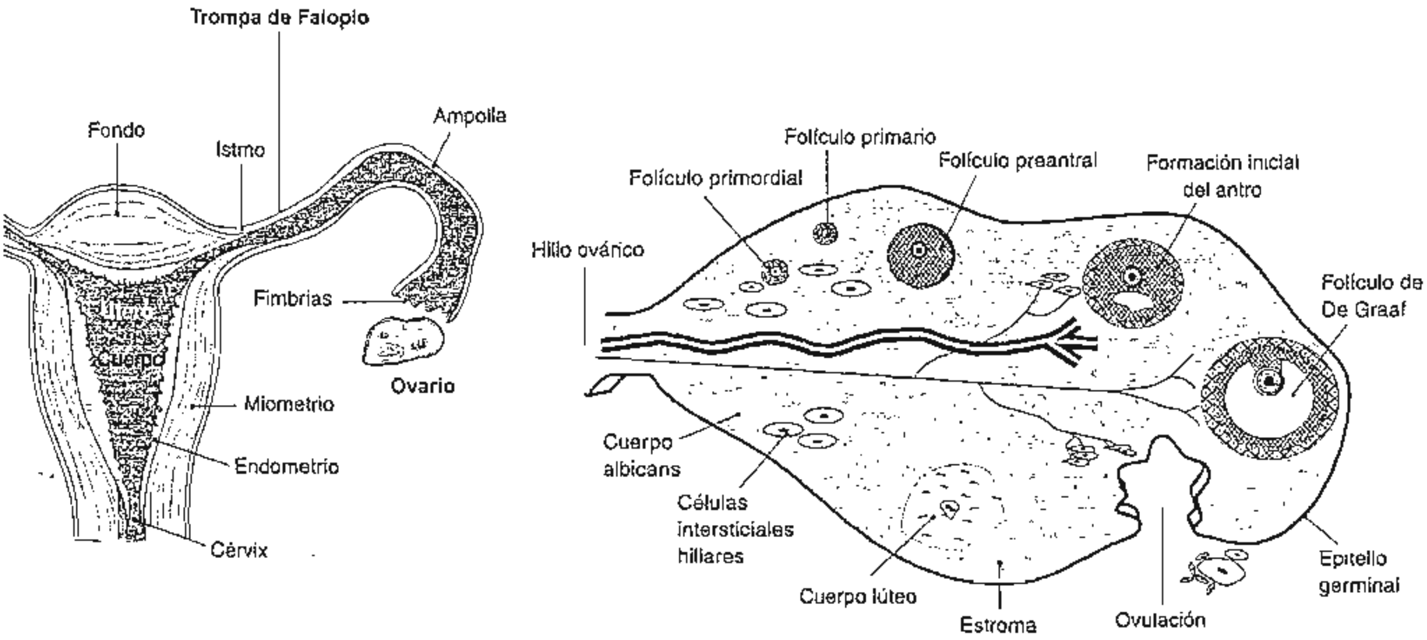


Fig. 55-2. Representación esquemática de las estructuras que integran el aparato reproductor femenino.

Dentro de la estroma se encuentran células conectivas de sostén, musculares lisas e intersticiales de diferentes tipos.

Los complejos foliculares, en diferentes estadios de maduración (desde folículo primordial hasta cuerpo lúteo), incluyen ovocitos, células granulosas, tecales y/o luteínicas. Cabe destacar que tanto la estructura como la organización funcional de este órgano experimenta cambios notables durante el desarrollo ontogénico. Esquemáticamente, pueden distinguirse un período fetal y uno posnatal; éste a su vez se divide en prepuberal, pospuberal o adulto y menopáusico.

TRACTO GENITAL FEMENINO

Las otras estructuras que conforman el aparato reproductor femenino constituyen los denominados *caracteres sexuales secundarios* y comprenden:

Trompas de Falopio u oviductos, con sus tres porciones: istmo, ampolla y fimbrias. Estas últimas facilitan la captación del ovocito después de la ovulación; la ampolla tiene una capa muscular delgada y una superficie mucosa que, respectivamente, facilita el transporte de gametos y genera el microambiente adecuado para la fertilización y el desarrollo temprano del huevo. El istmo corresponde a la unión uterotubárica; posee una capa muscular prominente que le permite actuar como esfínter, el cual, como veremos en el próximo capítulo, está relacionado con el transporte de gametos.

Utero. Es un órgano hueco cuya pared está integrada por fibras musculares lisas (miometrio) en su parte externa y por una capa interna (endometrio) constituida por la estroma, próxima al miometrio, y una capa epitelial superficial, que se renueva en cada ciclo. Tiene como función albergar al producto de la concepción hasta el momento del parto, cuando la contracción del miometrio brinda la fuerza propulsora para la expulsión del feto. El útero se comunica con la vagina mediante el cuello uterino o cérvix, que posee un epitelio secretor de moco y un orificio interno y otro externo.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

DIU	Dispositivo intrauterino (método anticonceptivo)
EGF	Factor de crecimiento endotelial
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
OMI	Inhibidor de la maduración ovocitaria
TGF	Factor de transformación y crecimiento

Vagina. Es un canal ricamente vascularizado e inervado, recubierto por un epitelio cuyas células sufren cambios concomitantes con el ciclo menstrual.

Genitales externos. Están constituidos por la vulva, que incluye los labios mayores, los labios menores y el clítoris.

OVOGENESIS

Las células primordiales se originan en el endodermo del saco vitelino y migran al ovario por movimientos ameboides, donde, luego de un período de proliferación mitótica, experimentan divisiones meióticas, reducen el número de cromosomas y originan células haploides. Este proceso de denomina *ovogénesis,* y sus pasos están esquematizados en la figura 55-3.

Alrededor de los 5-6 meses de gestación, el ovario embrionario cuenta con aproximadamente 6 a 7 × 10^6 ovogonios, células diploides originadas por división mitótica de las células germinales primordiales. En ese momento comienza la *primera división meiótica,* que se detiene en estadio de *profase,* para dar lugar a la formación del *ovocito primario.* Esta profase puede prolongarse durante toda la vida de la mujer, y durante ella los ovocitos primarios sintetizan y acumulan reservas energéticas y mRNA que participarán eventualmente en los estadios tempranos del desarrollo embrionario.

Se ha postulado que un péptido denominado *inhibidor de la maduración ovocitaria* (OMI, por sus siglas en inglés), sintetizado por las células granulosas, actuaría en forma paracrina deteniendo la división meiótica en la etapa mencionada. Estos procesos ocurren entre los 3 y los 8 meses de gestación en el embrión humano.

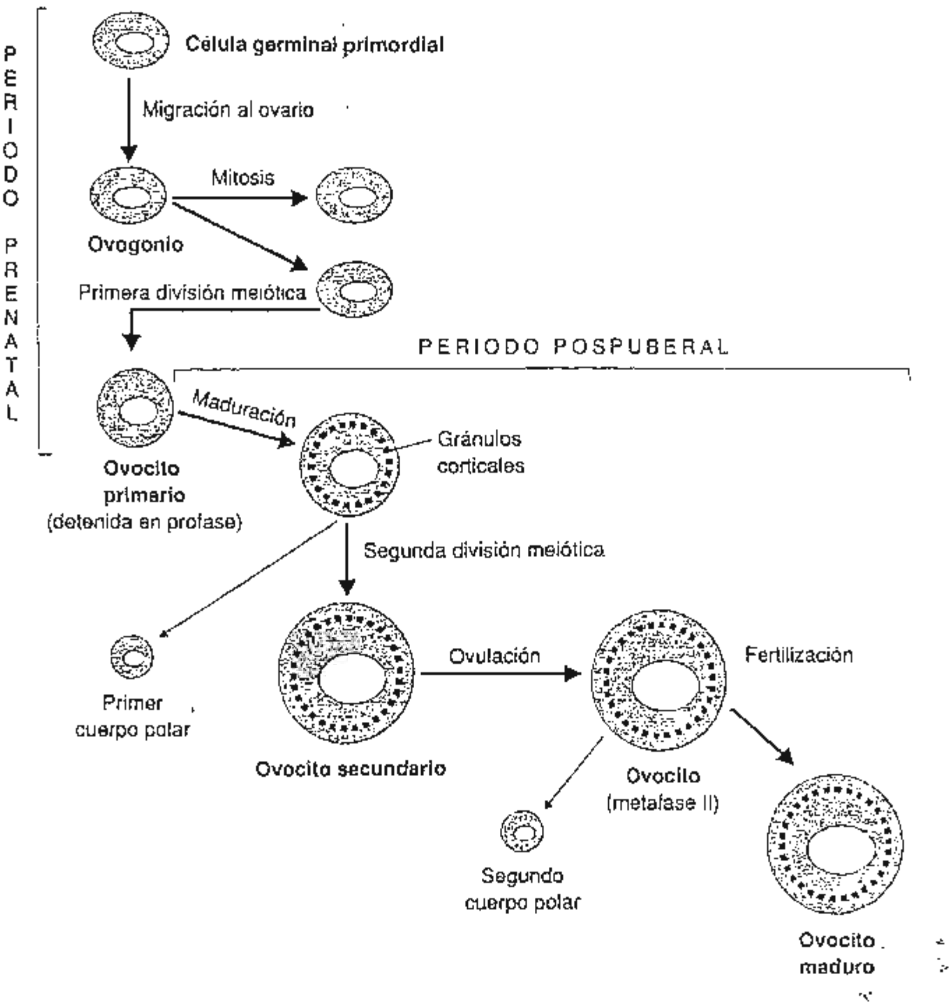

PERIODO PRENATAL
Célula germinal primordial
Migración al ovario
Mitosis
Ovogonio
Primera división meiótica
PERIODO POSPUBERAL
Maduración
Gránulos corticales
Ovocito primario (detenida en profase)
Segunda división meiótica
Primer cuerpo polar
Ovulación
Fertilización
Ovocito secundario
Ovocito (metafase II)
Segundo cuerpo polar
Ovocito maduro

Fig. 55-3. Estadios de la ovogénesis. El ovocito liberado en el momento de la ovulación se encuentra en metafase II de la segunda división meiótica, la cual se completará luego de la fertilización con la expulsión del segundo cuerpo polar.

Cuando se alcanza la madurez sexual, es decir, después de la pubertad, un número determinado de ovocitos comienza periódicamente a madurar, completa la primera división meiótica con la expulsión del primer corpúsculo polar y se transforma en *ovocito secundario*.

Comienza luego la segunda división meiótica, la cual en el momento de la ovulación se encuentra en el estadio de metafase. Esta segunda división meiótica sólo se completará al producirse la fertilización; en caso contrario, el ovocito en *metafase II* (es decir, durante la segunda división meiótica) será expulsado junto con el sangrado menstrual.

CELULAS INTERSTICIALES

Son la unidad productora de andrógenos del ovario. Se distinguen cuatro tipos:

a) *Células intersticiales primarias:* se encuentran en el ovario fetal hasta la 20ª semana de gestación y luego desaparecen.

b) *Células intersticiales tecales:* proceden de la estroma ovárica y migran para disponerse alrededor de la membrana basal del folículo, formando tras su diferenciación (por adquisición de receptores para LH) las tecas interna y externa del folículo.

c) *Células intersticiales secundarias:* son remanentes de folículos atresiados; poseen inervación adrenérgica y conservan la capacidad esteroidogénica.

d) *Células intersticiales hiliares:* son homólogas de las células intersticiales de Leydig del testículo.

CELULAS GRANULOSAS

Son células altamente especializadas, que poseen receptores para FSH y cuya maquinaria metabólica es capaz de sintetizar mensajeros químicos de estructura peptídica y esteroidea. Se encuentran rodeando al ovocito y forman un compartimiento avascular, separado de las células tecales por la membrana basal. El número y distribución de las células granulosas varía según el estadio del desarrollo folicular. Su función primordial es asegurar un microambiente hormonal adecuado para el crecimiento y la maduración ovocitarios, como se esquematiza en la figura 55-4.

Los *folículos primordiales* están constituidos por el ovocito primario rodeado por una sola capa de células granulosas planas e indeferenciadas y separadas de la estroma ovárica mediante una membrana basal.

El *folículo primario* constituye la segunda etapa del proceso que nos ocupa y está constituido por un ovocito de tamaño mayor que el anterior (80 a 100 μm), rodeado por una capa de células granulosas cuboidales. A su vez, la *zona pelúcida*, constituida por mucopolisacáridos segregados por las células granulosas y glicoproteínas segregadas por el ovocito, separa a aquéllas de éste.

A medida que progresa la foliculogénesis, las células granulosas proliferan y constituyen capas múltiples. Existen uniones de tipo nexo entre células granulosas adyacentes y entre éstas y el ovocito. En este estadio, y por fuera de la membrana basal, las células intersticiales ya mencionadas forman capas concéntricas, denominadas *tecas*, que son muy vascularizadas y contienen además linfáticos y

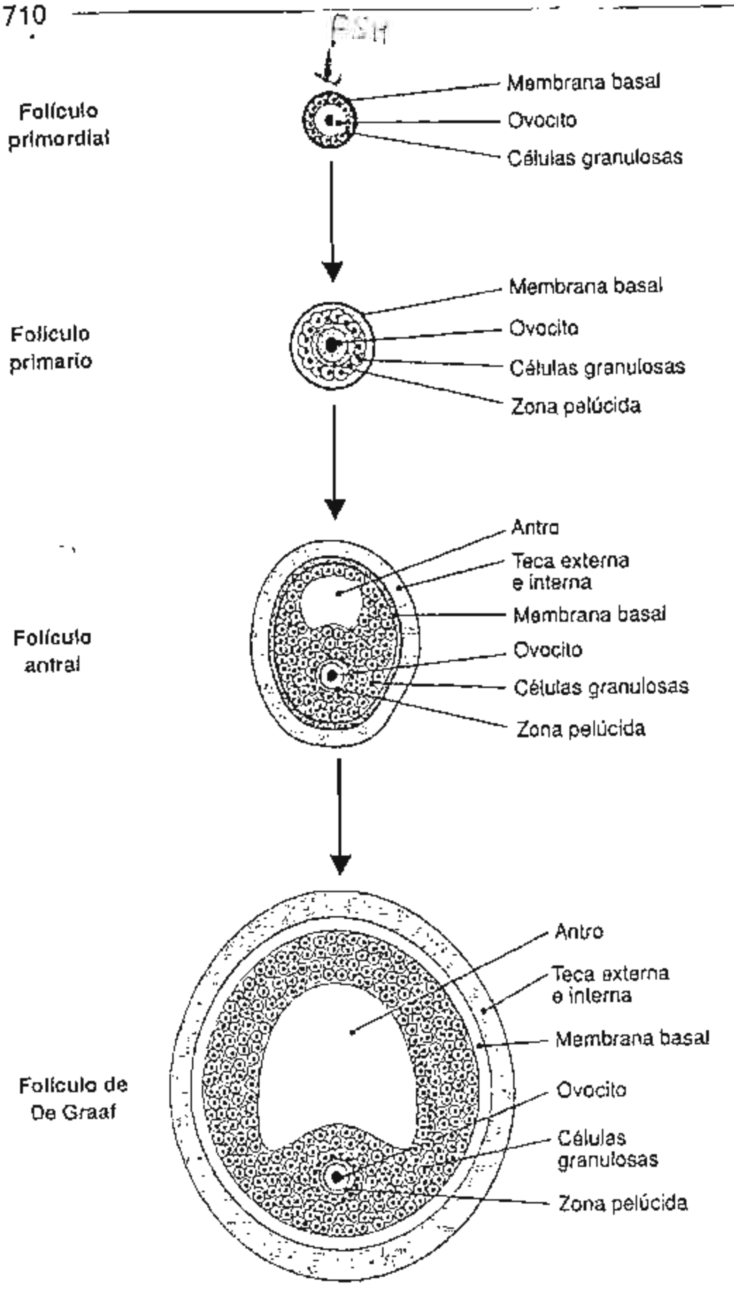


Fig. 55-4. Esquema que representa diversas etapas del crecimiento y maduración folicular (foliculogénesis).

terminaciones nerviosas. Esta etapa se denomina *folículo preantral*. El pasaje desde folículo primordial hasta folículo preantral se produce independientemente de las gonadotrofinas y durante toda la vida de la mujer hasta la menopausia

En cada ciclo sexual, y bajo el comando de gonadotrofinas hipofisarias, un grupo de folículos preantrales es reclutado y comienza a madurar. Las células granulosas continúan proliferando y secretan un líquido llamado *fluido folicular*, que ocupa el espacio llamado *antro* ("folículo antral").

Finalmente, se alcanza el estadio de *folículo preovulatorio de De Graaf*. En esta etapa, el folículo se expande aceleradamente y alcanza un diámetro de 20-25 mm; el ovocito se desplaza a una posición excéntrica, rodeado de células granulosas que constituyen la *corona radiada*, la cual se une a las células granulosas parietales por el denominado *cúmulo prolígero*. Estas estructuras (ovocito, zona pelúcida y corona radiada) son expulsadas en el momento de la ovulación hacia la cavidad peritoneal, de la cual serán aspiradas por las fimbrias tubarias.

Se calcula que al nacer existen aproximadamente 1 a 2×10^6 folículos primordiales (en ambos ovarios), de los cuales subsisten 4×10^5 en la pubertad y llegarán al estadio ovulatorio durante la vida reproductiva promedio de la mujer sólo 400. El resto sufrirá atresia.

CICLO MENSTRUAL

Se lo define como *"la expresión repetitiva de la actividad del eje hipotalamohipofisoovárico juntamente con los cambios estructurales y funcionales que ocurren en los tejidos blanco: útero, trompas, endometrio, vagina, mamas"*.

Aparece con la pubertad, y se denomina *menarca* a la primera menstruación. Generalmente los primeros ciclos son anovulatorios e irregulares en cuanto a su duración. En la mujer adulta, el ciclo dura en promedio 28 días (entre 23 y 35) y se consideran en él tres fases: *folicular, ovulatoria* y *lútea*.

La primera, que se sitúa entre el primer día de la menstruación y la ovulación, tiene duración variable y es generalmente la que determina las diferencias en la duración del ciclo en distintas mujeres. Por el contrario, la fase lútea, que es el intervalo entre la ovulación y la menstruación, tiene una duración más constante, de 14 ± 2 días.

El análisis de las curvas de concentración plasmática de gonadotrofinas y hormonas ováricas durante el ciclo menstrual (fig. 55-5) es útil para la comprensión de los fenómenos cíclicos que tienen lugar a diferentes niveles del eje hipotalamohipofisoovárico.

En lo que respecta a las gonadotrofinas, cabe destacar que al comienzo del ciclo existen concentraciones plasmáticas basales tanto de FSH como de LH. La primera decae progresivamente durante la fase folicular debido a la retroalimentación negativa ejercida por el estradiol en concentraciones inferiores a 300 µg/ml. En la mitad del ciclo, 36 horas antes de la ovulación, puede advertirse la llamada "oleada de gonadotrofinas", cuyo nivel decae durante la fase lútea.

En cuanto a los esteroides sexuales, la concentración plasmática de estradiol aumenta progresivamente durante la fase folicular y supera el nivel crítico mencionado unas horas antes del pico u oleada de gonadotrofinas. La curva de secreción de estradiol ofrece un perfil bifásico: es de origen folicular en la primera fase del ciclo y de origen luteínico en la última.

Tanto la progesterona como la 17-hidroxiprogesterona, en cambio, ofrecen un perfil monofásico de secreción, y se detecta un pequeño pico preovulatorio de ambas hormonas, cuyo significado funcional comentaremos más adelante.

Fase folicular

La fase folicular se divide en tres subfases, que en orden cronológico son: reclutamiento (días 1 a 4 del ciclo, aunque en realidad comienza dos días antes de la menstruación), selección (días 4 a 6) y dominancia folicular (día 6 hasta la ovulación).

Durante el *reclutamiento*, una cohorte de número variable de folículos preantrales es "reclutada" para reanudar su proceso de maduración, es decir, aquel por el cual los folículos reclutados se diferencian del resto de la población folicular para seguir un patrón bien definido de crecimiento y desarrollo. Durante este proceso, los folículos son vul-

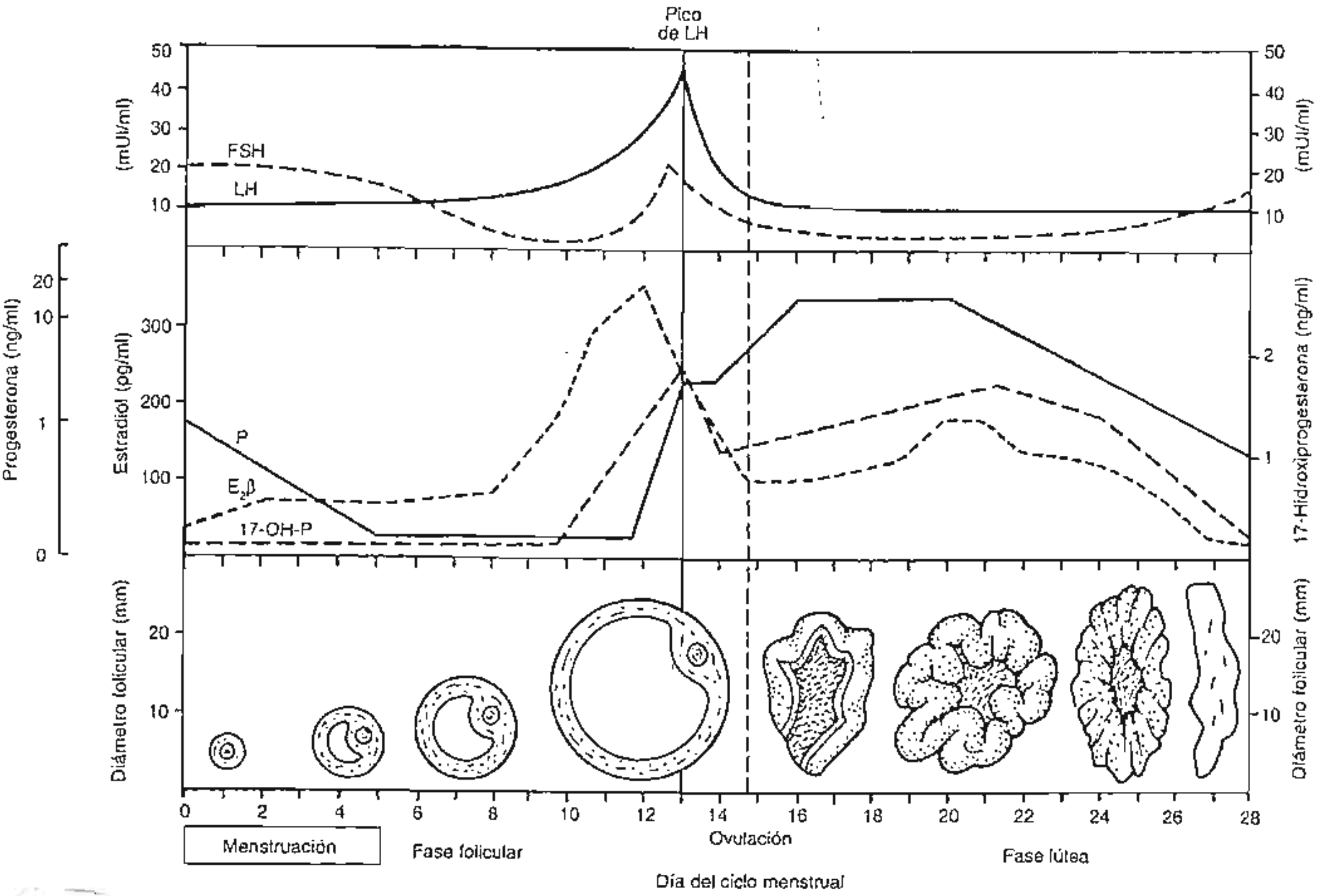


Fig. 55-5. Fenómenos hormonales y ováricos durante el ciclo menstrual. *$E_2\beta$*, estradiol; *FSH*, hormona foliculoestimulante; *LH*, hormona luteinizante; *17-OH-P*, 17-hidroxiprogesterona; *P*, progesterona. (Modificada de Erickson, G. F. y Yen, S. S. C.: New data on follicle cells in polycystic ovaries: A proposed mechanism for the genesis of cystic follicles. Semin. Reprod. Endocrinol. 2:231-243, 1984.)

nerables a la atresia y pueden detenerse en cualquier punto de su evolución. Por lo tanto, el proceso de reclutamiento no garantiza la ovulación.

La *selección folicular* implica que sólo uno de los folículos reclutados es "elegido" para alcanzar el estadio de folículo maduro, y a partir de allí se convierte en *folículo dominante*, el cual comandará la actividad del eje hipotalamohipofisoovárico; en otras palabras, la *dominancia* comprende procesos morfológicos y funcionales.

Mecanismos que modulan la fase folicular. Como ya se dijo, el pasaje de estadio preantral a antral es dependiente de las gonadotrofinas. La FSH, al actuar sobre las células granulosas, que son las únicas que poseen receptores para dicha hormona, y a través del AMP cíclico (cAMP) como segundo mensajero, induce tres efectos principales: favorece la mitogénesis, promueve la maduración e induce la producción de péptidos con actividad autocrina y paracrina (fig. 55-6). Mediante el primero, aumenta la población de células granulosas y el tamaño folicular.

La *maduración* celular implica, por un lado, cambios en el patrón de actividad enzimática celular: se estimula el sistema de las aromatasas, que transforman andrógenos, provistos por las células tecales, en estradiol; éste, a su vez, induce una mayor proliferación celular y, actuando por retroalimentación positiva, activa a las aromatasas. El término *maduración* implica además modificaciones en la población de receptores de la membrana plasmática: se estimula la expresión de mayor número de receptores para FSH (autorregulación) y la de receptores para LH (regulación heteróloga) cuando los niveles estrogénicos son elevados.

Finalmente, la FSH estimula también la producción de inhibina, activina, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y factor de crecimiento endotelial. Todos los factores mencionados producen un cambio profundo en la composición del microambiente folicular que facilita y garantiza tanto la maduración ovocitaria como la progresión de la foliculogénesis. El logro del microambiente estrogénico necesario para alcanzar el estadio de folículo de De Graaf depende también de la LH, la cual estimula a las células tecales para producir andrógenos, que luego de atravesar la membrana basal del folículo serán metabolizados a estradiol en las células granulosas ("teoría de las dos células", fig. 55-7).

Los péptidos secretados por las células granulosas desempeñarían un papel muy importante en la selección y dominancia folicular. En general se acepta que ejercen sus efectos sobre las mismas células productoras (acción autocrina), sobre células vecinas (acción paracrina) y/o a distancia (acción endocrina).

Inhibinas y activinas. Son glicoproteínas diméricas que poseen una subunidad α común.

Existen dos tipos de inhibina, A o B, según la estructura de su cadena β. Las inhibinas ejercen un papel complementario de los estrógenos, inhibiendo la secreción de FSH durante la fase folicular del ciclo. En la fase lútea, los ni-

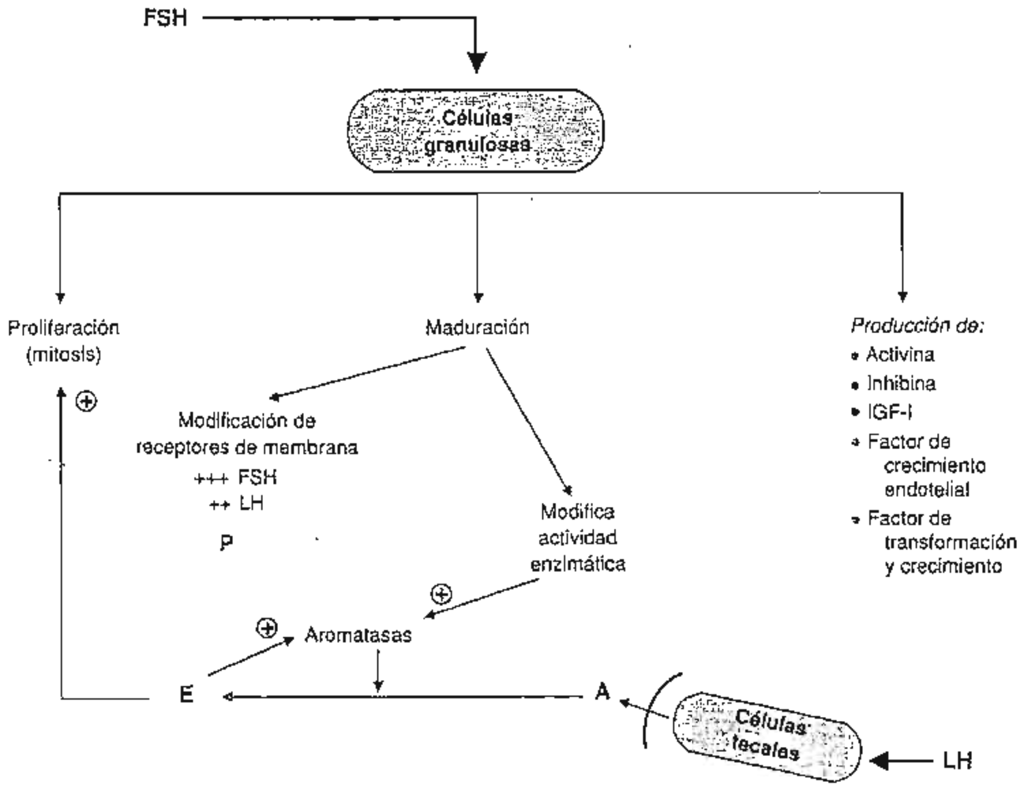

FSH
Células granulosas
Proliferación (mitosis)
Maduración
Producción de:
• Activina
• Inhibina
• IGF-I
• Factor de crecimiento endotelial
• Factor de transformación y crecimiento
⊕
Modificación de receptores de membrana
+++ FSH
++ LH
P
Modifica actividad enzimática
⊕
⊕
Aromatasas
E
A
Células tecales
LH

Fig. 55-6. Regulación del crecimiento y maduración folicular. *FSH*, hormona foliculoestimulante; *LH*, hormona luteinizante; *A*, andrógenos; *E*, estrógenos; *P*, progesterona; *IGF-I*, factor de crecimiento similar a la insulina.

veles plasmáticos de estos péptidos se deben a la secreción por el cuerpo lúteo, y ejercen un efecto similar sobre la secreción de gonadotrofinas. Cuando la actividad del cuerpo lúteo declina, las inhibinas y el estradiol disminuyen, lo cual promueve un incremento gradual de la FSH en los días previos a la menstruación, incremento que, como ya dijéramos, es responsable del reclutamiento folicular.

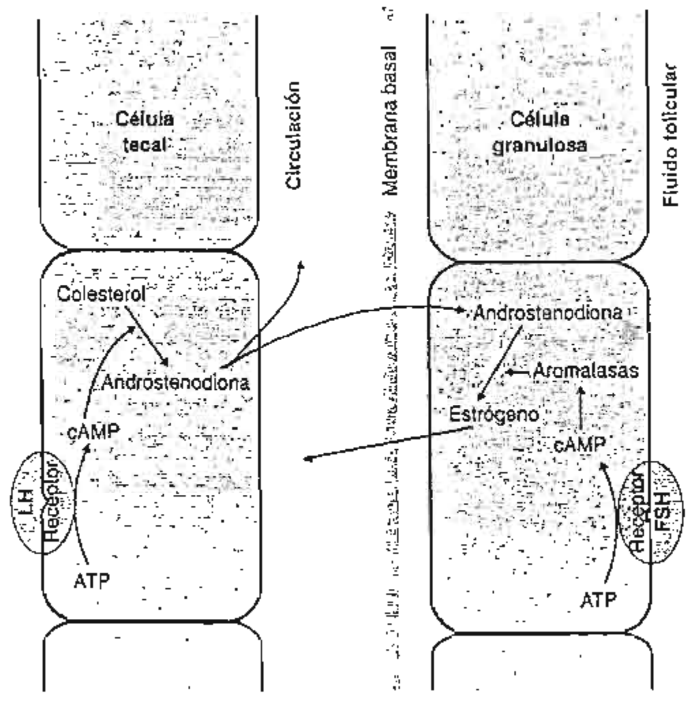

Célula tecal
Circulación
Membrana basal
Célula granulosa
Fluido folicular
Colesterol
Androstenodiona
cAMP
Receptor LH
ATP
Androstenodiona
Aromatasas
Estrógeno
cAMP
Receptor FSH
ATP

Fig. 55-7. Síntesis de estrógenos: Teoría de las dos células. *FSH*, hormona foliculoestimulante; *LH*, hormona luteinizante; *ATP*, trifosfato de adenosina; *cAMP*, monofosfato de adenosina cíclico.

La activina es el antagonista funcional de las inhibinas. Si bien el papel fisiológico en la mujer no está plenamente confirmado, estudios *in vitro* han demostrado su capacidad para estimular la secreción de FSH. Un efecto similar ha sido atribuido a otro péptido ovárico, el *factor de transformación y crecimiento* (TGF). Existen pruebas, además, de que la activina estimularía la mitogénesis en las células granulosas.

Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). Constituyen un grupo de péptidos, de los cuales el de importancia funcional más conocida es el IGF-I. Se origina en las células granulosas y su secreción es estimulada por la FSH. Ejerce, de manera autocrina y paracrina, efectos mitogénicos y estimulantes sobre el sistema de las aromatasas. Además, en la fase media del ciclo, previamente al pico de gonadotrofinas y de manera cooperativa con la FSH, estimula la aparición de receptores para la LH en las células granulosas y, por lo tanto, promueve la secreción de progesterona. Por otra parte, ejerce un efecto paracrino sobre las células tecales, al estimular sinérgicamente con la LH la producción de andrógenos.

Factor de crecimiento endotelial (EGF). También es producido por el folículo en crecimiento y su principal efecto sería aumentar el flujo sanguíneo local. Como consecuencia, aun cuando declinen los niveles plasmáticos de FSH, aquel folículo que tenga mejor vascularización recibirá mayor aporte de FSH.

Cómo se selecciona un folículo. De todo lo expuesto, puede deducirse que la selección del folículo que será "dominante" depende de su capacidad para sintetizar estradiol. Aquel que posea altos niveles intrafoliculares de esta hormona inducirá, por un lado, la inhibición de la secreción de FSH y disminuirá, por lo tanto, la posibilidad de maduración de los otros folículos seleccionados.

Por otro lado, la existencia de un microambiente estrogénico adecuado pondrá en marcha mecanismos intrafoliculares de retroalimentación positiva que, sumados a los efectos de los péptidos descritos, promoverán la prosecución del crecimiento y maduración hasta el estadio de De Graaf. Además, como se explicó previamente, el EGF promueve la concentración de FSH en la vecindad del folículo dominante.

Ovulación

La rotura del folículo de De Graaf ocurre en la mitad del ciclo, aproximadamente 36 horas después del pico de LH generado por mecanismos de retroalimentación que se detallarán más adelante. Se han postulado varias teorías para explicar cómo se produce este fenómeno. Así, se sabe que la LH induce la secreción de *activadores del plasminógeno* por las células granulosas con la consiguiente transformación del plasminógeno (presente en el líquido folicular) en plasmina. Esta enzima proteolítica, a su vez, produciría la lisis del *estigma folicular* (porción sobresaliente del folículo maduro en la superficie del ovario).

La contracción de fibras musculares lisas presentes en la estroma ovárica contribuiría a la expulsión de la masa ovocito-corona radiada. Esta contracción sería inducida por la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y por la oxitocina.

Otro factor importante en el proceso de ovulación es la despolimerización de mucopolisacáridos del fluido folicular, lo cual eleva la presión osmótica en el antro con el consiguiente aumento del tamaño folicular.

Fase lútea

Abarca la parte del ciclo comprendida entre la ovulación y el primer día de la menstruación. Durante esta fase, el cuerpo lúteo es la estructura endocrina predominante en el ovario y en este período comanda la actividad del eje hipotalamohipofisoovárico.

El cuerpo lúteo está constituido por células granulosas remanentes en el ovario después de la ovulación, que miden 40 µm de diámetro y se denominan *células tipo II*, y por células tecales, más pequeñas (20 µm de diámetro), denominadas *células tipo I*. Estructura esencial para el mantenimiento de las primeras etapas del embarazo, el cuerpo lúteo secreta progesterona, estradiol, prostaglandina $F_{2\alpha}$, relaxina y oxitocina. Tiene una vida media de aproximadamente 14 días (cuando no hay embarazo), alcanza su pico máximo de actividad 7 a 8 días después de la ovulación y degenera y muere 2 a 3 días antes de la menstruación; es invadido entonces por tejido fibroso que origina el *cuerpo albicans*.

Se postula que la involución del cuerpo lúteo es inducida por agentes luteolíticos cuyo origen aún no ha sido establecido, o bien que su vida activa se encuentra genéticamente determinada, a excepción de que se produzca la implantación de un embrión en desarrollo, caso en el cual la gonadotrofina coriónica (hCG) producida por el trofoblasto lo mantiene en actividad.

Las células granulosas que constituyen el cuerpo lúteo adquieren receptores para LH en la mitad del ciclo por efecto de la FSH (heterorregulación de receptores), y bajo la acción de la LH experimentan transformaciones morfológicas y en su maquinaria metabólica. Una vez luteinizadas estas células, sufren invasión de capilares y disponibilidad de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que aportan colesterol, materia prima para la síntesis de progesterona.

REGULACION Y CONTROL DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISOOVARICO

El hipotálamo es el sitio donde se integran las señales nerviosas y humorales procedentes del ovario, de la hipófisis y de otras estructuras del sistema nervioso central, capaces de modificar su actividad neurosecretora.

La regulación hipotalámica de la función hipofisaria fue desarrollada en los capítulos 48 y 53. En lo que respecta al eje hipotalamohipofisoovárico, debe tenerse en cuenta que sobre la estructura neurosecretora superior convergen una gran variedad de estímulos, que incluyen factores psicogénicos, ambientales y locales, hormonas periféricas, neurotransmisores, etc. Estas múltiples influencias reflejan la complejidad de las funciones reproductoras en los mamíferos superiores, altamente encefalizados. La señal de salida del hipotálamo es la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) hacia los capilares del sistema porta hipotalamohipofisario en la eminencia media. Vehiculizada en el plasma, esta hormona hallará sus receptores en los gonadotropos de la hipófisis anterior, donde controlará la secreción de FSH y LH.

Las neuronas productoras de GnRH en el adulto se encuentran en el área preóptica, el *septum* y la banda diagonal de Broca. Tanto la frecuencia como la amplitud de los pulsos de secreción de esta hormona varían durante las fases del ciclo, lo cual determina un patrón característico de secreción de gonadotrofinas. Si se administra GnRH exógena de manera continua, declina la población de receptores para esta hormona en los gonadotropos (regulación decreciente), con la consiguiente inhibición de la secreción de gonadotrofinas.

La GnRH es un decapéptido que se une a receptores de membrana y desencadena un aumento bifásico del Ca^{2+} citosólico. La primera fase (rápida y transitoria) ocurre por acción del IP_3 que libera al catión de depósitos intracelulares (retículo endoplasmático); concomitantemente, por acción del DAG, que activa a la proteína-cinasa C (PKC), dependiente del Ca^{2+}, se produce fosforilación de proteínas. Esto genera la apertura de canales iónicos en la membrana y activa al citoesqueleto para producir la exocitosis de la hormona. Otras proteínas fosforiladas se unen al DNA ("factores de transcripción"), regulan la expresión génica y aumentan la síntesis de gonadotrofinas.

La segunda fase (prolongada y de menor magnitud) se debe a la apertura de canales para Ca^{2+} operados químicamente.

El descenso de los niveles citoplasmáticos de Ca^{2+} obedece a su secuestro por organoides extracelulares, neutralización por unión a proteínas y/o extrusión mediante una ATPasa Ca^{2+}-dependiente o por intercambio Na^+/Ca^{2+}.

La regulación de la secreción de GnRH es ejercida fundamentalmente por los estrógenos y la progesterona mediante mecanismos de retroalimentación. Sin embargo, otros mensajeros químicos, como endorfinas, catecolaminas, dopamina, etc., que actúan como neurotransmisores de vías provenientes de centros cerebrales suprahipotalámicos, pueden influir con mayor o menor intensidad en la actividad secretoria de los núcleos productores de GnRH. Existe considerable evidencia experimental de que la noradrenalina sería estimulante y que tendría influencia en situaciones de estrés, mientras que los opioides endógenos ejercerían efectos inhibitorios y podrían actuar sinérgicamente con los estrógenos y la progesterona integrando el mecanismo de control por retroalimentación negativa. Por el contrario, los efectos de la dopamina son aún motivo de controversia; se le han atribuido efectos inhibitorios o estimuladores de acuerdo con el modelo experimental empleado.

Papel de las hormonas ováricas en el control del eje hipotalamohipofisoovárico. El estradiol producido por el folículo en crecimiento tiene una acción de retroalimentación negativa sobre la secreción de GnRH y, por lo tanto, disminuye la secreción de FSH y LH. Cuando la concentración plasmática de estradiol supera el nivel crítico de 300 pg/ml durante un lapso no menor de 36 horas, el mecanismo de retroalimentación se vuelve positivo. Este efecto probablemente se ejerza sobre la hipófisis anterior, y la GnRH tendría un papel permisivo. El mecanismo que transforma al estradiol de regulador negativo a positivo no está elucidado. Se sabe que el estradiol produce aumento de los receptores para GnRH en los gonadotropos, y que incrementa así la secreción de gonadotrofinas. Otro aspecto a tener en cuenta es que estas hormonas, almacenadas en la hipófisis en el llamado depósito de reserva funcional, son desplazadas a un depósito de fácil liberación. Se ha sugerido, además, que el aumento preovulatorio de progesterona es importante para provocar la oleada de LH y que junto con el estradiol promueve un incremento concomitante de FSH.

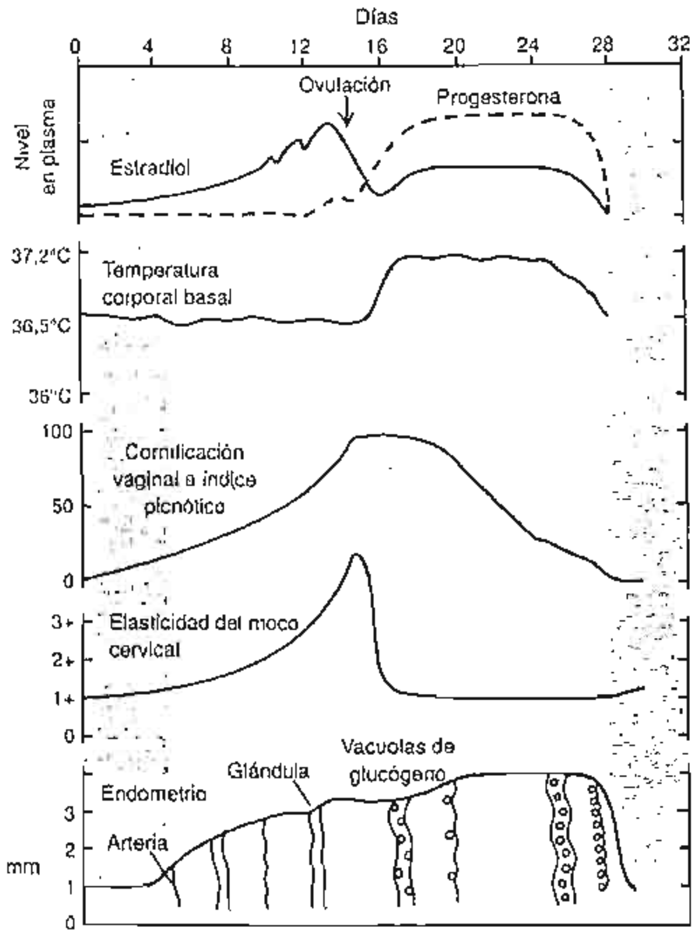


Fig. 55-8. Cambios cíclicos en el útero, el cérvix, la vagina y la temperatura corporal durante el ciclo menstrual. (Modificada de Odell, W. D.: The reproductive system in the women. En Degroot, L. J. y col. (eds.): Endocrinology, Vol. 3. Grune and Stratton, New York, 1979.)

Durante la fase lútea, los niveles de estradiol y progesterona tienen una acción de retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotrofinas. Cuando la actividad del cuerpo lúteo declina, unos días antes de la menstruación, se produce un ligero aumento de los niveles tónicos basales de FSH, que, como ya se señaló, inducen el comienzo del reclutamiento folicular.

Por su parte, las inhibinas y activinas, además de ejercer sus efectos actuando paracrinamente en el ovario, también serían moduladoras de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias, con efectos antagónicos. Sin embargo, el papel fisiológico de estos péptidos y su interacción con los esteroides ováricos sobre el eje hipotalamohipofisario no están aún definidos.

CAMBIOS CICLICOS EN EL APARATO GENITAL FEMENINO

Las variaciones descritas en los niveles de esteroides ováricos durante el ciclo menstrual ejercen diversos efectos en el tracto genital femenino. El conocimiento y estudio de estos cambios revisten utilidad clínica para el diagnóstico de la disfunción menstrual y de las alteraciones de la fertilidad.

Como puede apreciarse en la figura 55-8, el endometrio es una de las estructuras afectadas; así, el ciclo endometrial se divide en cuatro fases: proliferativa, secretora, isquémica y menstrual. Durante la fase *proliferativa*, que correspone a la fase folicular media, los estrógenos promueven hiperplasia e hipertrofia de la estroma y de las capas epiteliales del endometrio, que aumentan de espesor. Las glándulas endometriales se alargan y se incrementa la vascularización del endometrio. El miometrio también sufre cambios funcionales; por efecto de los estrógenos, se elevan su excitabilidad y contractilidad.

Durante la fase *secretora*, que coincide con la fase lútea temprana y media, las glándulas endometriales, por efecto de la progesterona y de los estrógenos, secretan moco e hidratos de carbono, almacenan glucógeno y ofrecen un aspecto espiralado. También se producen cambios en la vascularización, la estroma se hace edematosa y las arteriolas espiraladas aparecen tortuosas. Estos cambios son máximos 6 a 8 días después de la ovulación e indican que el endometrio se halla apto para la implantación. Por efecto de la progesterona se produce además reducción de la contractilidad miometrial. En el momento culminante de la fase secretora, el endometrio tiene un espesor de 5 a 6 mm.

Cuando el cuerpo lúteo comienza a involucionar (fase lutea tardía), se inicia la fase *isquémica*, caracterizada por constricción arteriolar, con la consiguiente disminución del aporte sanguíneo y focos necróticos en la capa mucosa. El tejido isquémico es fagocitado por leucocitos y macrófagos que invaden la estroma.

Durante la fase *menstrual*, las capas funcionales del endometrio se descaman. En esta fase se liberan las enzimas lisosómicas de las células endometriales y aumenta la producción de prostaglandinas, que causan, a su vez, espasmo de las arterias espirales, lo cual favorece la isquemia y necrosis que concluyen con la hemorragia menstrual. El sangrado menstrual no coagula debido a la presencia de fibrinolisina. Durante la menstruación normal se pierden unos 40 ml de sangre y 35 ml más de líquido seroso.

Las características del moco cervical también se modifican durante el ciclo menstrual. En la fase estrogénica, se alcaliniza y aumenta su cantidad, viscosidad y elasticidad, la cual es máxima durante la ovulación. Si colocamos entre un portaobjeto y un cubreobjeto una gota de moco cervical obtenida en la fase estrogénica, la imagen microscópica mostrará que cristaliza en forma característica de hojas de helecho. Estos cambios hacen que el moco sea apto para permitir la entrada de los espermatozoides en el útero después de la cópula.

En la fase lútea, el moco cervical es menos elástico, más espeso y no cristaliza en forma de hojas de helecho.

La temperatura corporal basal también se modifica durante el ciclo; así, puede detectarse un pequeño incremento durante la fase ovulatoria causado por la progesterona. Este aumento va de 36,3-36,8°C en la fase preovulatoria a 37-37,2°C en la posovulatoria, o sea que la diferencia es de 0,3 a 0.5°C.

Durante las fases del ciclo menstrual, el epitelio vaginal sufre cambios que pueden ser evaluados mediante el estudio microscópico del frotis. Los estrógenos aumentan el número de células superficiales cornificadas y de células eosinófilas. Este efecto es máximo en el momento de la ovulación. En la fase lútea, y por acción de la progesterona, las células se aglomeran, presentan plegamientos y hay predominio de células de la capa intermedia, con preponderancia de la basofilia.

Todos los cambios descritos en el tracto genital durante el ciclo menstrual revisten importancia clínica porque permiten, mediante pruebas relativamente sencillas e inocuas, diagnosticar la ovulación. Los procedimientos comúnmente utilizados incluyen la determinación de la temperatura basal, la cristalización del moco cervical, el estudio de extendidos vaginales (colpocitograma) y la biopsia endometrial. Métodos más exactos para diagnosticar la ovulación incluyen la demostración por ecografía del crecimiento del folículo dominante y la determinación por radioinmunoensayo del pico preovulatorio de LH.

ESTEROIDES OVARICOS

Los principales esteroides sexuales femeninos son los estrógenos y la progesterona. El 17β-estradiol es el estrógeno más abundante y potente, pero también se encuentran estrona (derivada de la conversión periférica de andrógenos) y estriol (producido por el ovario en menor cantidad y fundamentalmente durante el embarazo por la unidad fetoplacentaria).

El 17β-estradiol es sintetizado en las células granulosas de los folículos en crecimiento a partir de andrógenos que son provistos por las células tecales (teoría de las dos células, fig. 55-7).

La progesterona es secretada en cantidades significativas por el cuerpo lúteo, y se secretan además pequeñas cantidades de 17-hidroxiprogesterona.

En la mujer, las células tecales del folículo, las células intersticiales de la estroma ovárica y la corteza suprarrenal secretan los andrógenos circulantes (androstenodiona y dehidroepiandrosterona). A nivel periférico, algunas prehormonas esteroideas son convertidas en testosterona y 4-dihidrotestosterona.

A nivel plasmático, tanto los estrógenos como la progesterona circulan en su mayor parte unidos a la albúmina y a globulinas que fijan específicamente estas hormonas.

Los efectos de los esteroides sexuales en las células blanco son mediados por receptores nucleares (véase cap. 44), aunque en la actualidad se describen algunas acciones rápidas, no genómicas, que serían mediadas por receptores de membrana.

Tabla 55-1. Efectos más relevantes de los estrógenos

Utero	Flujo sanguíneo Aumento del flujo Músculo liso Promoción del trofismo Incremento de la excitabilidad Aumento de la sensibilidad a la oxitocina Endometrio Proliferación de la estroma Desarrollo glandular Moco cervical Fluido y alcalino
Trompas de Falopio	Proliferación de la estroma Aumento de la altura de las células ciliadas
Ovario	Crecimiento de los folículos
Epitelio vaginal	Estratificación y cornificación
Caracteres sexuales	Desarrollo durante la pubertad
Mama	Desarrollo de la estroma Crecimiento de los conductos Depósito de grasa
Otros órganos endocrinos	Retroalimentación positiva o negativa sobre la LH y la FSH Incremento de la secreción de globulina fijadora de tiroxina y de angiotensinógeno
Esqueleto	Aumento de la actividad osteoblástica Fusión de las epífisis con las diáfisis en los huesos largos
Metabolismo	Balance nitrogenado positivo (por crecimiento de órganos sexuales, huesos, etc.) Aumento del depósito de grasa en el tejido subcutáneo, nalgas y muslos Reducción del colesterol plasmático y de la aterogénesis
Equilibrio hidroelectrolítico	Retención de sodio y agua por los túbulos renales
Conducta	Aumento de la libido en la especie humana

Las principales acciones de los estrógenos, que ya fueron mencionadas en otros puntos de este capítulo, se enumeran en la tabla 55-1.

Durante la pubertad, los estrógenos promueven el crecimiento del útero, las trompas, la vagina, los genitales externos y las mamas, y por esa razón se los denomina *hormonas feminizantes*. Ejercen además efectos sobre las glándulas sebáceas y la textura de la piel. Provocarían una secreción fluida de dichas glándulas, lo cual inhibe la formación de pústulas y de acné.

En lo que respecta a la distribución grasa, el tono de la voz, la distribución pilosa y otros caracteres sexuales secundarios, si bien se han adjudicado a los estrógenos, también se observan en varones castrados, y por lo tanto podría postularse que ocurren por ausencia o ante niveles bajos de andrógenos.

Al reducir los niveles plasmáticos de colesterol y la aterogénesis, los estrógenos ejercerían un efecto protector contra el infarto de miocardio. La administración de dosis reducidas a mujeres premenopáusicas y menopáusicas disminuiría la incidencia de cardiopatía isquémica. Administrados en grandes dosis, los estrógenos pueden promover trombosis (obstrucción de los vasos por coagulación intravascular), lo cual se debe a su capacidad de modificar la síntesis hepática de factores de coagulación.

En la mujer sana puede observarse un ligero aumento de peso premenstrual que se atribuye en parte a la capacidad de los estrógenos de provocar retención renal de sal y de agua.

La progesterona es secretada por el cuerpo amarillo, por la placenta y, en cantidades mínimas, por el folículo en los días previos a la ovulación. Pequeñas cantidades provienen también de la corteza suprarrenal. Sus principales efectos tienden a preparar el organismo para un posible embarazo; sus órganos blanco son el útero, las mamas y el encéfalo. Ya describimos los efectos sobre el útero, el cuello y la vagina. Además, promueve el desarrollo de lóbulos y alvéolos mamarios e induce la diferenciación de los conductos, a los que transforma en tejido secretor. Por su acción calorigénica, es responsable del aumento de la temperatura corporal que tiene lugar después de la ovulación.

OVARIO Y SISTEMA INMUNITARIO

Existen pruebas crecientes de que en la modulación de las funciones ováricas intervendrían, además de los mensajeros químicos del eje hipotalamohipofisoovárico, señales provenientes de células inmunocompetentes. A diferencia del testículo, que posee la denominada barrera hematotesticular, el ovario no constituiría un sitio inmunológicamente privilegiado. Se ha descrito la presencia de células de la línea leucocitaria "residentes", es decir, localizadas en la estroma ovárica por fuera de los vasos sanguíneos.

Los macrófagos, linfocitos y polimorfonucleares podrían modular las funciones ováricas a través de la secreción de *citocinas*. Se ha señalado, por ejemplo, que durante la fase preovulatoria tiene lugar una invasión de células cebadas, las cuales se desgranulan durante el pico u oleada de LH y liberan histamina, que sería responsable de una respuesta inflamatoria local.

Luego se hace notable la presencia de eosinófilos y linfocitos T; los primeros, a través de las citocinas, interactuarían con las células tecales y provocarían cambios en la membrana celular, los que a su vez modificarían su actividad funcional; los segundos, mediante las *linfocinas*, atraerían a los macrófagos, los que a su vez fagocitarían a las células luteínicas.

Estos fenómenos constituyen hallazgos recientes que aportan claras evidencias acerca de una estrecha interacción entre el sistema endocrino y el inmunitario, no sólo a nivel reproductivo sino también sistémico. Su potencial aplicación clínica configura un atractivo campo de investigación que puede aportar respuestas a importantes aspectos cuya fisiopatología permanece aún inexplicada.

MENOPAUSIA

Se la define como el cese fisiológico de la ovulación relacionado con la edad. Constituye un fenómeno único en la especie humana, ya que en otras especies las hembras muestran una disminución de las funciones reproductoras, pero no un cese.

Entre los 40 y los 50 años, los ciclos sexuales se vuelven irregulares y a menudo anovulatorios. Posteriormente, entre los 48 y los 52 años, se produce el cese permanente del sangrado menstrual.

En muchos casos, la menopausia se acompaña de sintomatología que puede ser de intensidad suficiente para requerir tratamiento médico. Entre las principales alteraciones deben mencionarse los cambios en el sistema reproductor y en los caracteres sexuales secundarios: disminución de la secreción de moco y atrofia del epitelio vaginal y urinario, adelgazamiento y disminución de la elasticidad de la epidermis, atrofia de las mamas, etc. Es frecuente también el aumento de la incidencia de osteoporosis; ésta consiste en pérdida de densidad ósea por aumento de la resorción y disminución de la formación de hueso, lo cual eleva la predisposición a sufrir fracturas, en especial en las caderas y las vértebras. Es característica la aparición de "sofocos", es decir, aumentos episódicos de la temperatura de la parte superior del cuerpo con vasodilatación periférica y sudoración. Entre los signos psicológicos pueden mencionarse sensación de disnea, irritabilidad, fatiga, ansiedad y aun, en casos extremos, trastornos psicóticos.

La explicación fisiopatológica fundamental es la disminución gradual de la producción de estradiol con la consecuente elevación de los niveles plasmáticos de gonadotrofinas; el aumento de FSH es más precoz y de mayor magnitud. Esta disminución de la producción ovárica de estrógenos se debe a la reducción del número de folículos primordiales. En efecto, durante la vida reproductiva de la mujer maduran alrededor de 400 folículos, mientras que miles de ellos se encaminan a la atresia. Alrededor de los 45 años, sólo existen unos pocos folículos primordiales para ser reclutados en cada ciclo.

Los niveles elevados de LH estimulan la producción de androstenodiona por las células de la estroma ovárica. La conversión de ésta a estrona en los tejidos periféricos hace que se transforme en el estrógeno dominante. La disminución de la relación estrógenos/andrógenos puede provocar hirsutismo.

El déficit relativo de estrógenos aumenta el riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares. Asimismo, podría explicar los trastornos psicosomáticos, dados los efectos a nivel del sistema nervioso central de estas hormonas. Por otra parte, se han atribuido los sofocos a alteraciones de los centros termorreguladores hipotalámicos, relacionados de alguna manera con los centros generadores de la secreción pulsátil de GnRH.

Muchas de las alteraciones descritas encuentran alivio mediante la denominada "terapia de reemplazo hormonal", es decir, la administración de estrógenos por vía sistémica o en forma local (cremas, ungüentos, vaporizadores, etc.). Debe aclararse, sin embargo, que la terapia con estrógenos está contraindicada en mujeres con neoplasias del sistema reproductor, hipertensión u otros trastornos cardiovasculares. Se acepta que la combinación de estrógenos y progesterona durante lapsos breves no aumenta significativamente el riesgo de aparición de neoplasias dependientes de esteroides sexuales.

FERTILIDAD FEMENINA Y SUS MODIFICACIONES

Durante cada ciclo menstrual, el período fértil es notablemente breve y, en términos estrictos, puede limitarse a uno o dos días antes de la ovulación y hasta un día después de ésta. Se acepta que los espermatozoides mantienen su capacidad fertilizante en el tracto reproductor femenino hasta 72 horas, mientras que el ovocito no permanece viable más allá de 24 horas.

Los problemas de superpoblación mundial, las situaciones particulares de cada pareja y aun ciertas condiciones fisiopatológicas han llevado a la búsqueda de sistemas para controlar la concepción con el objeto de establecer una planificación familiar o el logro de embarazos deseados en número y en tiempo.

De lo expuesto en el primer párrafo surge claramente la posibilidad de controlar la concepción mediante un método basado en la abstinencia sexual durante los días fértiles de la mujer. La dificultad estriba en la imposibilidad de predecir el momento exacto de la ovulación dado que, como se expuso anteriormente, numerosos factores externos o endógenos, al actuar a través de estructuras suprahipotalámicas, pueden modificar la actividad del eje hipotalamohipofisoovárico. En general se acepta que la abstinencia durante 4 días antes y después del día calculado para la ovulación brinda alguna posibilidad de evitar el embarazo.

Otra forma de regular la concepción se basa en la administración exógena de esteroides sexuales que, mediante sus efectos de retroalimentación sobre las estructuras hipotalámicas e hipofisarias ya descritos, modifican la secreción de gonadotrofinas e impiden la secuencia normal de la foliculogénesis. La combinación adecuada de estrógenos y progesterona no impide, sin embargo, la aparición casi normal de la menstruación. Este procedimiento se denomina anticoncepción anovulatoria.

Se han empleado además métodos hormonales para evitar el embarazo después del coito (la "píldora de la mañana siguiente"), que actuarían impidiendo la implantación del embrión.

Los llamados métodos de barrera, por su parte, impiden el encuentro entre los gametos masculino y femenino. Son conocidos los preservativos o condones para uso masculino y recientemente se han propuesto algunos modelos intravaginales. En lo que respecta a la mujer, se ha usado desde tiempo atrás el llamado diafragma, que obstruye el orificio externo del cuello uterino.

El dispositivo intrauterino (DIU) es otro método que, al actuar como cuerpo extraño, favorece la contracilidad del miometrio e impide la implantación; cabe aclarar que existen autores que niegan esta función microabortiva y consideran que es más importante el efecto anticonceptivo mediante la muerte de los espermatozoides provocada por la liberación de Cu^{2+} a partir del revestimiento de este metal que posee el dispositivo.

Por último, existen métodos de aparición reciente tales como fármacos con actividad antiprogesterona que, al anular el efecto de esta hormona sobre la contractilidad uterina, impiden que se retenga el producto de la concepción en etapas muy tempranas.

BIBLIOGRAFIA

Adashi, E. Y.: Endocrinology of the ovary. Hum. Reprod. 9:815-827, 1994.

Adashi, E. Y.: The ovarian life cycle. In Yen, S. S. C. and Jaffe, R. B. (eds.): Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1991, pp. 181-237.

Bjersing, L.: On the morphology and endocrine function of granulosa cells of ovarian follicles and corpora lutea. Acta Endocrinol. 125:1-23, 1968.

Bley, M.; Simon J. C.; Estavez, A.; Jiménez de Asua, L. and Barbarao, J. L.: Effect of follicle-stimulating hormone on insulin like growth factor-I stimulates rat granulosa cell deoxyribonucleic acid synthesis. Endocrinology 131:1223-1229, 1992.

Burger, H. G. and Findlay, J. K.: Potential relevance of inhibin to ovarian physiology. Semin. Reprod. Endocrinol. 7:69-78, 1989.

Jaaskelainen, K.; Markkanen, S. and Rajaniemi, H.: Internalization of receptor-bound human chorionic gonadotropin in preovulatory rat granulosa cells in vivo. Acta Endocrinol. 103:406-412, 1983.

Jaffee, R. B.: Spencer, J. S. and Rabinovici, J.: Activins and inhibins: gonadal peptides during prenatal development and adult life. Ann. N. Y. Acad. Sci. 687:1-9, 1993.

McLachlin, I. R.; Robertson, D. M.; Healy, D. L.; de Kretser, D. M. and Burger, H.: Plasma inhibin levels during gonadotropin induced ovarian hyperstimulation. A new index of follicular function. Lancet 1:1233-1234, 1996.

Ryan, K. J.: Granulosa-thecal cell interaction in ovarian steroidogenesis. J. Steroid Biochem. 11:799-800, 1979.

Shoham, Z.; Schachter, M.; Loumaye, E.; Weissman, A.; McNamee, M. and Insler, V.: The luteinizing hormone surge—the final stage in ovulation induction: modern aspects os ovulation triggering. Fertil. Steril. 64:237-251, 1995.

Shoham, Z. and Schachter, M.: Estrogen biosynthesis—regulation, action, remote effects, and value of monitoring in ovarian stimulation cycles. Fertil. Steril. 65:687-701, 1996.

Taymor, M. L.: The regulation of follicle growth: some clinical implications in reproductive endocrinology. Fertil. Steril. 65:235-247, 1996.

Yen, S. S. C.: The human menstrual cycle: Neuroendrocrine regulation. In Yen, S. S. C. and Jaffe, R. B. (eds.): Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1991, pp. 273-308.

Ying, S. Y.: Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. Endocr. Rev. 9.267-293, 1988.

Yong, E. L.; Baird, D. T.; Yates, R.; Reichert, L. E. and Hillier, S. G.: Hormonal regulation of the growth and steroidogenic function of human granulosa cells. J. Clin. Endocrinol. Metab. 74:842-849, 1992.

56

Fertilización

Rubén D. Ruiz, Marta Fiol de Cuneo y Jorge L. Lacuara

www.el12cirujano.blogspot.com

La fertilización tiene lugar por la unión exitosa entre un gameto masculino y uno femenino. Normalmente se produce a nivel del límite entre el tercio externo y el tercio medio de la trompa. A menos que esto ocurra, ambos gametos mueren en el lapso de horas. Mediante la fertilización, sobreviven; el ovocito es "activado" y los núcleos se unen para originar el genoma diploide.

Durante la eyaculación, un varón normal deposita en la cavidad vaginal un volumen de semen que oscila entre 2 y 6 ml, con una concentración de espermatozoides que varía de 50 a 250 × 10^6/ml. Los parámetros y valores considerados normales por la Organización Mundial de la Salud en el espermograma humano se detallan en la tabla 56-1. En la tabla 56-2 se consigna la nomenclatura propuesta por el mismo organismo internacional para las diferentes alteraciones de la calidad seminal.

El plasma seminal coagula tras la eyaculación por la presencia de proteínas similares a la fibrina, pero normalmente licua dentro de los 45 a 60 minutos posteriores por la acción de proteasas provenientes de la secreción prostática. El plasma seminal, de pH alcalino, protege a los espermatozoides de las secreciones ácidas vaginales; esta protección es transitoria, y la mayor parte de los espermatozoides que quedan en la vagina se encuentran inmóviles dentro de las dos horas siguientes. Los espermatozoides, células móviles gracias al batido de su flagelo, escapan rápidamente del lago seminal y penetran en el útero por el orificio externo del conducto cervical. Se han encontrado espermatozoides en el moco cervical 90 segundos después de la eyaculación.

La velocidad de desplazamiento normal es de 30 a 40 μm/seg, y se ha observado una relación directa entre este parámetro y la morfología normal del gameto; en otras palabras, el diseño del espermatozoide obedece a leyes hidrodinámicas que favorecen su desplazamiento.

Por otra parte, existen evidencias de que el moco secretado por el cuello uterino, cuyas características variables ya fueron descritas en el capítulo anterior, actuaría como filtro funcional destinado a seleccionar a los espermatozoides de acuerdo con su calidad; en efecto, el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales detectable en el moco cervical es significativamente mayor que en el eyaculado. Impulsados por su flagelo, los espermatozoides penetran en el ectocérvix siguiendo las lengüetas del moco cervical que emergen de aquél. Estas lengüetas se originan por la orientación paralela de las moléculas de mucina favorecida por el predominio estrogénico en el período fértil de la mujer y facilitan la migración de los espermatozoides.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ESCA	Esterilidad sin causa aparente
FIV	Fertilización *in vitro*
FMP	Proteína de motilidad progresiva
GIFT	Transferencia intratubaria de gametos
ICSI	Inyección intracitoplasmática de un espermatozoide
ZP2, ZP3	Glicoproteínas de la zona pelúcida (en el ratón)

Tabla 56-1. Valores normales de las variables del semen

	Valor normal
Prueba estándar	
Volumen	≥ 2 ml
pH	7,2-7,8
Concentración de espermatozoides	≥ 20 × 10^6 espermatozoides/ml
Total de espermatozoides	≥ 40 × 10^6 espermatozoides
Motilidad	≥ 50% con progresión anterógrada (rápidos y lentos) ≥ 25% con progresión lineal rápida (rápidos) a los 60 minutos de la recolección (eyaculación)
Morfología	≥ 30% con morfología normal
Viabilidad	≥ 75% vivos
Leucocitos	< 1 × 10^6/ml
Prueba de inmunoesferas	< 20% de espermatozoides con partículas adherentes
Prueba MAR	< 10% de espermatozoides con partículas adherentes
Pruebas opcionales	
α-Glucosidasa neutra	≥ 2,0 mU por eyaculado
Cinc (total)	≥ 2,4 μmol por eyaculado
Acido cítrico total	≥ 52 μmol por eyaculado
Fosfatasa ácida total	≥ 200 U por eyaculado
Fructosa total	≥ 13 μmol por eyaculado

Tabla 56-2. Nomenclatura de algunas variables del semen

Normozoospermia	Eyaculado normal según los criterios mencionados en la tabla 56-1
Oligozoospermia	Concentración de espermatozoides menor de 20×10^6/ml
Astenozoospermia	Menos del 50% de espermatozoides con progresión anterógrada (rápidos y lentos) o menos del 25% de espermatozoides con movimiento rápido
Teratozoospermia	Menos del 30% de espermatozoides con morfología normal
Oligoastenoteratozoospermia	Perturbación de las tres variables (concentración, movilidad, morfología); también pueden usarse combinaciones de sólo dos prefijos
Azoospermia	Ausencia de espermatozoides en el eyaculado
Aspermia	No hay eyaculado

Los espermatozoides que permanecen en las criptas cervicales constituyen un depósito a partir del cual parece ejercerse una suerte de "bombeo" lento y gradual hacia la cavidad uterina. Las contracciones del miometrio colaboran en el desplazamiento a lo largo del tracto genital femenino, y se han detectado espermatozoides en las trompas de Falopio tan sólo 5 minutos después de la inseminación. Sin embargo, como veremos más adelante, estos especímenes tan veloces difícilmente fertilicen al ovocito, dado que *el lapso transcurrido en el tracto reproductor femenino es crítico para la adquisición de la capacidad fertilizante.*

La reducción del número de espermatozoides desde la vagina hasta las trompas es drástica: de un promedio de 200 a 300 millones de gametos aportados por la eyaculación, menos de 200 alcanzarán la zona circundante al ovocito. La pérdida mayor ocurre en la vagina por salida al exterior; por otra parte, en el mismo órgano sufren digestión enzimática o son fagocitados por células macrofágicas, y una cantidad más o menos significativa se pierde por salida hacia la cavidad peritoneal a través de las ampollas tubarias.

El istmo o unión uterotubaria representa una barrera anatomofuncional selectiva que parece evitar el paso de espermatozoides anormales; los movimientos ciliares del epitelio tubario, la actividad peristáltica y el movimiento de fluidos en los oviductos también colaboran en la migración espermática.

ACTIVACION ESPERMATICA

En la figura 56-1 se ilustra la estructura de un espermatozoide maduro.

Cuando los gametos masculinos abandonan los túbulos seminíferos, si bien constituyen células altamente diferenciadas, son inmóviles, inmaduros y no tienen habilidad para fertilizar un ovocito. Estas características funcionales se adquieren durante el tránsito de los gametos por el tracto reproductor del macho y de la hembra. Tienen lugar una serie de procesos denominados genéricamente *activación espermática*, que incluyen cambios estructurales y funcionales de las células haploides y que siguen una secuencia cronológica determinada, que comprende *maduración epididimaria, capacitación, motilidad hiperactivada* y *reacción acrosómica*. La aplicación de técnicas de reproducción asistida tanto en animales como en seres humanos ha permitido remedar *in vitro* estos acontecimientos y ha aportado conocimientos relevantes relativos a la fisiología de los gametos.

Maduración epididimaria. En el ser humano, los espermatozoides maduran durante su paso por el epidídimo; sin embargo, la relación funcional entre los gametos y las regiones sucesivas del epidídimo parece flexible y, por lo menos en esta especie, el epidídimo no desempeña un papel absolutamente esencial en el proceso de maduración,

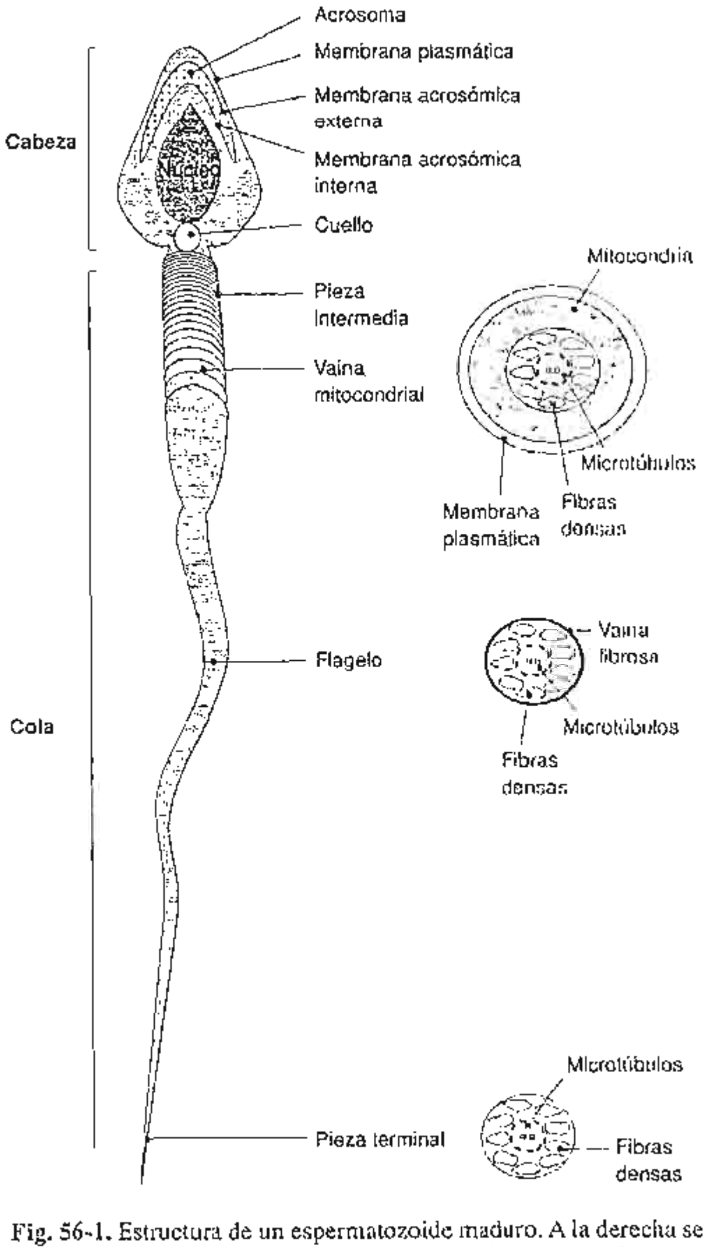


Fig. 56-1. Estructura de un espermatozoide maduro. A la derecha se ilustran diagramas de cortes transversales de diferentes regiones de la cola espermática.

ya que éste es sobre todo un problema de tiempo. Es muy posible que la cabeza epididimaria y aun los conductillos eferentes secreten los componentes necesarios para la maduración funcional del espermatozoide.

Un cambio importante que ocurre en el gameto masculino durante el tránsito epididimario es la adquisición de motilidad. La incapacidad de los espermatozoides testiculares para desplazarse parece deberse, al menos en parte, a la inmadurez de su membrana y, por otro lado, a la carencia de ciertas sustancias como glicerofosforilcolina y proteína de motilidad progresiva (FMP, del inglés *forward motility protein*), que se encuentran en el fluido epididimario. La incorporación de moléculas proteicas a la membrana espermática y su reorganización durante esta etapa dan lugar a la formación de la denominada *cubierta primaria*.

Una vez eyaculado, el contacto con el plasma seminal aporta nuevas moléculas bioactivas (espermadesinas, factor descapacitante y otras) que conforman la *cubierta secundaria*. Ambas modifican la actividad funcional espermática y actúan como moduladores de las etapas que describiremos a continuación.

Capacitación. Este es un proceso que involucra una activación bioquímica del espermatozoide con alteración de sus propiedades metabólicas, lo cual permite su unión a la zona pelúcida ovular. Es un acontecimiento reversible y dependiente del calcio.

Si bien su base molecular no está completamente elucidada, el proceso consiste esencialmente en la remoción de las cubiertas de la membrana espermática ya mencionadas, lo que la hace sensible a señales provenientes del ovocito y del microambiente donde ocurre la fertilización. El sitio donde se produce la capacitación varía según la especie. En aquellas especies como el ser humano, en las cuales el semen es depositado en la vagina durante el coito, la capacitación comienza cuando los espermatozoides pasan a través del moco cervical. La red intrincada que posee éste permite la remoción de moléculas que se encuentran en la superficie del gameto masculino y posibilita además la separación de todas las proteínas del plasma seminal.

Durante este proceso tienen lugar además cambios en la concentración iónica intracelular y en el metabolismo celular (incremento de actividad glucolítica), con aumento del consumo de oxígeno.

Los materiales de cubierta que son removidos incluyen factores de descapacitación, proteínas con actividad inhibidora de proteinasas y una proteína de origen epididimario que estabiliza al acrosoma.

Existen evidencias que sugieren que la capacitación *in vivo* no es estrictamente organoespecífica ni tampoco específica de especie (los espermatozoides de una especie pueden capacitarse y fertilizar ovocitos homólogos en el tracto femenino de otra especie). Es posible además capacitar a los gametos *in vitro*, sin ninguna contribución del tracto genital femenino. Se postula que este último posee la habilidad de ir enviando "oleadas" de espermatozoides capacitados hacia las porciones uterooviductales cuando los ovocitos se encuentran en la trompa.

Motilidad hiperactivada. Se refiere a las modificaciones del patrón de desplazamiento que sufren los espermatozoides de algunas especies antes de que ocurra la reacción acrosómica y como paso previo a la fertilización. A semejanza del anterior, este proceso es también reversible y dependiente del calcio. Estudios recientes revelaron que los espermatozoides humanos utilizados para inseminar ovocitos exhibieron una calidad de movimiento que no había sido previamente descrita en esta especie: el desplazamiento es inicialmente lineal, pero luego muestran un batido vigoroso del flagelo (en forma de latigazo) y un desplazamiento lateral de la cabeza en figura de ocho.

El patrón de hiperactivación es influido por el microambiente que rodea a los espermatozoides y por su viscosidad. Existe una estrecha correlación entre la habilidad del espermatozoide para exhibir motilidad hiperactivada y su capacidad para fertilizar ovocitos con zona pelúcida intacta.

Reacción acrosómica. Es un proceso irreversible que se produce luego de completada la capacitación y una vez que el espermatozoide se pone en contacto con la zona pelúcida. Los cambios estructurales que ocurren durante la reacción acrosómica en seres humanos se han estudiado mediante diversas metodologías y consisten básicamente en fusiones múltiples entre las membranas plasmática y acrosómica externa, con exposición de la membrana acrosómica interna y fenestraciones de ésta, lo cual permite la exocitosis del contenido acrosómico. Las enzimas liberadas (hialuronidasa, acrosina, etc.) facilitan la penetración espermática a través de la zona pelúcida.

El sitio donde comienzan a producirse las fusiones entre ambas membranas varía de una especie a otra. El segmento ecuatorial del acrosoma no está involucrado en la vesiculización que tiene lugar durante este proceso.

En cuanto a la duración de la reacción acrosómica, se ha observado que cuando espermatozoides humanos capacitados son expuestos a fluido folicular, la fusión entre la membrana plasmática y la acrosómica externa se detecta ya a los 5-10 segundos y luego la reacción se completa en los siguientes 3 minutos.

En todas las especies de mamíferos estudiadas, la zona pelúcida contiene un disparador fisiológico de reacción acrosómica, y en general esta reacción es específica de especie.

La integridad acrosómica es muy importante, ya que los espermatozoides sin acrosoma son incapaces de fertilizar ovocitos tanto *in vivo* como *in vitro*.

La reacción acrosómica puede ser inducida *in vitro* y, por lo tanto, es pasible de ser evaluada y estudiada en el laboratorio. Así, se sabe que puede ser provocada por determinados disparadores que se encuentran en la proximidad del ovocito, tales como fluido folicular, cúmulo prolígero, células granulosas y zona pelúcida humana. Existen evidencias indicativas de que la progesterona induce la reacción acrosómica en seres humanos. En el sitio de la fertilización hay dos fuentes probables de progesterona: las células del cúmulo prolígero y el fluido folicular. Recordemos que la inducción de la reacción acrosómica por todas las señales químicas mencionadas *requiere la capacitación previa del espermatozoide*.

FUSION DE GAMETOS

Tal como puede apreciarse en la figura 56-2, la fertilización se cumple en diversas etapas; este fenómeno implica el reconocimiento de especie.

Como se expresó en el capítulo anterior, durante la ovulación se libera un ovocito en estadio de metafase II de la primera división meiótica, rodeado por la zona pelúcida, alrededor de la cual se encuentran las células granulosas que constituyen la corona radiada.

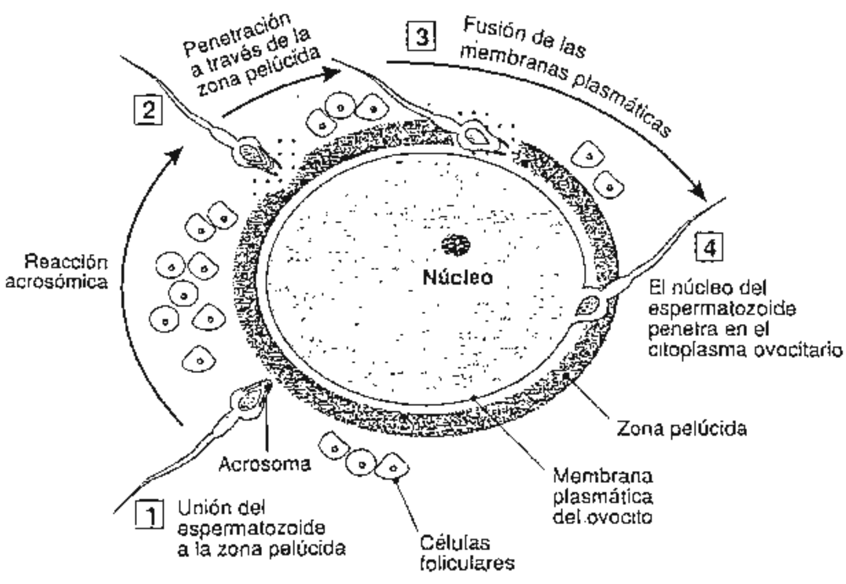

Penetración a través de la zona pelúcida
3
Fusión de las membranas plasmáticas
2
Reacción acrosómica
Núcleo
4
El núcleo del espermatozoide penetra en el citoplasma ovocitario
Zona pelúcida
Acrosoma
Membrana plasmática del ovocito
1
Unión del espermatozoide a la zona pelúcida
Células foliculares

Fig. 56-2. Etapas y procesos que tienen lugar durante la fertilización.

La unión del espermatozoide a la zona pelúcida es mediada por la interacción entre moléculas de ésta que actúan como ligandos y receptores específicos de la superficie espermática. La naturaleza química de las moléculas de la zona pelúcida es tema actual de investigación. Así, en el ratón se han identificado dos glicoproteínas, denominadas ZP2 y ZP3; en ésta, como quizás en otras especies, la ZP3 es el ligando primario que se une a la membrana plasmática de los espermatozoides con acrosoma intacto y parece ser el agente que dispara el proceso exocitótico. Por su parte, la ZP2 es un ligando secundario, que se une preferentemente a la membrana acrosómica interna de gametos con acrosoma reaccionado.

En cuanto a los receptores espermáticos para la zona pelúcida, se han propuesto en los seres humanos diversas moléculas, tales como la acrosina y una proteína similar a la lectina.

El contacto entre el espermatozoide y la zona pelúcida del ovocito desencadena y/o completa la reacción acrosómica con la ya descrita liberación de enzimas proteolíticas que disgregan la corona radiada, disuelven localmente la zona pelúcida y crean así en ésta una estrecha hendidura a través de la cual el espermatozoide penetra impulsado por la fuerza propulsora de su flagelo.

Una vez en el espacio perivitelino, la cabeza del espermatozoide se une por su región ecuatorial a la membrana plasmática del ovocito. Las microvellosidades que ésta posee se extienden y "atrapan" al espermatozoide; el oolema, en un movimiento semejante a la endocitosis, rodea al espermatozoide, y finalmente la cabeza y luego la cola son incorporadas al interior del ooplasma.

Inmediatamente después de la penetración, se activan fenómenos cuya finalidad es evitar la polispermia, o sea, la penetración de un ovocito por más de un espermatozoide. Se sabe que este proceso consiste básicamente en cambios transitorios en el potencial bioeléctrico de la membrana ovocitaria. El bloqueo de la polispermia es completado, en los mamíferos superiores, por la llamada *reacción de zona.*

Esta consiste en la localización en la cara interna del oolema de *gránulos corticales,* organoides que contienen enzimas proteolíticas semejantes a los lisosomas; los gránulos corticales se fusionan con el oolema, comenzando por el lugar donde el espermatozoide se ha unido al ovocito, y el fenómeno se propaga luego por toda la superficie del gameto femenino. Las proteasas se liberan en el interior de la zona pelúcida, inactivan a los receptores para espermatozoides, y la zona pelúcida aumenta su consistencia; de este modo, ningún otro espermatozoide puede unirse a esta estructura ni penetrarla.

Activación del ovocito y formación de pronúcleos. El fenómeno de la penetración del espermatozoide en el ovocito induce la entrada del calcio extracelular y la liberación masiva del catión desde los depósitos intracelulares; este fenómeno comienza la llamada *activación del ovocito.* El primer paso que caracteriza a este proceso es la culminación de la segunda división meiótica, con expulsión del segundo corpúsculo polar; el núcleo haploide remanente pasa ahora a constituir el denominado "pronúcleo femenino".

Por su parte, las membranas del espermatozoide se desintegran y se origina el "pronúcleo masculino". Ambos, impulsados por la activación del citoesqueleto, migran hacia el centro de la célula e inician la replicación del DNA. Se forman poros en sus membranas nucleares y los pronúcleos se fusionan (singamia). El óvulo fertilizado o cigoto inicia la primera división mitótica, y a las 36-48 horas ya puede detectarse el estadio de dos o más blastómeros (mórula temprana) (fig. 56-3).

La sucesiva división de los blastómeros lleva al crecimiento geométrico de su número, pero no al crecimiento total del tamaño del embrión, es decir, las células se hacen cada vez más pequeñas y alcanzan finalmente el tamaño promedio de las células somáticas. A medida que continúa esta división, el embrión migra desde el sitio de la fertilización hacia la cavidad uterina (fig. 56-3) y permanece rodeado por la zona pelúcida hasta su implantación, que tiene lugar 8 a 10 días después de la fecundación, cuando el embrión alcanza el estadio de blástula y el endometrio presenta el desarrollo y maduración adecuados.

ALTERACIONES DE LA FECUNDIDAD HUMANA. ECOLOGIA REPRODUCTIVA

Las estadísticas actuales indican que el 15 a 20% de las parejas humanas padecen dificultades para procrear. Estas provienen en el 40% de los casos de la existencia de fallas funcionales en el sistema reproductor de la mujer ("factor femenino"); en el 40% existen problemas en el sistema re-

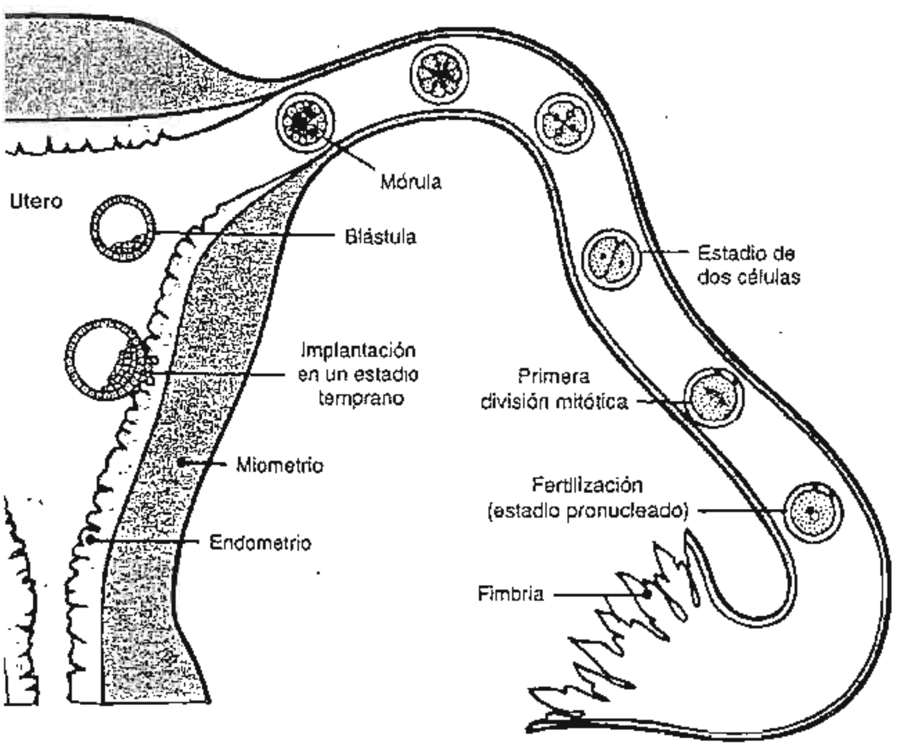

Utero
Mórula
Blástula
Estadio de dos células
Implantación en un estadio temprano
Primera división mitótica
Miometrio
Fertilización (estadio pronucleado)
Endometrio
Fimbria

Fig. 56-3. Transporte del embrión en desarrollo desde el oviducto, lugar de fertilización, hasta el útero, lugar de implantación. (De Rhoades, R. A. y Tanner, G. A.: Fisiología Médica. Masson-Little, Brown, Barcelona, 1997.)

productor del varón ("factor masculino"); en el 10% de los casos se da la coexistencia de ambos factores, y el 10% restante corresponde al grupo denominado ESCA (esterilidad sin causa aparente), es decir, aquellas parejas en las cuales, con los métodos actuales de diagnóstico, es imposible detectar el origen de la patología.

No hay duda de que las dificultades en la reproducción humana son multicausales. Es decir, pueden tener origen en problemas variados: psicológicos, endocrinológicos, anatómicos o aquellos que son independientes de la persona y obedecen a factores externos (ambientales, farmacológicos, nutricionales, toxicológicos, etc.). A partir del reconocimiento de la influencia de estos factores exógenos ha surgido el concepto de ecología reproductiva humana, que se define como *"el estudio de las interrelaciones entre las decisiones humanas de procrear, la fecundidad, la fertilidad y las condiciones bióticas y abióticas que rodean a la humanidad"*.

Esta problemática ofrece un atractivo campo de investigación a médicos, biólogos, sociólogos, etc., que en la actualidad intentan obtener instrumentos válidos para prevenir, atenuar y/o solucionar las deficiencias reproductivas que al presente parecen estar en continuo crecimiento.

Reproducción humana asistida

En las dos últimas décadas, los especialistas en esta área han logrado crear técnicas tendientes a paliar las deficiencias reproductivas en la especie humana. En 1978 nació en Londres Louise Brown, que gracias a los trabajos de Edwards y Steptoe se convirtió en el primer ser humano dado a luz a partir de un ovocito fecundado en el laboratorio. A partir de este hito fundamental aparecieron nuevos recursos y técnicas que no sólo intentaron reparar los déficit de procreación, sino que dieron lugar a importantes aportes para el conocimiento de la fisiología reproductiva. Describiremos brevemente los principales.

Cualquiera que sea la técnica que se vaya a aplicar, existen dos procedimientos básicos consistentes en:

a) *Inducción de la hiperovulación.* Se logra mediante la administración exógena de gonadotrofinas con riguroso control morfológico (por ecografía) y funcional (mediante el dosaje de niveles plasmáticos de estrógenos) del desarrollo folicular. La finalidad es violar la cuota monoovular asignada a la especie humana a fin de obtener un mayor número de gametos fertilizables.

b) *Selección y capacitación espermática.* Consiste en lavar los espermatozoides eyaculados del plasma seminal y suspenderlos en un medio capacitante. Luego de un período de incubación adecuado, se separan los que han demostrado mayor capacidad de traslación.

Las técnicas de reproducción humana asistida se clasifican habitualmente como sigue:

Técnicas de baja complejidad. Incluyen la *inseminación intrauterina* (los espermatozoides capacitados son depositados mediante una cánula en la cavidad uterina) y la *inseminación intraperitoneal* (mediante punción del fondo de saco vaginal, los gametos masculinos se depositan en la cavidad peritoneal, desde la cual son aspirados por las fimbrias tubarias). Obviamente, ambas técnicas requieren que la paciente posea endometrio y trompas normales.

Técnicas de alta complejidad. Se practican en mujeres en las cuales los procedimientos anteriores fallaron o bien en aquellas que presentan alguna patología que impide aplicarlos. Las principales son:

a) *Fertilización in vitro (FIV) y transferencia embrionaria.* Es el método creado por Edwards y Steptoe para la especie humana. Básicamente consiste en la punción de los folículos ováricos a fin de obtener ovocitos, la inseminación de éstos en el laboratorio y, luego de 48 horas (en estadio de mórula temprana), la transferencia intrauterina de los embriones. En la actualidad, mediante el empleo de transductores ecográficos intravaginales, este procedimiento se ha tornado prácticamente incruento.

b) GIFT (*transferencia intratubaria de gametos*). Requiere la presencia de al menos una trompa sana. En un mismo acto quirúrgico, se realiza la aspiración de ovocitos y la transferencia de éstos y de espermatozoides capacitados a la cavidad tubaria, que es el sitio natural donde ocurre la fertilización.

c) *ICSI* (*inyección intracitoplasmática de un espermatozoide*). Es un procedimiento de reciente creación, que intenta solucionar los casos de oligoastenospermias muy acentuadas. Mediante el empleo de sistemas que permiten movimientos micrométricos, se introduce un espermatozoide en el citoplasma del ovocito. A semejanza de la FIV, tras 48 horas de incubación en estufa se transfieren a la cavidad uterina embriones en estadio de mórula temprana.

Otros métodos. En este grupo se incluyen técnicas aún en etapa experimental cuya posible aplicación en seres humanos es cuestionada. Una de ellas es la *clonación;* a este respecto, se ha informado la división mediante métodos microquirúrgicos de una mórula única para originar dos embriones gemelos (es decir, con idéntica carga genética). El otro procedimiento es la llamada *transferencia nuclear,* mediante la cual se transfiere a un ovocito desnucleado un núcleo diploide (proveniente de una célula somática); este procedimiento induce, por un lado, la activación del ovocito y, por otro, la desdiferenciación del genoma, la cual le otorga pluripotencialidad. Este procedimiento, ya ensayado con éxito en mamíferos, abre a la vez posibilidades terapéuticas muy amplias y un campo polémico desde el punto de vista ético, sociológico y religioso.

BIBLIOGRAFIA

Aitken, R. J. and Brindle, J. P.: Analysis of the ability of 3 probes targeting the outer acrosomal membrane or acrosomal content to detect the acrosome reaction in human spermatozoa. Hum. Reprod. 8:1663-1669, 1993.

Austin, C. R.: The "capacitation" of the mammalian sperm. Nature 170: 326, 1952.

Barros, C.; Crosby, J. A. and Moreno, R. D.: Early steps of sperm-egg interactions during mammalian fertilization. Cell. Biol. Int. 20:33-39, 1996.

Bedford, J. M.: Significance of the need for sperm capacitation before fertilization in eutherian mammals. Biol. Reprod. 28:108-120, 1983.

Benoff, S.: The role of cholesterol during capacitation of human spermatozoa. Hum. Reprod. 8:2001-2008, 1993.

Bertrand, E.; Vandenbergh, M. and Englert, Y.: Does zona pellucida thickness influence the fertilization rate? Hum. Reprod. 10:1189-1193, 1995.

Bielfeld, P.; Faridi, A., Zaneveld, L. J. D. and De Jonge, C. J.: The zona pellucida induced acrosome reaction of human spermatozoa is mediated by protein kinases. Fertil. Steril. 61:536-541, 1994.

Bielfeld, P.; Anderson, R. A.; Mack, S. R.; De Jonge, C. J. and Zaneveld, L. J. D.: Are capacitation or calcium ion influx required for the human sperm acrosome reaction? Fertil. Steril. 62:1255-1261, 1994.

Blackmore, P. F.; Fischer, J. F.; Spilman, C. H. and Bleasdale, J. E.: Unusual steroid specificity of the cell surface progesterone receptor on human sperm. Mol. Pharmacol. 49:727-739, 1996.

Blackmore, P. F.: Rapid non genomic actions of progesterone stimulate Ca^{++} influx and the acrosome reaction in human sperm. Cell. Signal. 5:531-538, 1993.

Boue, F.; Blais, J. and Sullivan, R.: Surface localization of P34H, an epididymal protein, during maturation, capacitation, and acrosome reaction of human spermatozoa. Biol. Reprod. 54:1009-1017, 1996.

Brucker, C.; Kassner, G.; Loser, C.; Hinrichsen, M. and Lipford, G. B.: Progesterone-induced acrosome reaction: Potential role for sperm acrosome antigen-1 in fertilization. Hum. Reprod. 9:1897-1902, 1994.

Cross, N. L.: Multiple effects of seminal plasma on the acrosome reaction of human sperm. Mol. Reprod. Dev. 35:316-323, 1993.

Davis, B. K.: Timing of fertilization in mammals: Sperm cholesterol/phospholipid ratio as a determinant of the capacitation interval. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:7560-7564, 1981.

Fiol de Cuneo, M.; Ruiz, R. D.; Ponce, A.; Maldonado, X. and Lacuara, J. L.: Time-related changes in functional activity of mouse spermatozoa during in vitro or in vivo incubation. J. Exp. Animal Sci. 36:189-200, 1994.

Foresta, C.; Rossato, M.; Mioni, R. and Zorzi: Progesterone induces capacitation in human spermatozoa. Andrologia 24:33-35, 1992.

Fraser, L. R.: Ionic control of sperm function. Reprod. Fert. Develop. 7:905-925, 1995.

Fraser, L. R.: Sperm functional changes from ejaculation to fertilization. Male Factor in Human Infertil. 8:45-64, 1994.

Jonge, C. J.; Mack, S. R. and Zaneveld, L. J. D.: Synchronous assay for human sperm capacitation and the acrosome reaction. J. Androl. 10:232-238, 1989.

Liu, D. Y.; Baker, H. W. G.: Relationship between the zona pellucida (ZP) and ionophore A23187-induced acrosome reaction and the ability of sperm to penetrate the ZP in men with normal sperm-ZP binding. Fertil. Steril. 66:312-315, 1996.

Meizal, S. and Turner K. O.: Progesterone acts at the plasma membrane of human sperm. Mol. Cell. Endocrinol. 11:R1-R5, 1991.

Morales, P.; Vigil, P.; Franken, D. R.; Kaskar, K.; Coetzee, K. and Kruger, T. F.: Sperm oocyte interaction—studies on the kinetics of zona-pellucida binding and acrosome reaction of human spermatozoa. Andrologia 26:131-137, 1994.

Morales, P.; Llanos, M.; Gutierrez, G.; Kohen, P.; Vigil, P. and Vantman, D.: The acrosome reaction-inducing activity of individual human follicular fluid samples is highly variable and is related to the steroid content. Hum. Reprod. 7:646-651, 1992.

Morales, P; Overstreet, J. W. and Katz, D.: Changes in human sperm motion during capacitation in vitro. J. Reprod. Fertil. 83:119-128, 1988.

Murad, C.; Delamirande, E. and Gagnon, C.: Hyperactivated motility is coupled with interdependent modifications at axonemal and cytosolic levels in human spermatozoa. J. Androl. 13:323-331, 1992.

Ruiz, R. D.; Fiol de Cuneo, M.; Santillán, M. E.; Ponce, A.; Vicenti, L.; Lacuara, J. L. and Stutz, G.: Hypoosmotic swelling test (HOST) for assessing the integrity of the mouse sperm membrane and its relationship with other functional parameters. Effects of 2-deoxy-adenosine. J. Exp. Animal Sci. 37:156-164, 1996.

Saaranen, M.; Calvo, L.; Dennison, L.; Banks, S.; Bustillo, M.; Dorfmann, A. D.; Goldstein, M.; Thorsell, L.; Schulman, J. D. and Sherins, R. J.: Acrosome reaction inducing activity in follicular fluid correlates with progesterone concentration but not with oocyte maturity of fertilizability. Hum. Reprod. 8:1448-1454, 1993.

Sitteri, J. E.; Dandekar, P. and Meizel, S.: Human sperm acrosome reaction-initiating activity associated with the human cumulus oophorus and mural granulosa cells. J. Exp. Zool. 246:71-80, 1988.

Yanagimachi, R.: Mammalian fertilization. In Knobil, E. and Neill, J. (eds.): Physiology of Reproduction. Raven Press, New York, 1994, pp. A 189-A317.

Zaneveld, L. J. D.; Anderson, R. A.; Mack, S. R. and De Jonge, C. J.: Mechanism and control of the human sperm acrosome reaction. Hum. Reprod. 8:2006-2008, 1993.

Zaneveld, L. J. D.; De Jonge, J. C.; Andersson, R. A. and Mack, S. R.: Human sperm capacitation and the acrosome reaction. Hum. Reprod. 6:1265-1274, 1991.

57

Fisiología de la glándula mamaria

Enrique C. Gadow

www.el12cirujano.blogspot.com

SECRECION MAMARIA Y LECHE

Datos anatomofuncionales. La glándula mamaria de la hembra de los mamíferos segrega la leche, alimento natural del recién nacido y uno de los principales de las poblaciones humanas.

Desde el punto de vista anatómico, reconocemos como principales componentes morfológicos de la glándula al aparato lobuloalveolar, los conductos galactóforos, los manguitos conectivovasculares y el panículo conectivoadiposo.

Distinguimos las siguientes etapas anatomofuncionales en la evolución de la glándula mamaria femenina: 1) la mama infantil; 2) la mama puberal; 3) la mama del embarazo, y 4) la mama de la *lactancia*.

En el recién nacido se observa una estimulación mamaria transitoria, debida a las hormonas maternas, pero pronto se instala el cuadro de la mama infantil o atrófica. Durante esta etapa se forman y ramifican los conductos, según el aumento de la superficie corporal (crecimiento simétrico). Los conductos están desprovistos de estructuras lobuloalveolares.

La mama puberal aparece durante la adolescencia femenina por un proceso llamado *mamogénesis* (o desarrollo de la mama), que obedece a las denominadas hormonas mamogénicas o mamotrópicas. Se caracteriza por la formación y ramificación de los conductos y el crecimiento mamario, especialmente del tejido conectivoadiposo. El desarrollo lobuloalveolar es variable según las especies. En los animales con ciclos sexuales cortos, como la rata, no se forman lóbulos ni alvéolos. Cuando hay ciclos sexuales largos, como en la mujer, el crecimiento y la ramificación de los conductos lleva a la formación de lóbulos. En las perras y monas se forman alvéolos.

Durante la preñez o embarazo se produce el desarrollo lobuloalveolar completo de la glándula mamaria, que queda así preparada para la secreción de leche. Este proceso se denomina *lactogénesis*.

Después del parto se inicia la lactación o secreción de leche, proceso que se conoce como *galactopoyesis*.

En el sexo masculino la mama permanece atrófica, aunque puede haber un ligero desarrollo en el recién nacido y a veces, en forma transitoria, al comenzar la pubertad. El desarrollo visible de las mamas que tiene lugar en algunos pacientes se denomina *ginecomastia* y puede deberse al tejido adiposo (lipomastia) o al parénquima glandular. Obedece probablemente a factores hormonales y genéticos y puede aparecer en la evolución de diversas enfermedades, como tumores de pulmón, cirrosis hepática, hipotiroidismo, etc., y en tumores productores de estrógenos. Se lo observa en casos de inanición que se están recuperando al recibir una alimentación adecuada. Anomalías de los cromosomas sexuales, tales como el síndrome de Klinefelter (47,XXY), también pueden determinar ginecomastia en el varón.

El desarrollo y la secreción de la glándula mamaria es *multifactorial;* ambos fenómenos se deben a una combinación de factores genéticos y ambientales, dietéticos y humorales. Los órganos endocrinos que intervienen son la adenohipófisis, la corteza suprarrenal, la tiroides, el ovario y la placenta.

Desarrollo mamario. El desarrollo de la mama en la mujer, como todo el desarrollo sexual, es determinado por genes localizados fundamentalmente en los cromosomas sexuales. Estudios sobre la relación fenotipo-cariotipo han permitido identificar genes tanto a nivel de los brazos cortos (Xp) como del brazo largo (Xq) del cromosoma X, determinantes del desarrollo sexual. Las anomalías numéricas de los cromosomas sexuales, como la monosomía 45,X, y alteraciones estructurales del cromosoma X, especialmente las deleciones del brazo corto: 46,X,del(Xp), y del brazo largo: 46,X,del(Xq), se asocian con escaso desarrollo mamario. Las mujeres con cariotipo 46,XY y mutaciones génicas que condicionan insensibilidad de los receptores periféricos a los andrógenos, afección denominada *síndrome de testículo feminizante,* por el contrario, tienen un desarrollo mamario aumentado.

El desarrollo puberal de las glándulas mamarias o mamogénesis, que se caracteriza, como hemos mencionado, por la proliferación y ramificación de los conductos, el crecimiento del tejido conectivoadiposo y cierto desarrollo lobuloalveolar, es regulado por hormonas ováricas e hipofisarias en presencia de glucocorticoides suprarrenales que ejercen una acción permisiva, lo cual "constituye un excelente modelo para el estudio de la integración neuroendocrina y la inducción hormonal de la expresión genética" (fig. 57-1).

Tienen especial importancia los estrógenos ováricos, responsables de la proliferación y ramificación de los conductos. La progesterona, que en presencia de estrógenos promueve el desarrollo de lóbulos y alvéolos, complementa la acción estrogénica. Las hormonas hipofisarias que intervienen en el desarrollo mamario: la somatotrofina (STH o GH) y la prolactina (PRL), son ambas de estructura química muy parecida. Confirmaría la importancia de la prolactina el normal crecimiento de los senos y la presencia de lactación en casos de *enanismo* por deficiencia congénita de somatotrofina.

La glándula mamaria en el embarazo. Durante el embarazo se produce el desarrollo lobuloalveolar completo de la glándula mamaria. Un nuevo órgano endocrino, la placenta, interviene muy especialmente en este desarrollo a través de las hormonas que produce en gran cantidad: estrógenos, progesterona y somatomamotrofina coriónica (también llamada prolactina coriónica o lactógeno placentario) (fig. 57-2). Si bien los ovarios continúan produciendo estrógenos y progesterona en cantidades menores, la mayor parte de ambas hormonas es elaborada por la placenta a partir del tercer mes de gestación y en cantidades crecientes hasta el momento del parto (véase cap. 58). La adenohipófisis no aumenta mayormente la secreción de somatotrofina, pero sí la de prolactina en cantidades crecientes hasta el final del embarazo. Los glucocorticoides suprarrenales ejercen su acción permisiva para la acción de las hormonas adenohipofisarias y placentarias sobre la glándula mamaria.

El desarrollo lobuloalveolar se debe a la acción de la progesterona placentaria y de ambas prolactinas, adenohipofisaria y coriónica, sobre una glándula mamaria preparada por las tres hormonas necesarias para el crecimiento de los conductos: estrógenos, glucocorticoides y somatotrofina.

La leche no es segregada en el embarazo, a pesar de los niveles elevados de hormonas galactopoyéticas (prolactinas adenohipofisaria y coriónica, glucocorticoides), a causa de la acción inhibitoria de los estrógenos y la progesterona segregados en gran cantidad por la placenta. La prolactina es considerada la hormona galactopoyética más importante, dado que la supresión selectiva de esta hormona inhibe la lactancia.

Secreción de leche. Debemos distinguir entre la iniciación de la secreción de leche o *lactogénesis* y su mantenimiento o *galactopoyesis*.

Durante las últimas etapas del embarazo, y sobre todo en los 2 o 3 días consecutivos al parto, puede exprimirse de la mama de la mujer una pequeña cantidad de secreción, llamada *calostro*. Transcurrido ese lapso, se produce la subida de la leche y se instala la secreción láctea. Este intervalo es mayor cuando el nacimiento se hace por cesárea que en caso de parto normal. En los demás mamíferos, la subida de la leche se produce inmediatamente después del parto.

Luego del parto, en una glándula mamaria preparada hormonalmente durante el embarazo, la lactogénesis sería desencadenada por: 1) los niveles elevados de prolactina adenohipofisaria, y 2) la caída brusca e importante de los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona al eliminarse la placenta.

Las hormonas galactopoyéticas son la prolactina y los glucocorticoides. La prolactina plasmática está muy elevada en la primera semana de la lactación; luego sus niveles plasmáticos se normalizan. Su secreción es estimulada por la succión del lactante. Al caer los niveles de estrógenos y de progesterona después del parto, la prolactina y los glucocorticoides aumentados inducen la secreción de leche. La galactopoyesis es mantenida por estas mismas hormonas aunque sus niveles plasmáticos se normalicen.

Evacuación de la leche. La evacuación o eyección de la leche se debe a la hormona neurohipofisaria oxitocina (OXT). Esta estimula la constricción de las células mioepiteliales que revisten los ácinos mamarios y de los conductos galactóforos y provoca la evacuación de la leche. En la evacuación de la leche por succión u ordeño tiene gran importancia el reflejo eyectolácteo. El estímulo táctil o de presión sobre los pezones actúa por vía nerviosa sobre el hipotálamo e induce la liberación de oxitocina por la neurohipófisis. La vía eferente o humoral es la secreción de oxitocina.

Es importante destacar que diferentes tipos de estrés activan la corteza cerebral e inhiben la secreción de oxitocina, y de esta forma impiden la eyección láctea.

El volumen de leche se incrementa en forma gradual y después declina, en íntima relación con la duración del contacto entre la madre y el hijo a través de la succión.

La respuesta mamaria a la oxitocina aumenta durante el embarazo y culmina al principio de la lactación. Se debe al

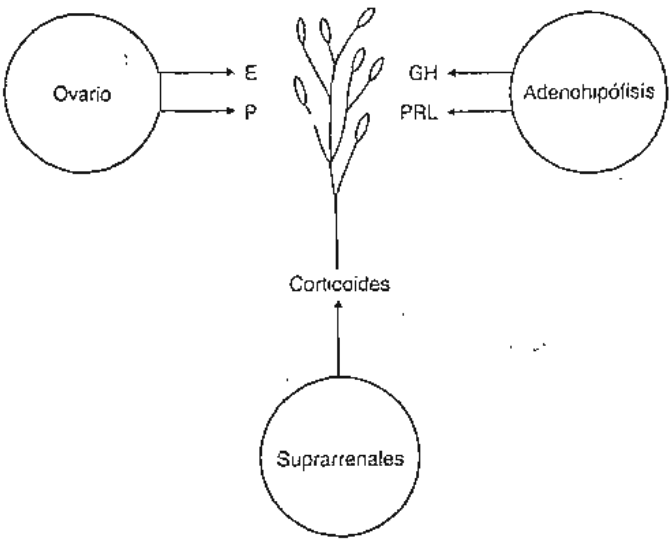


Fig. 57-1. Factores hormonales que intervienen en el desarrollo mamario. *E*, estrógenos; *P*, progesterona; *GH*, hormona del crecimiento; *PRL*, prolactina.

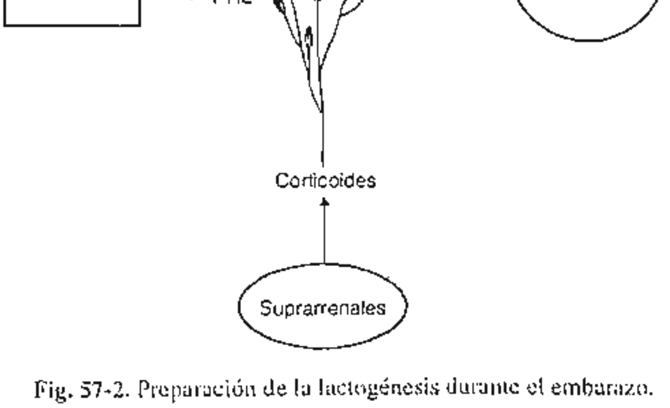


Fig. 57-2. Preparación de la lactogénesis durante el embarazo.

gran desarrollo de las células mioepiteliales durante el embarazo inducido por los estrógenos, no por la progesterona.

Duración de la lactancia. El principal factor que mantiene la lactancia es la alimentación del lactante. En las madres que crían, dura de 6 a 9 meses, y puede persistir hasta el año y medio y por excepción 3 años o más si el niño continúa mamando. En cambio, en madres que no amamantan, su secreción puede suprimirse en 6 semanas.

Durante la lactación existe un estado endocrino particular caracterizado por inhibición de la ovulación y amenorrea. El período de amenorrea posparto en la mujer es más prolongado y el inicio de la ovulación se retarda; éste constituye uno de los métodos más utilizados de anticoncepción. Los mecanismos fisiológicos que contribuyen a la amenorrea posparto están relacionados con la hipofunción hipotalámica, la falta de respuesta hipofisaria y la falla ovárica a la estimulación gonadotrófica. Hay disminución de los niveles plasmáticos de FSH y LH, pero sobre todo desaparición del pico preovulatorio. Habría mayor secreción de prolactina, la cual, aun cuando sus niveles plasmáticos no estuviesen elevados, inhibiría la función ovárica. Esta inhibición se produciría a nivel hipofisario o directamente sobre el ovario.

La succión favorece la liberación de β-endorfina, hormonas tiroideas y colecistocinina. También se producen respuestas inhibitorias. La supresión de hormona liberadora de LH podría deberse a la expresión de receptores génicos. Esto último demuestra la participación de mecanismos genéticos.

En mujeres que presentan aumento de la producción de prolactina (hiperprolactinemia) de origen tumoral o no tumoral se observa galactorrea y amenorrea. Este efecto también se obtiene experimentalmente y en seres humanos por sección del tallo hipofisario. Ciertas drogas de acción estrogénica, como muchos anticonceptivos orales, estimulan asimismo la secreción de prolactina e inducen galactorrea. También la producen drogas neurolépticas de acción antidopaminérgica.

La lactancia humana puede ser inhibida con fines terapéuticos mediante: 1) drogas que impiden la acción galactopoyética de la prolactina: estrógenos o sus combinaciones con andrógenos o gestágenos, y 2) drogas agonistas dopaminérgicas que inhiben la secreción de prolactina, como la L-dopa y la bromocriptina.

La lactancia es considerada la etapa final del ciclo reproductivo necesario para la preservación de la especie. El final de la gestación y la iniciación de la lactancia es una demostración de la magnífica organización neurohormonal que regula la lactogénesis a nivel mamario, el parto y el comportamiento materno a nivel del sistema nervioso central. Como ya señalamos, constituye un excelente modelo para el estudio de la integración neuroendocrina y de la interacción entre los factores genéticos y ambientales.

En la especie humana se logra una inmunización pasiva del recién nacido en virtud de la transmisión por vía placentaria de anticuerpos IgG, la cual se acrecienta por medio de la lactancia por la incorporación de IgA aportada por el calostro. La IgA es de fundamental importancia para proteger la mucosa intestinal de los microorganismos patógenos. La leche materna contiene también una importante cantidad de agentes antimicrobianos, como lisozimas, complemento, lactoferrinas y células de los sistemas linfático y reticuloendotelial.

CANCER MAMARIO

Hormonodependencia en el cáncer mamario. Muchos cánceres de mama son "hormonodependientes", es decir que su mantenimiento y progreso dependen de la presencia de hormonas. Estas son las mismas que mantienen la glándula mamaria normal: estrógenos, progesterona, glucocorticoides, somatotrofina y prolactina.

La dependencia estrogénica fue demostrada por la mejoría de este cáncer después de la castración en muchas mujeres jóvenes. Sin embargo, el tumor puede recidivar por aumento secundario de estrógenos suprarrenales, lo cual exige una suprarrenalectomía.

Por eso, ciertos grupos han practicado directamente la ooforoadrenalectomía total en pacientes con carcinoma mamario hormonodependiente.

La dependencia hipofisaria (somatotrofina y prolactina) justificó el tratamiento mediante hipofisectomía total, que es eficaz asimismo en los cánceres mamarios estrogenodependientes.

Como los cánceres hormonodependientes representarían aproximadamente un 40% de los cánceres mamarios, es muy importante poder evaluar dicha dependencia hormonal para decidir sobre la conducta terapéutica adecuada. Con ese fin se valoran receptores hormonales en el tejido tumoral, especialmente receptores de estrógenos, pero también de progesterona, andrógenos y prolactina.

Como los dos procedimientos indicados —la ooforoadrenalectomía y la hipofisectomía— son demasiado drásticos, a pesar de su eficacia se tiende a reemplazarlos por la administración de drogas esteroideas con acción hormonal y muy especialmente drogas con acción antiestrogénica (por ejemplo, tamoxifeno).

Genética y cáncer mamario. El cáncer, incluido el de la glándula mamaria, es una enfermedad en la cual las células pierden sus propiedades normales de crecimiento. Como en otros tipos de cáncer, existen evidencias de que esta pérdida está relacionada con alteraciones genéticas. Inicialmente se comprobó la asociación de anomalías cromosómicas específicas para ciertos tipos de lesiones malignas; posteriormente se descubrieron varias mutaciones, es decir, cambios permanentes en el material genético, ya sea alteraciones de una sola secuencia de bases en el DNA o cambios más complejos, tales como inserción o deleción de una secuencia de bases. La alteración del material genético puede tener lugar en dos tipos de genes: aquellos que normalmente promueven la división celular (protooncogenes) o aquellos que normalmente codifican proteínas que suprimen la proliferación celular y el desarrollo tumoral (genes supresores o antioncogenes). Las mutaciones de los protooncogenes los convierten en oncogenes y dan lugar así a la malignización celular. De acuerdo con su modo de acción, existen distintas clases de protooncogenes, todos ellos importantes en la regulación del crecimiento celular. La expresión de otros genes es controlada también por factores de transcripción. Se han descrito mutaciones de tipo dominante o recesivo en casos de malignidad celular. Se presume que los genes supresores son recesivos, de modo que para que exista carcinogénesis éstos deberían estar alterados o mutados en forma homocigótica.

Se estima que entre el 5 y el 10% de los cánceres de mama se deben a mecanismos hereditarios. Cuando existe agregación familiar para el cáncer de mama, es decir, están afectadas varias integrantes de una misma familia, la en-

Tabla 57-1. Composición química de la leche (g/dl)

	Agua	*Proteínas*	*Caseína*	*Lactalbúmina*	*Lactosa*	*Grasa*	*Ceniza*	*Calorías*
Leche de mujer	88,5	1,3	0,5	0,8	6,8	4,0	0,2	67
Leche de vaca	87,1	3,5	2,9	0,6	4,8	3,5	0,75	69
Calostro	—	2,06	—	—	4,6	2,6	0,35	50

Tabla 57-2. Sustancias minerales contenidas en la leche (mg/dl)

	Potasio	*Calcio*	*Fósforo*	*Sodio*	*Magnesio*	*Cloro*	*Hierro*
Leche de mujer	41	30	13	11	6	36	0,10
Leche de vaca	150	120	95	50	12	110	0,05

Tabla 57-3. Vitaminas contenidas en 100 ml de leche

	A (*UI*)	*D* (*UI*)	*C* (*mg*)	*Tiamina* (*mg*)	*Riboflavina* (*mg*)	*Niacina* (*mg*)	*Acido pantoténico* (*mg*)	*Biotina* (*µg*)	*Piridoxina* (*mg*)	*Colina* (*mg*)	*Inositol* (*mg*)	*Acido fólico* (*mg*)
Leche de mujer	290	5,0	6,4	0,013	0,04	0,1	—	—	—	—	—	—
Leche de vaca	180	2,5	2	0,035	0,20	0,1	0,35	3	0,04	15	18	5

fermedad en algunos casos tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y puede ser bilateral y en general de comienzo precoz. En estos casos se ha identificado un gen responsable del cáncer mamario en la región cromosómica 17q21. Se han secuenciado dos mutaciones, que determinan las formas hereditarias del cáncer de mama BRCA1 y BRCA2, esta última también asociada con el cáncer de ovario. Se considera que deben de existir otros genes responsables de algunos casos de susceptibilidad hereditaria para el cáncer de mama.

COMPOSICION Y VALOR NUTRITIVO DE LA LECHE HUMANA

La densidad de la leche oscila entre 1,028 y 1,034. Su color y opacidad derivan de los corpúsculos de grasa, de forma esférica debido a la tensión superficial.

La leche contiene agua y sustancias orgánicas y minerales (tabla 57-1). Las principales proteínas son el caseinógeno, transformado en el estómago en caseína, la α-lactalbúmina y la β-lactoglobulina. El azúcar de la leche es la lactosa, pero existe una mínima cantidad de otros hidratos de carbono. El 90% de las grasas está constituido por glicéridos de los ácidos oleico, mirístico, palmítico y una serie de ácidos que van de C_4 a C_{14}. Entre las sustancias minerales predominan como cationes el potasio, el calcio y el sodio, y como aniones el fosfato y el cloro (tabla 57-2). Se encuentran también vitaminas A y D, tiamina, riboflavina y ácidos nicotínico y ascórbico en cantidades suficientes (tabla 57-3). Pueden hallarse diversas hormonas. La leche es un alimento casi completo, pero tiene cierto déficit de hierro y puede ser deficiente en vitamina D.

El calostro es un líquido turbio y opalescente que aparece después del parto, antes de la subida de la leche. Tiene más contenido proteico que ésta, pero menor valor nutritivo.

La composición de la leche humana varía en las distintas etapas de la lactancia, durante el día, en cada amamantamiento y aun entre cada glándula mamaria. La variación más acentuada se observa en su contenido de grasas, cuya concentración aumenta en forma progresiva desde el comienzo hasta el final de cada amamantamiento. El estadio de la lactancia también influye en el contenido de carbohidratos, proteínas y minerales. En mujeres que tienen un parto prematuro aumenta la concentración de nitrógeno proteico y no proteico y disminuye la concentración de lactosa en comparación con aquellas que tienen su parto a término.

BIBLIOGRAFIA

Del Pozo, E.; Brun del Re, R.; Varga, L. and Friesen, H. G.: The inhibition of prolactin secretion in man by CB-154 (2-Br-alphaergocryptine) J. Clin Endocrinol. Metab. 35:768, 1972.

Dorrington, J. and Gore-Langton, R. E.: Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. Nature (London) 290:600, 1984.

Funabishi, J.; Brooks, P. J.; Weesner, G. D. et al.: Luteinizing hormone-releasing hormone receptor messenger RNA expression in the rat pituitary during lactation and the estrous cycle. J. Neuroendocrinol. 6:261, 1994.

Gross, S. J.; David, R. J.; Bauman, L. et al.: Nutritional components of milk produced by mothers delivering pre-term. J. Pediatr. 96:41, 1980.

Hall, J. M. et al.: Linkage of early onset familial breast cancer with chromosome 17q21. Science 250:1684, 1990.

Simpson, J. L.: Disorders of Sexual Differentiation, Etiology and Clinical Delineation. Academic Press, San Diego, 1976.

Taleicnik, S. and Deis, R. P.: Influence of cerebral cortex in inhibition of oxytocin release induce by stressful stimuli. Am. J. Physiol. 207: 1394-1398, 1964.

58

Fecundación, gestación y parto

Roberto Caldeyro-Barcia, Washington L. Benedetti, Raúl Bustos, Gustavo Ballejo y Enrique C. Gadow[1]

www.el12cirujano.blogspot.com

FECUNDACION

La fecundación o fertilización —descrita con mayor detalle en el capítulo 56— se inicia con la penetración del espermatozoide en el ovocito secundario y se completa con la fusión de ambos pronúcleos (masculino y femenino) que da origen al huevo, comienzo del desarrollo del nuevo ser.

Los óvulos no segmentados miden alrededor de 150 a 170 µm y están rodeados por la zona pelúcida y la corona radiada. En la luz de la trompa uterina pierden la corona radiada por acción de enzimas de la secreción tubaria, a lo que se agrega la acción de la hialuronidasa del líquido seminal. En la cavidad uterina el óvulo pierde, por mecanismos similares, la zona pelúcida.

El esperma es depositado dentro de la vagina durante el coito normal, y puede ser introducido en la cavidad uterina artificialmente (inseminación artificial).

La posibilidad de realizar un coito normal depende de muchos factores, que influyen de manera diversa sobre la obtención de un orgasmo completo. Ellos son: 1) desarrollo y conformación anatómica adecuados de los órganos sexuales; 2) estimulación hormonal apropiada de esos órganos; 3) integridad funcional de las áreas del sistema nervioso central relacionadas con todas las etapas del proceso, y 4) ambientación psicológica adecuada para la aparición de la respuesta sexual completa.

Aspectos genéticos. El desarrollo embrionario comienza con el proceso de la fertilización, que consiste en la fusión de dos células haploides, cada una de las cuales presenta 22 cromosomas autosómicos y un cromosoma sexual.

Cuando el espermatozoide está capacitado (véase más adelante), se pone en contacto con la corona radiada de un ovocito secundario y se produce una reacción acrosómica que probablemente da lugar a la liberación de enzimas hidrolíticas que facilitan la fertilización. Las células de la corona radiada son disociadas fundamentalmente por la hialuronidasa, lo que permite al espermatozoide penetrar la zona pelúcida. Una vez que el espermatozoide cruza la zona pelúcida, la liberación de una o varias sustancias a partir de los gránulos corticales del citoplasma del ovocito impide la penetración de otros espermatozoides y previene la polispermia. Cuando el ovocito secundario completa la segunda división meiótica, da origen al ovocito maduro y al segundo cuerpo polar.

El núcleo del ovocito maduro es denominado *pronúcleo femenino*. La cabeza del espermatozoide se agranda para formar el *pronúcleo masculino*. La fusión de ambos pronúcleos, femenino y masculino, forma una nueva célula, el cigoto.

Debemos recordar que el espermatocito primario contiene dos cromosomas sexuales —un cromosoma X y un cromosoma Y—, mientras que el ovocito primario contiene dos cromosomas X. A partir del espermatocito primario se originan dos espermatocitos secundarios, uno portador del cromosoma X y el otro del Y, es decir, existen células germinales masculinas portadoras del cromosoma X y otras del cromosoma Y, contrariamente al proceso de ovogénesis, que da lugar solamente a células germinales con el cromosoma X. La fertilización del ovocito por un espermatozoide portador del cromosoma X da origen a un cigoto con el complemento sexual XX (46,XX), mientras que si el ovocito es fertilizado por un espermatozoide portador del cromosoma Y el cigoto tendrá un complemento cromosómico sexual XY (46,XY). El sexo cromosómico que da lugar al sexo fenotípico fetal se origina en el momento de la fertilización (véase cap. 53).

La diferenciación sexual tanto masculina como femenina es determinada inicialmente por la acción de varios genes, la mayoría de ellos localizados en los cromosomas sexuales. Análisis sobre la relación fenotipo-cariotipo-genotipo permitieron identificar una secuencia génica en el brazo largo del cromosoma Y, cerca del centrómero, denominada SRY, responsable de la iniciación del proceso de diferenciación testicular (véase caps. 53). Los determinantes ováricos están presentes tanto a nivel del brazo corto como del brazo largo del cromosoma X.

Actividad sexual y hormonas

La respuesta sexual no depende por completo de la función endocrina, pero los esteroides sexuales la modulan de manera diversa. La libido es modificada por factores hormonales y ambientales o circundantes.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

hCG	Gonadotrofina coriónica humana
hCS	Somatomamotrofina coriónica humana
HIE	Hipertensión inducida por el embarazo
hPL	Lactógeno placentario humano (= hCS)

---

[1] El Dr. Enrique C. Gadow tuvo a su cargo la actualización de este capítulo para la presente edición.

En el varón preadolescente y en el sujeto hipogonadal, la actividad sexual puede llevarse a cabo igualmente, aunque sin la satisfacción completa que resultaría de una adecuada estimulación androgénica.

En la mujer, la actividad sexual se vincula con las hormonas en mayor grado, puesto que el tamaño y la sensibilidad de las estructuras erógenas dependen de los estrógenos, los que la incrementan notoriamente. Cuando una mujer ha desarrollado una respuesta sexual por experiencia previa, los esteroides desempeñan un papel secundario. En la mujer menopáusica, por ejemplo, la discreta reducción de la actividad sexual ha sido relacionada más directamente con factores psicológicos que endocrinos. En la mujer adulta castrada, o en la mujer hipogonadal por cualquier otra causa, la respuesta sexual es completa, siempre que haya adquirido previamente el hábito del placer sexual. Por otra parte, las mujeres normales pueden mostrar frigidez (falta de respuesta sexual adecuada) sin que sea posible demostrar anormalidades en la producción hormonal de sus ovarios.

Actividad sexual. El ciclo de la respuesta sexual humana ha sido dividido, después de los estudios de Masters y Johnson, en cuatro fases: 1) excitación; 2) meseta; 3) orgasmo, y 4) resolución.

En el varón. Los órganos directamente relacionados con la estimulación sexual son el pene y el escroto. La respuesta inicial a la estimulación sexual (ya sea directa o ligada a pensamientos eróticos) se manifiesta por aumento del tamaño del pene, de extrema rapidez (pocos segundos). Esto va acompañado también de cambios en el ángulo de inclinación del pene en relación con el eje del cuerpo. Esa respuesta se debe al aumento de la circulación sanguínea a causa de la congestión vascular (vasodilatación) por repleción de los cuerpos cavernosos. Según Masters y Johnson, el pene pequeño durante la etapa de flaccidez puede aumentar dos o tres veces su tamaño, mientras que los penes de gran tamaño aumentan relativamente menos.

Durante la fase de excitación en el varón se suelen observar otras modificaciones, como engrosamiento y contractura del pezón. A medida que progresa la respuesta sexual, se comprueba también engrosamiento del tegumento escrotal y contracción de los cremásteres, que causan la elevación de los testículos. Durante la fase de meseta se produce, aunque de manera inconstante, la secreción preorgásmica, involuntaria, de origen mucoso.

Durante la fase orgásmica se produce la contracción de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, que tiene lugar al mismo tiempo que las contracciones del tercio inferior de la vagina. Esto provoca la eyaculación del líquido contenido en las vesículas seminales (esperma).

En la mujer. Durante la fase de excitación, se observa en 10 a 30 segundos humidificación vaginal por trasudación de las paredes vaginales a causa de la vasodilatación de los tejidos vecinos. Más tardíamente, según Masters y Johnson, en esta misma etapa, las secreciones del cuello uterino y de las glándulas de Bartholin también participan en el proceso y favorecen la humidificación vaginal. Sin la debida lubricación, la penetración del pene es dificultosa y suele provocar además dolor. En esta etapa se observan asimismo otras modificaciones, como aumento del tamaño y consistencia del clítoris (ingurgitación clitorídea), del tamaño de los labios mayores y menores, y del ancho y la profundidad de la vagina en sus dos tercios internos, fenómenos que favorecen el aumento del receptáculo vaginal para la penetración del pene. Otras modificaciones habitualmente observadas son aumento del tamaño y de la turgencia de las mamas, aumento de la turgencia y erección de los pezones, y tumefacción y cambios de coloración de las aréolas mamarias. Casi todas las modificaciones observadas en los órganos sexuales de la mujer se deben también a vasodilatación.

Una vez establecida la fase de meseta, la respuesta vaginal a la estimulación sexual queda confinada al tercio externo de ese órgano por el desarrollo de una reacción vasodilatadora localizada, que se denominó "plataforma orgásmica". Durante la fase del orgasmo esta área se contrae rítmicamente (de 4 a 10 veces en un intervalo de 8 décimas de segundo).

Durante el acto sexual, el movimiento rítmico de penetración del pene produce fricción entre los labios internos y el glande del clítoris. Las paredes vaginales se contraen entonces de manera rítmica por la acción de los músculos involuntarios.

La plataforma orgásmica de la mujer se contrae más activamente que la del varón, lo cual permite un orgasmo más duradero.

La fase de resolución, tanto en el varón como en la mujer, se caracteriza por una vuelta a la condición anterior de los diversos órganos sexuales involucrados.

Eyaculación. Es un proceso complejo que ocurre en fases cronológicamente dependientes. La erección es necesaria para la eyaculación normal y para depositar el semen en el fórnix de la vagina. Refleja en general una actividad de los centros nerviosos superiores, pero en ciertas oportunidades suele aparecer como actividad meramente refleja.

Este proceso fisiológico ha sido dividido arbitrariamente en dos estadios o etapas. El estadio I comprende la expulsión del semen desde los órganos accesorios hacia la uretra prostática. Se han descrito contracciones que comienzan en los conductillos eferentes del testículo y que se continúan a través del epidídimo y del conducto deferente, el que se contrae en íntima relación con las vesículas seminales. También se han comprobado contracciones de la próstata durante la eyaculación.

El semen se acumula en la uretra prostática, cuyo volumen aumenta de dos a tres veces. Al principio del proceso de eyaculación el esfínter interno de la vejiga se mantiene cerrado, lo que impide el reflujo del líquido seminal hacia la vejiga y la mezcla de la orina con el plasma seminal.

En la segunda etapa, o estadio II, el semen es impelido por la musculatura perineal, los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso y el esfínter uretral desde la uretra prostática hacia el meato uretral; a ello se agregan las contracciones eyaculatorias regulares del bulbo uretral. Las primeras dos o tres contracciones eyaculatorias de la uretra peniana proyectan el líquido seminal a 25-50 cm de distancia cuando el pene no está introducido en la vagina.

El acto mismo de la eyaculación es parte fisiológica de la respuesta sexual y no lleva a la disminución de las condiciones físicas del individuo.

Esperma. La cantidad de esperma expulsado en una eyaculación varía, pero como término medio es de 3,2 ml; contiene un promedio de 90 millones de espermatozoides por mililitro. El volumen del eyaculado varía con la abstinencia sexual y el número de coitos realizados. La fertilidad masculina está supeditada a los siguientes requerimientos mínimos: movilidad progresivamente creciente de los espermatozoides, 40% o más de formas móviles, concentración mínima de 20 millones por militro, volumen mínimo de eyaculado de 2 ml. y 60% de espermatozoides morfológicamente normales.

Los espermatozoides son liberados en la luz del túbulo seminal totalmente configurados desde el punto de vista morfológico, pero concluyen su maduración en el aparato genital femenino mediante el proceso de capacitación. Los espermatozoides constan de cabeza, pieza intermediaria y cola (véase cap. 56). La cabeza tiene forma oval en la especie humana; está constituida por el acrosoma y el núcleo y mide alrededor de 4 µm en total. La pieza intermediaria es más estrecha, mide alrededor de 6 µm y presenta el centríolo anterior. Por detrás de éste se encuentra el centríolo posterior, sitio donde se implanta el flagelo que constituye la cola. La longitud de ésta es de aproximadamente 45 µm.

La movilidad de los espermatozoides y su penetración en el cuello uterino, el útero y la trompa se debe a su intenso metabolismo. Llama la atención que una célula de su tamaño, desprovista por completo de reservas energéticas, pueda realizar un esfuerzo tan considerable. Básicamente posee sistemas adaptados al metabolismo anaeróbico. Este proceso lo realiza por medio de la metabolización de la fructosa, que sólo es fosforilada en ausencia de oxígeno libre. De la utilización de la fructosa dependen, por lo tanto, la supervivencia del espermatozoide y su capacidad fertilizante, ya que ésta se encuentra ligada a su maduración funcional y a su transporte.

El producto del eyaculado (semen) coagula rápidamente en la vagina, al cabo de pocos minutos. Si el semen es demasiado líquido, se puede mezclar con las secreciones vaginales, y como éstas son ácidas, son capaces de causar su inactivación total o parcial. La próstata produce una fibrinolisina, que tardíamente (después de 20 a 30 minutos) produce la licuefacción del esperma y la liberación de los espermatozoides, lo cual favorece la penetración de éstos en el cuello uterino. En el hombre, el semen es ligeramente alcalino (pH = 7,8); ello está relacionado posiblemente con la neutralización de la acidez del medio vaginal. Otras especies de animales, en que las secreciones vaginales no son ácidas, tienen esperma de pH neutro.

Transporte del esperma. Se han propuesto dos mecanismos para el transporte espermático: activo y pasivo. El transporte activo está representado por los propios movimientos del espermatozoide dentro de los órganos femeninos, a fin de atravesar el moco cervical. Normalmente éste no constituye una barrera a la ascensión de los espermatozoides porque sus condiciones para la penetración son óptimas en los días vecinos a la ovulación. Ello se debe a que en ese momento hay aumento de las hexosas libres y cambios fisicoquímicos diversos. Se opera asimismo a este nivel una selección de los espermatozoides que son capaces de penetrar el moco cervical (véase cap. 56).

Como el espermatozoide se encuentra en el fondo uterino más rápidamente de lo esperado por sus propios movimientos, se piensa que otros mecanismos estarían presentes; entre ellos han sido propuestos efectos hormonales, acciones que no fueron suficientemente demostradas. Durante el coito se produce la liberación endógena de oxitocina, la cual podría estar relacionada con la ascensión espermática tanto en el cuello como en la cavidad uterina. Se piensa también que las prostaglandinas, hormonas obtenidas del esperma, participarían en su transporte. En la trompa, las prostaglandinas producen la contracción del segmento proximal y la relajación del resto de sus estructuras.

Capacitación. Se denomina así a la maduración de los espermatozoides, necesaria para fecundar. Se ha señalado la importancia del contenido de glucógeno en las secreciones uterinas, de la glucosa y de otros factores específicos (proteínas, por ejemplo), así como factores hormonales, entre los cuales la progesterona y los estrógenos parecen desempeñar un papel.

La capacitación es la reacción que da al acrosoma la posibilidad de penetrar en los revestimientos del ovocito secundario, con la ayuda de enzimas proteolíticas, pero la naturaleza íntima del proceso es aún poco conocida. La capacitación de los espermatozoides ocurre en el útero y también en la vagina, si el cuello uterino se mantiene abierto y permite el paso del fluido uterino a la vagina. También la trompa y el líquido de los folículos ováricos tienen poder de capacitar a los espermatozoides *in vitro*.

La capacitación y los fenómenos asociados pueden ser producidos por medios químicos convenientes, pero la presencia de iones calcio parece ser esencial en este proceso (véase cap. 56).

Sistema nervioso y actividad sexual

La respuesta fisiológica básica a la excitación sexual es un fenómeno complejo que depende en gran parte de la efectiva funcionalidad de las glándulas endocrinas, pero el sistema nervioso también desempeña un papel importante.

Diversas áreas del cerebro son capaces de participar en la erección del pene, lo que ha sido demostrado en animales de laboratorio y en el cerebro humano (tumores), así como por estimulación eléctrica o química localizada. Las áreas límbicas, precallosa y subcallosa de la circunvolución del cíngulo se han relacionado con la erección. Areas más alejadas, como la mamilar anterior o media, también son capaces de incrementar la actividad sexual en la rata cuando se provocan a ese nivel lesiones electrolíticas.

Los reflejos también desempeñan un importante papel: la erección, así como la eyaculación, pueden obtenerse como resultado de estímulos provenientes de la médula espinal y de los ganglios autónomos, sin la participación de centros nerviosos superiores. Un hecho similar ha sido demostrado en hombres con sección completa de la médula espinal, aun cuando no perciban ninguna sensación de las partes afectadas. Esto indica que hay centros medulares responsables de muchas de las respuestas obtenidas. Es probable que los impulsos aferentes de este reflejo se originen en pequeñas contracciones musculares de las vísceras pelvianas congestionadas. Los centros espinales vinculados con el control reflejo están localizados en los segmentos lumbares más bajos y sacros de la médula espinal. En sujetos con destrucción de la médula sacra, la erección puede producirse por estimulación psíquica siempre que la médula lumbar esté sana; de ello podría inferirse que los impulsos son mediados por la médula lumbar a través de los nervios vasodilatadores y, por éstos, a los cuerpos cavernosos. Aunque la eyaculación normal probablemente requiera la integridad funcional de ambos centros (lumbar y sacro), las contracciones de la eyaculación sólo pueden ser efectuadas en presencia del centro sacro.

La extirpación de las cadenas simpáticas dificulta o impide la evacuación del líquido vesicular y prostático y, en algunas especies, lleva a la esterilidad.

Los detalles sobre el control nervioso de la eyaculación son sumamente complejos. La erección está bajo el control del cerebro y de otros centros superiores, y en relación directa con los nervios que emergen de S2 hasta S4. El orgasmo es influido por los nervios hipogástricos, mientras que los músculos relacionados con la emisión del esperma son controlados por el sistema simpático. Los músculos perineales son inervados por el sistema parasimpático; la transformación de la uretra posterior en la llamada cámara de presión del semen es controlada por el simpático y el parasimpático conjuntamente, mientras que la expulsión del semen es estimulada por el nervio pudendo. Del mismo modo, se ha podido demostrar que algunas drogas (anfetaminas, yohimbina, psicodélicos) son capaces de aumentar o estimular la eyaculación, mientras que otras (alcohol, meprobamato, clorpromazina, antihipertensivos, barbitúricos y varios derivados del opio) la deprimen.

GESTACION

La fertilización del ovocito secundario por el espermatozoide tiene lugar en el tercio externo de la trompa. El gameto masculino es una célula móvil, de pequeño tamaño, que conserva sus estructuras indispensables para la supervivencia, mientras que el gameto femenino es una célula voluminosa, carente de movilidad propia y cargada de sustancias nutritivas.

Como se describió en el capítulo 56, cuando uno de los espermatozoides atraviesa la membrana del ovocito, se producen diversos cambios en la membrana de éste (que dan lugar a la denominada membrana de fecundación) tendientes a impedir la entrada de nuevos espermatozoides. El núcleo fecundante se hidrata y constituye el pronúcleo masculino. Como consecuencia de la penetración espermática se produce la segunda división meiótica del ovocito, y se obtiene así el segundo corpúsculo polar. Al mismo tiempo, el vitelo del huevo se separa de la zona pelúcida y aparece una zona denominada *espacio perivitelino*.

Como consecuencia de la *anfimixis* (unión de ambos pronúcleos) se restaura el número diploide de cromosomas de la especie, por lo que el huevo recibe por igual carga genética paterna y materna. Se produce la primera división celular y se forman dos células hijas, las que continúan dividiéndose hasta producir una masa compacta de células denominada *mórula*. Luego, por penetración de líquidos desde el medio, se convierte en una esfera celular hueca, denominada *blástula* o *blastocisto*.

En la especie humana el huevo llega al útero al cuarto o quinto día posterior a la fecundación y persiste libre en la cavidad uterina hasta su implantación en el endometrio. En esta etapa su nutrición se realiza a expensas de las reservas nutritivas que contenía el ovocito.

El óvulo humano se ha fertilizado *in vitro*, lo que permitió estudiar las etapas iniciales del desarrollo ovular.

Implantación. La implantación normal se realiza en el útero, en su cara anterior o posterior, en el día 21° del ciclo. Con menor frecuencia, el huevo se implanta en los ángulos o en el istmo uterino. Cuando la implantación se realiza en la trompa uterina, en el ovario, en el peritoneo vecino o en el canal cervical, se considera patológica (embarazo ectópico).

Antes de tomar contacto con la mucosa uterina, el blastocisto pierde la zona pelúcida, lo cual favorece su adhesividad al endometrio. La implantación intersticial del huevo se realiza en la capa compacta del endometrio, entre los cuerpos de las glándulas endometriales y en la vecindad de los plexos capilares en condiciones de adecuada aerobiosis y por acción de grupos enzimáticos (glicerofosfatasa alcalina y anhidrasa carbónica), proceso favorecido por la presencia de la progesterona ovárica más que por la acción de fermentos proteolíticos, lo que era admitido hasta hace relativamente poco tiempo.

Duración del embarazo. El embarazo dura en la mujer poco más de 280 días, es decir, unas 40 semanas, o 9 meses y 10 días como término medio, contando desde el primer día de la última menstruación normal. Se mencionan embarazos de 250 a 330 días; cuando dura más de 294 días, se lo considera prolongado. En muchas especies animales la duración de la gestación es un múltiplo de la duración de los ciclos sexuales.[2]

Modificaciones del útero. El útero crece enormemente durante el embarazo. El útero virgen tiene una cavidad de 2 a 5 ml de capacidad, y el útero de término, de 5.000 a 7.000 ml; el útero virgen pesa 100 g, y el útero de término y vacío, unos 900 g. La hipertrofia del útero abarca todas sus capas, y en especial la musculatura. Cada fibra muscular se hipertrofia y llega a medir 7 a 11 veces la longitud y 3 a 5 veces el espesor que tenía antes del embarazo. Además de la hipertrofia, se produce también aumento del número (hiperplasia) de fibras musculares. La hipertrofia se debe a la acción combinada de los estrógenos[3] y de la distensión uterina.

La mucosa uterina aumenta su espesor y su vascularización durante el embarazo; a los 15 días llega a 0,5 cm, y a 0,7 cm al cabo de 60 días. Las células de su estroma se transforman en grandes células epitelioides, llamadas células deciduales. Dado que la mucosa cae después del parto, se la denomina *decidua* o *caduca*.

Al penetrar el huevo en la mucosa se forma una cámara que lo contiene y que está rodeada por aquélla. La mucosa que reviste la cavidad uterina por fuera del huevo se llama *decidua parietal* (verdadera o *vera*). La que cubre a la cámara del huevo y la separa de la cavidad uterina se denomina *decidua refleja* (ovular o tectal). La que está entre la cámara del huevo y la pared uterina se llama *decidua basal* (serotina o interuteroplacentaria).

La decidua parietal es primero gruesa y vascular, pero luego —desde el cuarto mes del embarazo— comienza a disminuir de espesor a medida que la cavidad uterina se agranda; al término de la gestación alcanza un espesor de sólo 1 a 2 mm. La decidua refleja se adelgaza también y queda reducida a vestigios después de un mes y medio, y entre el 4° y 5° mes se fusiona con la decidua parietal. La decidua basal, en cambio, participa en la formación de la placenta.

Placentación. De acuerdo con las relaciones establecidas entre los tejidos maternos y fetales, se distinguen cinco tipos de placentación en las diversas especies. La placenta humana es del tipo hemocoriónico porque la sangre de la madre baña directamente los tejidos fetales (vellosidades coriónicas) sin la interposición de otros elementos (fetales o maternos) y sin la presencia de endotelio vascular (fig. 58-1).

---

[2] La duración media de la preñez, en días, es la siguiente: rata, 22; coneja, 29 a 30; perra, 59 a 63; cobaya, 60 a 66; gata, 63; oveja, 147 a 154; chimpancé, 236; mujer, 280 a 285; vaca, 285; yegua, 340; elefanta, 660.

[3] La acción estimulante de los estrógenos sobre el útero se comprueba también durante el celo en muchas especies, y por la inyección de estrógenos a las hembras castradas.

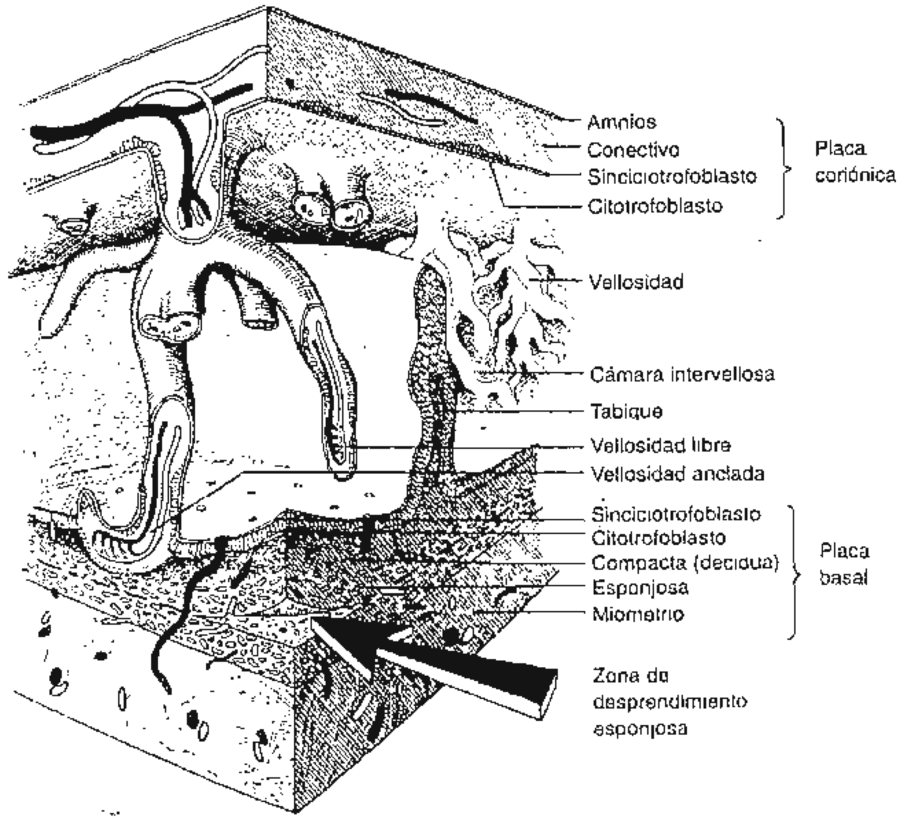


Fig. 58-1. Esquema correspondiente a una placenta madura. (Según Tuchmann-Duplessis, J.: Embryologie. Masson, Paris, 1971.)

De todos los tejidos que forman parte de la placenta de término, sólo el 10% pertenece por su origen a la madre; el resto de los elementos celulares proviene de las estructuras ovulares.

El proceso de conformación de la placenta (placentogénesis) es complejo y consta de dos períodos. El período prevelloso (desde la implantación hasta el 13er día) se divide en dos etapas; en la primera (hasta el 9º día), el trofoblasto primitivo forma una capa compacta alrededor del blastocisto recién implantado (etapa prelacunar). Dentro del trofoblasto se distinguen elementos celulares (citotrofoblasto) y elementos multinucleados (sinciciotrofoblasto). Del 9º al 13er día (etapa lacunar) surgen en el trofoblasto cavidades (lagunas) separadas por trabéculas de trofoblasto de aspecto irregular (troncos vellositarios). Las cavidades así constituidas se reúnen y dan origen a un espacio laberíntico (espacio intervelloso primitivo).

Elementos celulares dispersos ubicados entre el trofoblasto primitivo y el disco embrionario constituyen el mesodermo extraembrionario (o primitivo).

El período velloso se extiende desde el 13er día hasta el final del embarazo, y se caracteriza por el ordenamiento de los troncos vellositarios, que se disponen radialmente en todas las direcciones del huevo. El trofoblasto de los troncos prolifera rápidamente por medio de masas (brotes sinciciales) que dan lugar a las vellosidades coriónicas que constituyen las unidades funcionales de la placenta.

La zona del trofoblasto situada más profundamente en el endometrio, y que por tanto tiene mejor irrigación sanguínea, se desarrolla proporcionalmente más después de la 12ª semana de embarazo y constituye el corion frondoso, origen de la placenta. El resto del corion pierde por atrofia los troncos vellositarios y las vellosidades formadas primariamente, y constituye el corion leve o calvo, origen de la membrana coriónica, que forma con el amnios la membrana corioamniótica (u ovular).

Los troncos vellositarios están constituidos, primero, por sinciciotrofoblasto por fuera y citotrofoblasto en su eje. Luego son penetrados por el mesodermo primitivo, en el que se desarrollan los brotes vasculares que darán origen a la circulación fetal placentaria. A partir del día 21 la sangre fetal circula por los vasos fetales impulsada por el corazón fetal.

A medida que progresa el embarazo, se producen cambios en la conformación de las vellosidades coriónicas, que conducen en el embarazo de término a las vellosidades denominadas maduras. Estas contienen un eje conectivovascular con abundantes capilares fetales (denominados vellositarios), los que se anastomosan y constituyen una red muy extensa sobre los gruesos troncos vasculares (red paravascular). Esos capilares conducen la sangre fetal, que obtiene a este nivel los principios necesarios para la nutrición del nuevo ser. Este eje conectivovascular está rodeado por el trofoblasto vellositario, formado en el embarazo de término casi exclusivamente por sinciciotrofoblasto.

Como las vellosidades coriónicas nadan libremente en la sangre materna del espacio intervelloso, ambas circulaciones quedan separadas por la membrana de intercambio placentaria, constituida exclusivamente por tejidos fetales y que tiene un espesor medio de 2,5 µm.

El flujo sanguíneo materno por el espacio intervelloso es de 500-700 ml/min en el embarazo de término. El flujo sanguíneo por los capilares fetales varía, según los datos de diversos autores, entre 150 y 400 ml/minuto.

La membrana de intercambio placentaria tiene una extensión de 11 a 14 m^2; los capilares fetales ocupan un área de 24 m^2 y abarcan una extensión lineal de 50 km. La placenta de término contiene alrededor de 50 millones de vellosidades coriónicas.

Funciones de la placenta. La placenta es el más importante de los órganos que relacionan a la madre con el feto. Sus funciones son de dos tipos:

1) *Organo de intercambio.* Por intermedio de la placenta el feto obtiene de la sangre materna los elementos necesarios para su crecimiento y desarrollo normales, y elimina hacia la sangre de la madre sus catabólitos. En este sentido, es un órgano que suple las necesidades nutricionales y respiratorias del feto. Del mismo modo, por intermedio de la placenta el feto mantiene la constancia del medio interno (homeostasis).

2) *Organo endocrino.* La placenta segrega en la sangre de la madre y en la del feto hormonas proteicas y esteroideas diversas. Entre las proteínas han sido perfectamente identificadas las hormonas gonadotrófica coriónica y somatomamotrófica coriónica, también denominada hormona lactogénica placentaria, así como hormonas ACTH y TSH símiles, oxitocinasas e histaminasa. Entre las hormonas esteroideas, la placenta produce progesterona, estrona y estradiol, y participa junto con algunos órganos fetales en la producción de estriol. Por su doble secreción hormonal se comporta como la hipófisis y el ovario de la mujer adulta.

Líquido amniótico. Los mecanismos fisiológicos que dan origen al líquido amniótico están relacionados con un proceso de secreción y ultrafiltrado materno a través de la membrana de la placenta y el cordón umbilical, y de la piel, el tracto gastrointestinal, el árbol bronquial y los riñones fetales. Existen variaciones de acuerdo con la edad gestacional. Inicialmente, la mayor producción de líquido amniótico tendría lugar a través de las membranas amnióticas; luego, por ultrafiltrado de la piel fetal, y en la segunda mitad del embarazo obedecería a una mayor formación de orina y secreción pulmonar fetal.

La circulación del líquido amniótico es determinada por una rápida producción y absorción por la actividad fetal, que incluye su deglución y que puede alcanzar 500 ml por día. Por otra parte, estudios ecográficos sugieren que el ritmo de producción es de 12,2 ml/h a las 32 semanas y aumenta proporcionalmente hasta 28,2 ml/h al término. El árbol traqueobronquial puede absorber al término 200 ml/kg cada 24 horas. El volumen fetal de líquido amniótico en los estadios iniciales de la gestación en seres humanos excede el volumen del embrión. El crecimiento fetal supera al de la placenta a las 16 semanas y al volumen de líquido amniótico a las 20 semanas de gestación.

La composición del líquido amniótico es sumamente dinámica y varía de acuerdo con la edad gestacional. El agua y el sodio pasan a través de la piel fetal especialmente en la primera mitad de la gestación. La piel fetal luego es impermeable a los electrólitos.

En esta etapa de la gestación la concentración de electrólitos en el líquido amniótico es muy cercana a la del suero fetal, y puede suponerse que aquél forma parte del espacio extracelular del feto. El líquido amniótico presenta una concentración de sodio algo menor y una concentración de urea ligeramente mayor que el suero fetal. En la segunda mitad del embarazo la composición del líquido amniótico se modifica progresivamente hasta el final del embarazo. Estos cambios están determinados por la mayor estratificación y características de la piel fetal y por la maduración fetal, lo cual implica mayor filtración a nivel renal, con aumento de la concentración de urea y creatinina y caída de la osmolalidad y de la concentración de sodio. La concentración de este último electrólito es relativamente constante al final del embarazo y se sitúa en aproximadamente 120 mmol/l, lo que determina un volumen de líquido amniótico estable de 800 ml, con una deglución fetal de aproximadamente 8 ml/kg/h y una producción de orina fetal con una concentración de sodio de 70 mmol/l. Estos cambios permiten inferir, a través del estudio del líquido amniótico, aspectos relacionados con la maduración y el funcionamiento de los órganos fetales.

La concentración de bilirrubina y de proteínas en el líquido amniótico también varía. En el primer caso es relativamente baja; alcanza su pico entre las 17 y 22 semanas, y luego se observa una progresiva disminución, relacionada con la mayor capacidad del hígado fetal para su metabolización. La concentración fetal de proteínas disminuye a partir de la 28ª semana de gestación debido, entre otros factores, a un proceso de dilución. La albúmina constituye el 65% del contenido proteico total.

Intercambios fetomaternos

Se han demostrado varios mecanismos de transferencia entre la madre y el feto a través de la membrana placentaria.

1) *Difusión simple.* Es el tránsito de sustancias a través de una membrana semipermeable en ambas direcciones y que obedece únicamente a un gradiente químico o electroquímico (por ejemplo, diferencias de concentración a uno y otro lado), sin actividad metabólica que implique gasto de energía. Los gases (oxígeno y CO_2) y la mayor parte de los hidratos de carbono son transferidos desde la sangre materna a la fetal por este mecanismo.

2) *Difusión facilitada.* Se cumple, como la anterior, a partir de un gradiente de concentración, pero con una velocidad mucho mayor. Ello se debe a la existencia, en la membrana de intercambio placentaria, de moléculas de naturaleza desconocida, denominadas "transportadores", que cumplirían el transporte en corto espacio de tiempo y específicamente para determinados elementos. Como la difusión simple, tampoco utiliza energía. En la placenta humana y en la de animales diversos se ha descrito este mecanismo para el transporte de glucosa.

3) Transporte activo. Requiere gasto de energía porque se utiliza el metabolismo de la membrana para vencer un gradiente de concentración mayor (transporte contra gradiente de concentración). Se basa fundamentalmente en procesos enzimáticos que, como en el caso de la difusión facilitada, son específicos para el transporte de determinados elementos. Los aminoácidos y gran parte de las vitaminas (B_1, B_6, B_{12}) son transferidos hacia el feto por este mecanismo.

4) *Pinocitosis y fagocitosis.* Estos mecanismos esencialmente idénticos se diferencian porque mientras el de pinocitosis sólo permite el pasaje de agua y elementos disueltos, el de fagocitosis permite el pasaje de elementos figurados de la sangre (células). Desde el punto de vista del transporte, este mecanismo se comporta como "túnel intracelular del espacio intercelular"; la membrana de intercambio placentaria puede transferir elementos de alto peso molecular (inmunoglobulinas, proteínas diversas, hormonas proteicas), así como distintas células (glóbulos rojos, leucocitos).

5) *Otros mecanismos.* Las efracciones de la membrana de intercambio placentaria así como el pasaje de brotes siciciotrofoblásticos hacia la sangre de la madre han sido propuestos como mecanismos de transporte madre-feto. Su papel funcional aún es desconocido.

El intercambio de agua entre madre y feto es muy rápido (230 mol/h), lo que ha hecho pensar que se hace por difusión facilitada. La permeabilidad al sodio aumenta 70 veces desde el principio hasta el fin del embarazo, y la velocidad de intercambio fetomaterno excede en más de 100 veces a la necesaria para el crecimiento fetal. Los iones cloro y potasio también se recambian velozmente. El calcio tiene mayor concentración del lado fetal que del materno.

La glucosa, principal fuente de energía para el feto, pasa continuamente de la madre a éste por un proceso de difusión facilitada. Otros azúcares, como la fructosa, pueden ser *sintetizados* por la placenta y estar presentes en concentraciones mayores en la sangre fetal que en la materna.

Los aminoácidos se encuentran en concentraciones más elevadas en la sangre fetal que en la materna. Dado que algunos —llamados esenciales— no pueden ser sintetizados a nivel fetal, el proceso por el que atraviesan la membrana ha de ser el de transporte activo. Parte de la albúmina fetal, aunque pequeña, es de origen materno; las globulinas pasan a través de la placenta, pero las bases fisicoquímicas de su transporte no están aún establecidas. Las globulinas α y β atraviesan la placenta en mucho menor proporción.

Una parte de los lípidos se sintetiza en los tejidos fetales a partir de predecesores de menor tamaño molecular. Es discutida la capacidad de transporte de la placenta para el colesterol y los fosfolípidos. Los ácidos grasos no esterificados pueden atravesar la barrera placentaria en cantidades importantes.

Las vitaminas hidrosolubles, como las del complejo B y la C, atraviesan la placenta rápidamente por procesos de transporte activo; sus concentraciones en el feto pueden superar a las de la madre. La vitamina A liposoluble atraviesa la placenta con mayor lentitud; según algunos autores, pasa en forma de caroteno y es transformada en vitamina a nivel del hígado fetal.

Intercambio de gases respiratorios. El oxígeno pasa continuamente de la madre al feto durante todo el embarazo, y el anhídrido carbónico lo hace en sentido contrario. El intercambio ocurre por difusión simple de acuerdo con los respectivos gradientes de concentración o presión parcial en la sangre materna (espacio intervelloso) y fetal (capilares de las vellosidades coriónicas).

En la figura 58-2 se observan los valores de la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) en la sangre correspondientes a distintos sectores de la circulación materna y fetal, lo que facilita la comparación entre ambas.

Al llegar al espacio intervelloso, la sangre arterial materna (P_{O_2} = 95 mm Hg) cede oxígeno a la sangre fetal y su P_{O_2} desciende a 40 mm Hg, valor que se encuentra en las venas uterinas. La sangre materna pasa posteriormente por los pulmones, donde capta oxígeno, y su P_{O_2} recupera el nivel de 95 mm Hg.

Más complejos son los cambios de la P_{O_2} en la sangre fetal. La arteria pulmonar y la aorta del feto (unidas por el conducto arterioso) llevan la sangre arterial fetal (P_{O_2} promedio = 21 mm Hg), que abastecerá a los tejidos del oxígeno y los anabolitos necesarios para su vida. Los tejidos fetales consumen oxígeno, y la sangre que retorna de esos tejidos por las venas cavas (sangre venosa del feto) tiene una P_{O_2} muy baja (10 mm Hg). Sólo el 50% de la sangre que sale del corazón por la arteria pulmonar o la aorta irriga los tejidos fetales. La otra mitad de la sangre arterial del feto continúa por las arterias umbilicales hacia la placenta, donde cumple la función de captar oxígeno (y anabolitos) de la sangre materna situada en el espacio intervelloso. En la placenta la sangre fetal aumenta su P_{O_2} a 32 mm Hg y retorna luego al feto por la vena umbilical. La sangre de la vena umbilical es la de más alta P_{O_2} en el sistema circulatorio fetal. Se mezcla con un volumen aproximadamente igual de sangre venosa fetal, que retorna de los tejidos con una P_{O_2} muy baja (P_{O_2} = 10 mm Hg). De esta mezcla resulta la llamada "sangre arterial" del feto, con una P_{O_2} de aproximadamente 18 mm Hg y que es la que irrigará los tejidos fetales (véase cap. 29).

En realidad, y como consecuencia del complejo sistema de mezclas de sangre que se producen en el feto, la sangre arterial que sale por la aorta ascendente para irrigar las coronarias, la cabeza y los miembros superiores tiene una P_{O_2} ligeramente más alta que la sangre arterial que fluye por la aorta descendente (después de haber recibido la sangre de la arteria pulmonar, por el conducto arterioso) e irriga al resto del organismo fetal y que se dirige además por las arterias umbilicales a la placenta. Para simplificar, en la figura 58-2 se ha desechado esta pequeña diferencia de P_{O_2} y se supuso que toda la sangre arterial del feto tiene la misma P_{O_2} (P_{O_2} = 21 mm Hg).

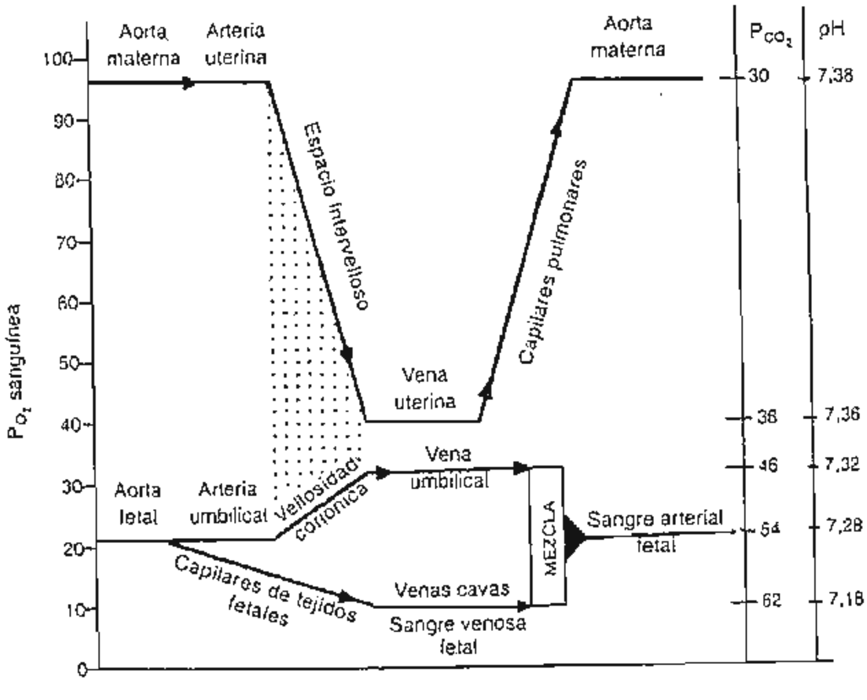


Fig. 58-2. Valores de la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) en distintos territorios de la sangre materna y fetal. *Izquierda*, escala lineal de P_{O_2}. *Derecha*, valores de la P_{CO_2} y del pH correspondientes a la sangre en cada uno de los territorios considerados.

En el sistema circulatorio fetal, y de acuerdo con la P_{O_2}, pueden considerarse tres tipos de sangre:

1) Sangre de la vena umbilical, de alta P_{O_2} (32 mm Hg). Llega al feto desde la placenta.

2) Sangre arterial fetal, con P_{O_2} intermedia (21 mm Hg). Sale del corazón por las arterias e irriga los tejidos fetales. La mitad de la sangre arterial va por las arterias umbilicales a la placenta.

3) Sangre venosa fetal, con P_{O_2} baja (10 mm Hg). Retorna de los tejidos fetales hacia el corazón.

Tanto en el circuito materno como en el fetal, las variaciones de la P_{CO_2} de la sangre de los distintos sectores circulatorios ocurren en sentido opuesto a las de la P_{O_2}. A la derecha de la figura 58-2 se indican los valores de P_{CO_2} y de pH de la sangre correspondientes a cada uno de estos sectores de la circulación materna y fetal.

Disminución de los intercambios fetomaternos. Puede producirse crónicamente durante el embarazo, en general a consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo materno por el espacio intervelloso placentario determinada por esclerosis o constricción de los vasos uterinos. Esto sucede en la toxemia gravídica, en la hipertensión arterial crónica, etc. La disminución crónica de los intercambios fetomaternos interfiere mucho en el aumento normal de peso del feto y poco en su talla. Constituye el cuadro clínico de "sufrimiento fetal crónico".

Durante el parto, las contracciones uterinas (sobre todo si son anormalmente intensas, duraderas y frecuentes) comprimen los vasos maternos que irrigan la placenta y reducen en forma aguda el aporte de sangre materna al espacio intervelloso, y, por lo tanto, los intercambios fetomaternos. La disminución del aporte de oxígeno puede determinar un cuadro de hipoxia fetal con la consiguiente desviación del metabolismo de los glúcidos hacia la anaerobiosis, aumento de la producción de ácido láctico y acidosis metabólica. La retención de CO_2 en el feto provoca hipercapnia y acidosis "respiratoria", que combinada con la metabólica contribuye al descenso del pH de la sangre fetal. Este síndrome se denomina "sufrimiento fetal agudo intraparto".

Estas perturbaciones de la homeostasis fetal pueden diagnosticarse directamente midiendo el pH, la P_{CO_2}, la P_{O_2} y la saturación de la hemoglobina en micromuestras de sangre fetal tomadas del cuero cabelludo mediante la técnica de Saling.

Las alteraciones agudas intraparto de la composición sanguínea determinan reacciones defensivas del feto; predomina el aumento del tono simpático, que ocasiona ajustes cardiovasculares como taquicardia, vasoconstricción y disminución del flujo por las áreas menos importantes para la supervivencia inmediata del feto (piel, músculos, pulmones, área esplácnica, etc.), mientras que aumenta el flujo por los territorios más importantes (coronarias, vasos cerebrales, vasos umbilicales). Estos ajustes circulatorios tienden a proteger los órganos más importantes del feto y a prolongar su supervivencia bajo circunstancias adversas (Caldeyro-Barcia y col., 1966).

En caso de "sufrimiento fetal agudo intraparto", cada contracción uterina somete periódicamente al feto a una agravación de la hipoxia, lo que causa disminución transitoria de la frecuencia cardíaca fetal. Esto se produce 40 segundos después de cada contracción uterina, y es un signo característico para el diagnóstico de sufrimiento fetal intraparto (Caldeyro-Barcia, Gulin y col., 1968).

Modificaciones fisiológicas durante la gestación

El embarazo produce cambios importantes en todas las funciones del organismo materno, que debe formar y nutrir al feto que se desarrolla en el útero.

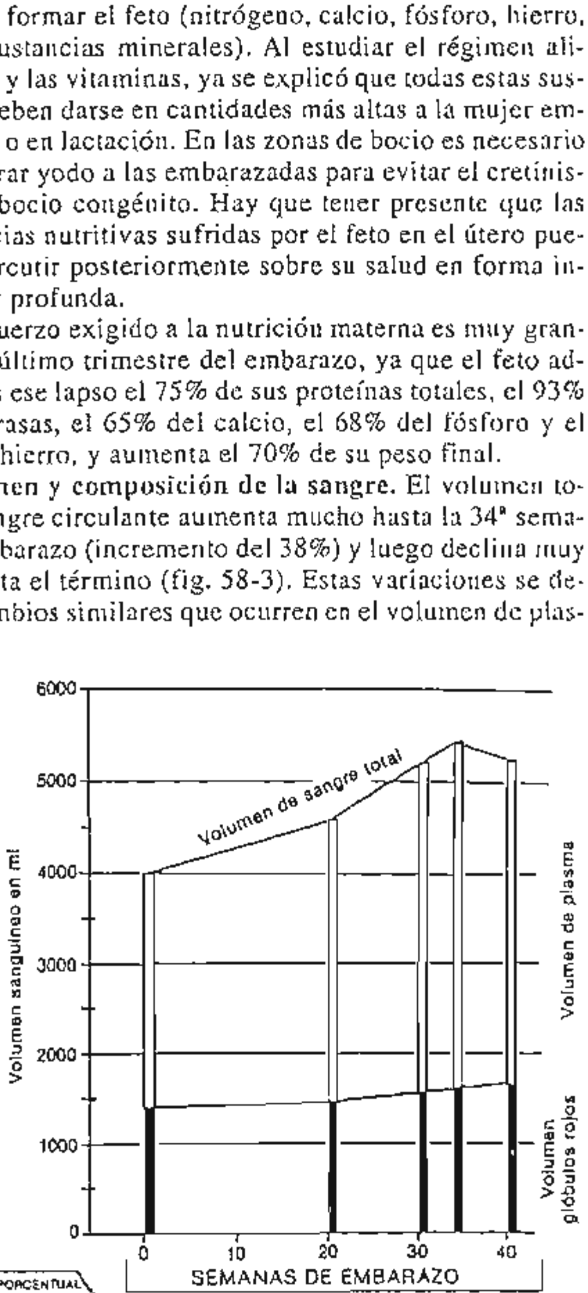
El útero, las trompas y la vagina experimentan modificaciones de tipo hipertrófico, a lo cual contribuyen las hormonas estrogénicas y la progesterona. También se desarrollan la glándula mamaria y el pezón.

Se observa inhibición de la ovulación y de la menstruación, persistencia del cuerpo amarillo y desarrollo de la glándula mamaria y de la función de la placenta.

El metabolismo de la embarazada se caracteriza por aumento del anabolismo, ya que se retienen muchas sustancias para formar el feto (nitrógeno, calcio, fósforo, hierro, agua y sustancias minerales). Al estudiar el régimen alimentario y las vitaminas, ya se explicó que todas estas sustancias deben darse en cantidades más altas a la mujer embarazada o en lactación. En las zonas de bocio es necesario administrar yodo a las embarazadas para evitar el cretinismo y el bocio congénito. Hay que tener presente que las deficiencias nutritivas sufridas por el feto en el útero pueden repercutir posteriormente sobre su salud en forma indeleble y profunda.

El esfuerzo exigido a la nutrición materna es muy grande en el último trimestre del embarazo, ya que el feto adquiere en ese lapso el 75% de sus proteínas totales, el 93% de sus grasas, el 65% del calcio, el 68% del fósforo y el 80% del hierro, y aumenta el 70% de su peso final.

Volumen y composición de la sangre. El volumen total de sangre circulante aumenta mucho hasta la 34ª semana de embarazo (incremento del 38%) y luego declina muy poco hasta el término (fig. 58-3). Estas variaciones se deben a cambios similares que ocurren en el volumen de plas-



RELACION PORCENTUAL					
VOLUMEN GLOBULOS ROJOS / VOLUMEN SANGRE TOTAL	35%	31%	30%	29%	31%
HEMATOCRITO EN SANGRE VENOSA	40%	36%	34%	33%	36%
HEMOGLOBINA g/100 ml Sangre venosa	14	13		12	13

Fig. 58-3. Variaciones de la volemia y de sus componentes en la mujer grávida. (De acuerdo con las cifras de Hytten, F. E. y Leitch, I., 1971.)

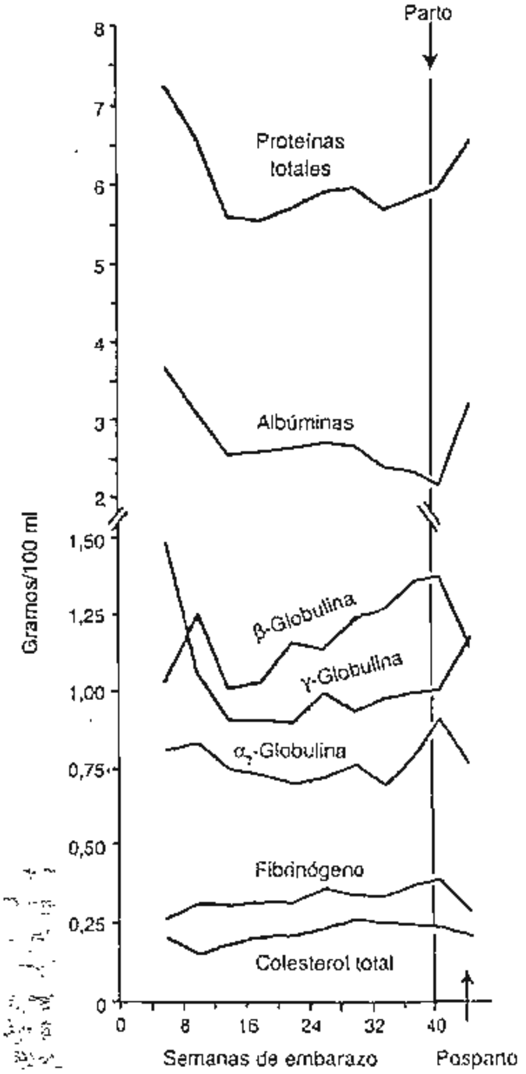


Fig. 58-4. Variación de las proteínas y del colesterol en el plasma de la mujer grávida. (Tomada de Alvarez, R. R.; Afonso, J. F. y Sherrard, D. J. Am. J. Obst. Gynec. 82:1096, 1961.)

ma sanguíneo (y de líquido extracelular). El volumen total de glóbulos rojos aumenta progresivamente hasta el término del embarazo, en que alcanza un incremento del 18%. Este aumento es relativamente menor que el del volumen plasmático. En consecuencia, el hematócrito disminuye durante la gravidez; alcanza su valor más bajo en la 34ª semana y luego asciende ligeramente (fig. 58-3). Variaciones similares tienen lugar en el número de eritrocitos, en la concentración de la hemoglobina en la sangre y en la viscosidad sanguínea. La caída del hematócrito y de la concentración de la hemoglobina han recibido el nombre de "hemodilución de la gravidez".

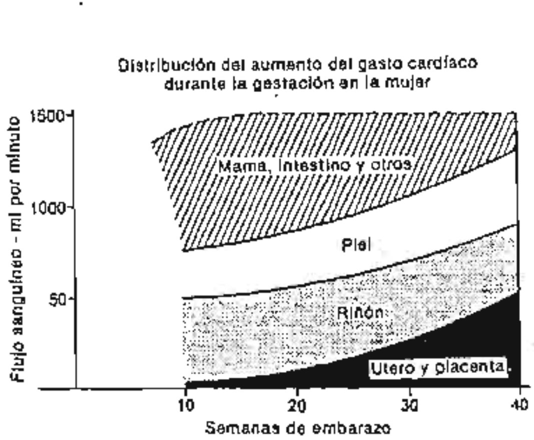


Fig. 58-5. Aumentos del flujo circulatorio en la mujer grávida. (Adaptada de Hytten, F. E. y Leitch, I., 1971.)

El número de leucocitos se eleva de 7.000 en la mujer no grávida hasta 10.500 por mm^3 al final del embarazo; los neutrófilos polimorfonucleares son los que más aumentan. Se registra también un acentuado incremento del número de plaquetas.

La concentración de proteínas en el plasma disminuye en la gravidez, sobre todo por la caída de la concentración de albúmina (fig. 58-4). Este descenso es muy acentuado en las primeras 16 semanas, y precede al aumento del volumen plasmático; en consecuencia, no puede ser explicado únicamente por "dilución" del plasma. Hay además un leve incremento de las globulinas y del fibrinógeno a lo largo del embarazo. La actividad fibrinolítica del plasma disminuye notablemente en la gravidez.

La velocidad de sedimentación de los eritrocitos se eleva en forma acentuada, quizá por el aumento del fibrinógeno y de las globulinas.

Durante el embarazo se eleva mucho la concentración de lípidos totales, de colesterol (fig. 58-4), de fosfolípidos y de grasas neutras. Interesa recordar que el colesterol es quizás el principal precursor de las hormonas esteroideas, cuya producción está muy aumentada en el embarazo.

Sistema circulatorio. El tamaño del corazón aumenta de 671 ml en la 14ª semana a 746 ml en la 36ª semana. El volumen minuto cardíaco se incrementa rápidamente (fig. 58-5), y en la 10ª semana de la gestación es 1.500 ml mayor que en la mujer no grávida. Este aumento se mantiene hasta el parto. La frecuencia cardíaca se eleva de 70 a 85 lat/min, y la descarga sistólica, de 84 a 94 ml.

El aumento del volumen minuto cardíaco se traduce en un incremento de la perfusión de los siguientes órganos (fig. 58-5): 1) el útero y la placenta, en los que la circulación va aumentando en forma progresiva hasta el final del embarazo para abastecer las necesidades cada vez mayores del feto; 2) el riñón, cuya irrigación asciende en aproximadamente 500 ml con el objeto de permitir el aumento de la eliminación urinaria; 3) la piel, en la que el incremento de la circulación sirve para una mayor eliminación de calor; 4) la glándula mamaria, el intestino y otras áreas del organismo reciben el restante aumento del gasto cardíaco.

La presión arterial es menor en el primero y el segundo trimestre de la gravidez que fuera de ella; ese descenso es mayor para la presión diastólica que para la sistólica. Sin embargo, en el tercer trimestre la presión arterial asciende hasta recuperar los niveles de la mujer no grávida. El aumento del volumen minuto cardíaco no acompañado de elevación de la presión arterial indica disminución de la resistencia periférica durante el embarazo, en parte por la apertura del gran lecho vascular uteroplacentario.

La presión venosa no varía en la mitad superior del cuerpo durante la gestación, pero se eleva progresivamente en los miembros inferiores a causa de la compresión ejercida por el útero grávido sobre la vena cava inferior y las venas ilíacas. Por la misma razón se prolonga el tiempo circulatorio venoso medido desde el pie hasta la ingle. El aumento de la presión venosa facilita la producción de várices en los miembros inferiores y en la vulva, así como la aparición de hemorroides, aunque el factor principal que las determina es el aumento de la distensibilidad de las paredes venosas que se produce en el embarazo, particularmente en las mujeres varicosas. La hipertensión venosa en los miembros inferiores contribuye a la producción de edema, que se observa en el 30% de las embarazadas consideradas normales.

La compresión ejercida por el útero grávido sobre la vena cava inferior se exagera cuando la mujer está en posición supina (acostada de espaldas). Disminuyen el retorno venoso al corazón, el volumen minuto cardíaco y la presión arterial, lo cual constituye el cuadro denominado "síndrome supino hipotensivo", que se observa en el 10% de las embarazadas.

El útero grávido también comprime los uréteres contra el estrecho superior de la pelvis y provoca aumento de la presión de la orina en los dos tercios superiores del uréter, efecto que se acentúa con el progreso del embarazo. Esta hipertensión puede contribuir a la dilatación ureteral característica de la gravidez.

Durante el último trimestre, el útero grávido comprime a la aorta contra la columna vertebral y puede estrechar su calibre si la presión intraaórtica es baja. En consecuencia, la presión arterial en los miembros inferiores y la pelvis es menor que en la mitad superior del cuerpo.

La compresión de la vena cava inferior, el uréter y la aorta es máxima en posición supina, la que por tanto no es conveniente para la fisiología normal de la madre y del feto. Estos efectos se corrigen cuando la mujer cambia de posición, por ejemplo, cuando adopta el decúbito lateral, que es mucho más conveniente para la salud maternofetal.

Sistema respiratorio. La ventilación pulmonar (8 l/min en la 10ª semana) aumenta considerablemente durante el embarazo hasta alcanzar 11 l/min en la 40ª semana. Este incremento se debe al ascenso del volumen de aire corriente (500 ml en la 10ª semana y 700 ml en la 40ª semana), ya que la frecuencia respiratoria no se modifica durante el embarazo.

El consumo total de oxígeno del organismo de la mujer grávida aumenta progresivamente (fig. 58-6). Al final del embarazo es 32 ml/min mayor que en la mujer no embarazada, lo que representa una elevación del 16%. El aumento del consumo de oxígeno se debe fundamentalmente al metabolismo del feto, pero también al de la placenta, el miometrio y la glándula mamaria, órganos que se desarrollan mucho durante el embarazo.

El aumento del trabajo de los músculos encargados de la ventilación pulmonar y del trabajo cardíaco también contribuye a elevar el consumo de oxígeno (fig. 58-6). El cociente respiratorio no varía durante el embarazo, por lo que la producción de CO_2 aumenta también alrededor de un 16% hacia la 40ª semana.

El incremento de la ventilación pulmonar (40%) es relativamente mayor que el aumento del consumo de O_2 (32%) y la producción de CO_2 (16%). Esta hiperventilación pulmonar provoca un descenso de la P_{CO_2} del aire alveolar y de la sangre arterial, que se reduce a 30 mm Hg en el segundo trimestre de la gravidez y permanece en este nivel hasta el término (en la mujer no grávida, la P_{CO_2} de la sangre arterial es de 37 mm Hg). La hiperventilación pulmonar y la resultante caída de la Pa_{CO_2} se atribuyen a un efecto de la progesterona, cuya concentración en la sangre aumenta mucho durante el embarazo (véase fig. 58-7). Efectos similares en la P_{CO_2} se han obtenido inyectando progesterona a voluntarios de sexo masculino. El descenso de la Pa_{CO_2} materna podría ser útil para facilitar la eliminación a través de la placenta del CO_2 producido por el metabolismo fetal.

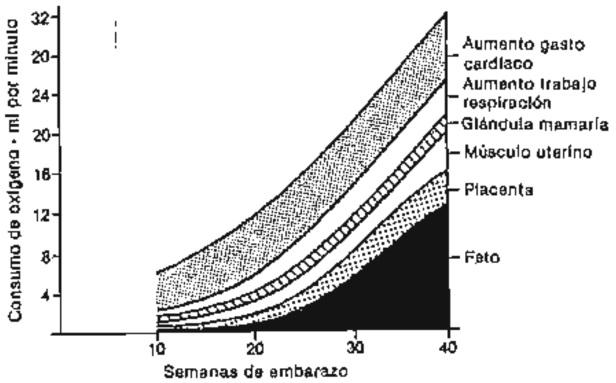


Fig. 58-6. Aumentos del consumo de oxígeno en distintos sistemas maternofetales durante la gravidez. (Adaptada de Hytten, F. E. y Leitch, I., 1971.)

La caída de la P_{CO_2} tiende a aumentar el pH de la sangre materna (alcalosis respiratoria). Este efecto es equilibrado por una disminución de 4 mEq por litro de las bases totales de la sangre arterial, por lo cual su pH durante la gravidez no es significativamente diferente del que existe en la sangre de la mujer no grávida (pH = 7,38).

Riñón. El flujo plasmático renal y la fracción de filtración glomerular se mantienen durante toda la gravidez por encima de los valores de la mujer no grávida.

Se encuentra glucosuria en el 30% de las embarazadas normales. La excreción urinaria de aminoácidos aumenta durante la gravidez. Ambos hechos parecen ser consecuencia del incremento de la filtración glomerular.

La excreción de sodio por el riñón es menor en decúbito dorsal que en decúbito lateral, lo que puede explicarse por la compresión que el útero grávido (último trimestre) ejerce sobre los uréteres y las venas renales en posición decúbito dorsal.

Aparato digestivo. La secreción gástrica disminuye durante la gravidez, tanto en la producción de ácido como en la de pepsina, y también se reducen el tono y la motilidad del estómago. Las funciones del intestino delgado no parecen alteradas y la absorción intestinal está aumentada.

Endocrinología gravídica

Durante el embarazo se observan modificaciones muy importantes en la producción de hormonas en la mujer. Aparece un nuevo órgano endocrino, la placenta, que segrega dos hormonas (gonadotrofina coriónica y somatomamotrofina coriónica), y que además produce enormes cantidades de estrógenos y progesterona, las cuales son también elaboradas en pequeñas cantidades por el ovario. La actividad cíclica del ovario y de la hipófisis cesa, y se producen modificaciones de menor cuantía en otras glándulas endocrinas de la madre. La participación del sistema endocrino fetal contribuye a volver aún más compleja la endocrinología gravídica.

Progesterona. Durante las primeras dos a tres semanas de embarazo el cuerpo lúteo es la única fuente de progesterona: produce aproximadamente 20 mg diarios, secreción que mantiene durante toda la gravidez. En la 4ª semana, el sinciciotrofoblasto comienza a segregar progesterona en cantidades progresivamente mayores; en el último trimestre, la placenta elabora 200 a 400 mg de progesterona cada 24 horas, es decir, 10 a 20 veces más que el cuerpo lúteo gravídico.

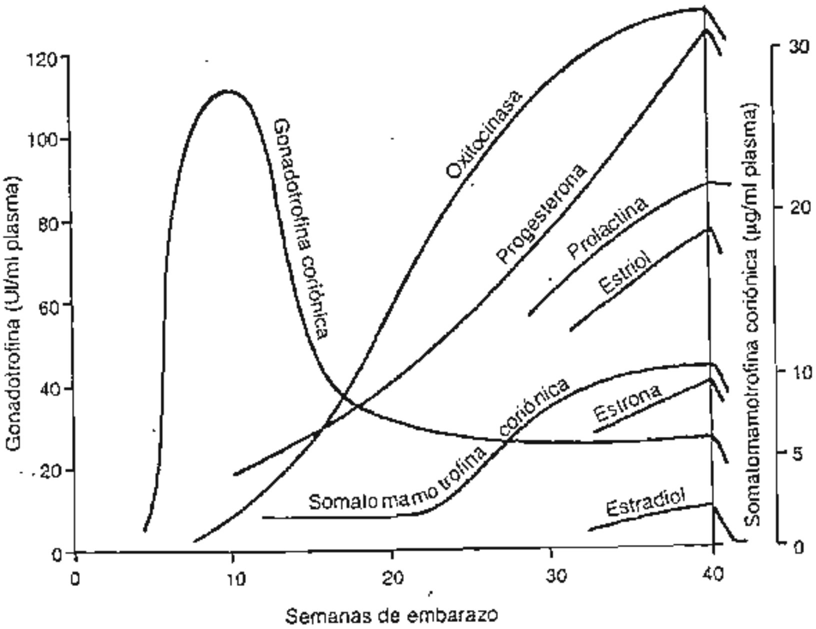


Fig. 58-7. Concentración en el plasma de la mujer de las hormonas producidas por la placenta y el feto.

El 25% de la progesterona producida por la placenta se dirige por la vena umbilical al feto, donde es metabolizada en parte y también eliminada como tal con la orina fetal en el líquido amniótico; se ignoran las funciones que cumple esta progesterona en la fisiología del feto.

El 75% de la progesterona producida por la placenta se dirige por la vena uterina a la circulación materna, donde la concentración es de 4 μg/dl de plasma en la 8ª semana de embarazo, y aumenta progresivamente hasta alcanzar 16 μg/dl al término de la gestación (fig. 58-7). La concentración de progesterona en la sangre materna cae solamente después que se ha completado el parto, ha nacido el niño y la placenta ha sido expulsada.

En el hígado materno la progesterona es reducida a pregnandiol, que se elimina con la orina materna. La cantidad de pregnandiol excretado en las 24 horas representa sólo una fracción (10 a 30%) de la progesterona segregada por la placenta en el mismo lapso. La eliminación urinaria de pregnandiol aumenta desde el principio del embarazo hasta la 34ª semana y luego se estabiliza (fig. 58-8). Cae rápidamente después del parto, al igual que todas las hormonas producidas por la placenta.

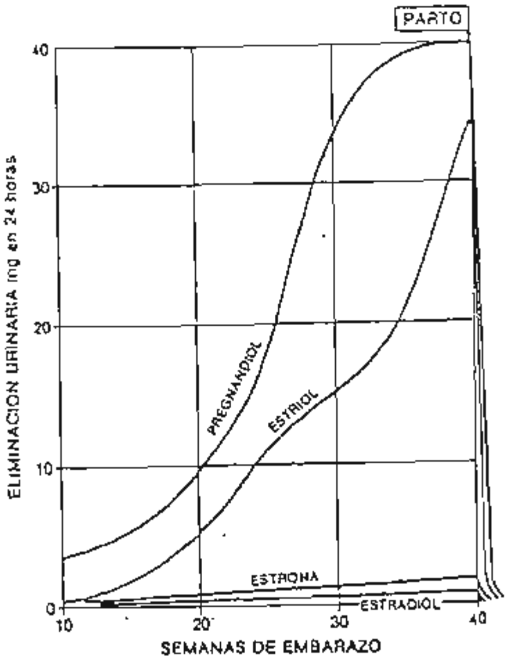


Fig. 58-8. Eliminación urinaria de las hormonas esteroideas producidas por la placenta y el feto.

Estrógenos. De los 18 estrógenos hallados en la orina de la mujer grávida, solamente tres (estrona, 17β-estradiol y estriol) se encuentran en cantidades apreciables, y serán estudiados en este capítulo. Al comienzo de la gestación, los estrógenos provienen exclusivamente del ovario. A la 4ª semana, sin embargo, la placenta comienza a elaborar cantidades progresivamente crecientes de estrógenos, y es así como en el segundo y tercer trimestre la producción ovárica es relativamente muy pequeña en relación con la placentaria; en esta etapa, la ovariectomía bilateral no interfiere en el desarrollo normal del embarazo.

Para producir estriol la placenta requiere la colaboración del feto (unidad fetoplacentaria), cuyo hígado o corteza suprarrenal efectúa la 16-hidroxilación imprescindible para la biosíntesis del estriol. La placenta no puede realizar esa 16-hidroxilación. Por este motivo, la muerte fetal intrauterina provoca una acentuada caída en la elaboración de estriol en la mujer grávida; por el contrario, la producción de progesterona (calculada a partir de la eliminación de pregnandiol urinario), así como la de estrona y estradiol, permanece sin modificaciones después de la muerte fetal, porque la placenta no necesita de la colaboración del feto para la síntesis de esas hormonas.

En el tejido placentario, la estrona y el estradiol comprenden aproximadamente la mitad del total de estrógenos contenidos en ese órgano, en tanto que el estriol constituye la mitad restante. En la sangre de la mujer grávida al término del embarazo la mayor concentración es la del estriol (20 μg/dl de plasma en la 40ª semana); le sigue la de estrona, que es de alrededor de la mitad, y finalmente la de estradiol, en cantidades 10 o 20 veces menores (fig. 58-7).

La figura 58-8 muestra la eliminación urinaria de estrógenos durante el embarazo. La cantidad de estriol eliminado es muchísimo mayor que la de estrona y estradiol. En los organismos materno y fetal existe una proporción importante de estrona y de estradiol, que se transforman en estriol antes de ser eliminados con la orina materna.

El aumento de la eliminación de estriol que se produce desde la 32ª semana en adelante (fig. 58-8) ha sido atribuido a la participación del feto en su síntesis. Este aumento contrasta con la estabilización que en el mismo período presenta la eliminación de pregnandiol urinario (catabolito de la progesterona, de origen puramente placentario). Tanto los estrógenos como el pregnandiol se eliminan también con las heces maternas.

Efectos de los estrógenos y la progesterona durante la gravidez. Los estrógenos y la progesterona actúan en general sobre los mismos efectores y sus acciones están interrelacionadas. Los efectos son iniciados habitualmente por los estrógenos, pero para completarse requieren, además, la acción de la progesterona.

Durante la gestación se producen diariamente cantidades muy grandes de estrógenos y de progesterona, muchísimo mayores que en la mujer no grávida. Se supone que desempeñan funciones importantes, pero aún son incompletamente conocidas. Se describirán a continuación las que han sido mejor estudiadas.

Acciones sobre el feto. El feto recibe una elevada cantidad de estrógenos y de progesterona por la vena umbilical. Estas hormonas son sulfoconjugadas y en gran parte devueltas a la madre. Se ignora cuáles son los efectos que puedan tener sobre las funciones y el desarrollo del feto. Cuando éste es de sexo femenino, promueven el desarrollo de la mama, del útero y de la mucosa vaginal, que luego involucionan durante los primeros días consecutivos al nacimiento.

Glándula mamaria. En diversas especies animales los estrógenos promueven el desarrollo de las mamilas y de los conductos galactóforos; la adición de progesterona estimula el desarrollo de los ácinos secretores. En el mono *Macaca rhesus* los estrógenos son capaces por sí mismos de estimular el desarrollo completo de la glándula mamaria. En la mujer durante la gestación la mama se desarrolla mucho y aumenta acentuadamente su vascularización (fig. 58-5) y metabolismo (fig. 58-6), preparándose para la función de lactación que se instalará después del nacimiento. La prolactina también desempeña un papel importante en la promoción del desarrollo mamario.

Tracto genital. Los estrógenos y la progesterona promueven el desarrollo de la trompa, el útero, la vagina y las glándulas accesorias durante la gestación. Además, el crecimiento uterino está muy estimulado por la distensión resultante del desarrollo del huevo. En la mujer, el peso del miometrio aumenta nueve veces durante el embarazo (fig. 58-9). El consumo de oxígeno del miometrio aumenta mucho en la gravidez (fig. 58-6).

El endometrio (y luego la decidua) necesita de los estrógenos y la progesterona para mantener el alto grado de desarrollo alcanzado durante la fase secretora del ciclo menstrual (en la cual se inició la gestación) y también para poder cumplir con las funciones que permiten la implantación, la nidación y el desarrollo del huevo, y, finalmente, el desencadenamiento del parto.

La vascularización uterina aumenta en gran medida durante la gestación (fig. 58-5), particularmente en la zona de implantación de la placenta, área en la cual las arterias espirales aumentan 100 veces de diámetro.

Efectos sobre la contractilidad del miometrio. Durante la gravidez, aparte del aumento de su masa, el miometrio experimenta un incremento de la concentración de proteínas (actomiosinas) y demás elementos químicos necesarios para su función contráctil (fig. 58-9). También se eleva el potencial de membrana, que se acerca al nivel crítico (–50 mV). Estos efectos se deben a la acción combinada de estrógenos y progesterona.

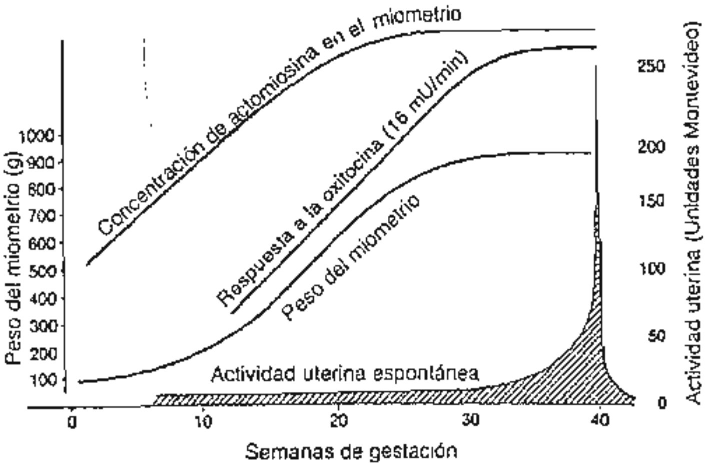


Fig. 58-9. Evolución, durante el embarazo y el parto, de algunas características anatómicas, bioquímicas y funcionales del miometrio. (Caldeyro-Barcia, R. y Sereno, J. A.: Oxytocyn, págs. 177-202.)

En la mujer se ha explorado periódicamente durante la gestación la capacidad contráctil del miometrio mediante la inyección intravenosa continua de oxitocina en dosis fisiológicas (8 mU/min, administrada durante 60 minutos). El útero humano grávido responde con contracciones rítmicas, de características parecidas a las del parto normal espontáneo (véase más adelante). La magnitud de la respuesta se mide por la intensidad y la frecuencia de las contracciones obtenidas con determinada dosis de oxitocina. La respuesta uterina a la oxitocina aumenta progresivamente desde el comienzo del embarazo hasta la 34ª semana, y luego varía muy poco hasta el término de la gestación (fig. 58-9).

El desarrollo de la función contráctil del miometrio durante la gravidez, explorada en la forma anteriormente explicada, sigue una evolución similar a la de su crecimiento anatómico y bioquímico (fig. 58-9). Todas estas variables parecen depender de la acción combinada de estrógenos y progesterona (figs. 58-7 y 58-8).

Tejido conectivo. Los estrógenos alteran la polimerización de los mucopolisacáridos ácidos y, en consecuencia, modifican las propiedades de la sustancia cementante situada entre las fibras colágenas. Ello explica por qué la distensibilidad del cuello uterino (que es muy rico en colágeno) aumenta durante la gravidez y sobre todo cuando el parto va a comenzar espontáneamente. Altas dosis de 17β-estradiol reblandecen el cuello del útero grávido. Esta acción de los estrógenos sobre el tejido conectivo explicaría también la mayor movilidad de las articulaciones pélvicas y de la sínfisis pubiana, así como el aumento de la distensibilidad de las venas y de los uréteres que se produce durante el embarazo.

El efecto de los estrógenos sobre los mucopolisacáridos puede explicar la retención de agua que ocurre en la piel sexual de las monas en los períodos de estro, así como en la cara y las manos de la mujer durante la gravidez y en las etapas progestacionales del ciclo menstrual.

Otros músculos lisos. La disminución del tono muscular puede contribuir a la dilatación de los uréteres y a la disminución de la motilidad gástrica y colónica.

Sistema hipotalamohipofisario. Se ha sugerido que la progesterona podría inhibir la secreción de oxitocina. La progesterona eleva la temperatura basal, que se mantiene alta durante la primera mitad del embarazo. Los estrógenos se oponen a este efecto, y su predominio al término de la gravidez determina el descenso de la temperatura basal a sus niveles originales.

Centro respiratorio. La progesterona estimula el centro respiratorio y causa hiperventilación pulmonar con la consecuente hipocapnia característica de la gravidez.

Gonadotrofina coriónica (hCG). Es una hormona glicoproteica producida por el trofoblasto. Está constituida por dos subunidades, llamadas alfa (α) y beta (β). Las subunidades aisladas carecen de actividad biológica, pero si se las recombina se recupera el 60% de la actividad original. La subunidad α de una hormona glicoproteica puede ser combinada con la subunidad β de otra hormona glicoproteica, y la actividad biológica de la molécula así obtenida es similar a la de la hormona de la cual proviene la subunidad β.

Si se ha producido el embarazo, la hCG puede detectarse en la sangre y en la orina 10 días después de la ovulación. Este es el fundamento de los métodos actualmente empleados para el diagnóstico precoz del embarazo (véase cap. 53). La concentración de hCG en la sangre aumenta rápidamente y alcanza el máximo en la 10ª semana (100 UI/ml de plasma) (fig. 58-7). Luego decae, para estabilizarse entre la 16ª y 20ª semana en niveles de alrededor de 20 UI/ml de plasma, que se mantienen hasta el parto.

Las acciones de la hCG son similares, aunque no idénticas, a las de la hormona luteinizante humana (LH). La función más conocida de la gonadotrofina coriónica es la de mantener el cuerpo lúteo gravídico, que segrega cantidades crecientes de progesterona y estrógenos. Estas hormonas mantienen el endometrio, que se transforma en decidua. Evitan la regresión del cuerpo lúteo y la consiguiente involución del endometrio seguida de menstruación (y por supuesto de aborto).

Somatomamotrofina coriónica (hCS). También se la llama *lactógeno placentario* (hPL). Es una hormona proteica producida por el trofoblasto. Se trata de un polipéptido de 191 aminoácidos en cadena única. Su estructura, inmunología y efectos biológicos tienen mucho en común con la somatotrofina hipofisaria. Ejerce efectos promotores del crecimiento en todas las especies estudiadas, mientras que el efecto mamotrófico se demuestra en animales, pero no está presente en la mujer.

Su concentración en el plasma aumenta durante el embarazo y se estabiliza en el último trimestre en valores medios vecinos a 10 μg/ml de plasma (fig. 58-7). Los niveles de hCS en plasma caen rápidamente después del parto. El descenso de la concentración plasmática de hCS durante la gestación puede indicar insuficiencia placentaria, con el sufrimiento fetal correspondiente y riesgo de muerte. Se la encuentra asimismo baja en gestaciones con retardo del crecimiento fetal.

Grumbach, Kaplan y Vinik consideran a la hCS una "hormona de crecimiento" fetal que tiene un efecto permanente sobre el metabolismo materno y asegura el pasaje constante hacia el feto de diversos principios nutritivos, de los cuales la glucosa es el principal. Como ejemplo, durante el ayuno materno aumenta la secreción de hCS, que determina en la madre aumento de la lipólisis y formación de ácidos grasos libres, que pasan al feto; formación de cuerpos cetónicos, que también pasan al feto, y disminución de la utilización de la glucosa por los tejidos maternos, lo que permite disponer de más glucosa para el feto. Así, la madre moviliza sus propios tejidos para asegurarle al feto principios nutritivos.

Oxitocinasa. Es una enzima producida por el sinciciotrofoblasto. No pasa a la sangre fetal, pero sí a la materna, donde su potencia aumenta desde el comienzo del embarazo hasta su fin, y sólo cae después del parto. Es una aminopeptidasa que inactiva a la oxitocina destruyendo la unión peptídica entre la cistina y la tirosina.

Hormonas de la anterohipófisis. El lóbulo anterior de la hipófisis aumenta de tamaño durante el embarazo; aparecen las llamadas células de la gravidez, y hay hipertrofia e incremento de las granulaciones de las células mucoides. Aumenta el número de células basófilas y acidófilas y disminuye el contenido de gonadotrofinas (FSH y LH). En una época se pensaba que la secreción de gonadotrofinas hipofisarias disminuye durante el embarazo por la acción inhibitoria que ejercen sobre ella las altas dosis de estrógenos circulantes. Sin embargo, empleando métodos muy específicos, se demostró que la concentración sanguínea de FSH se encuentra estabilizada durante toda la gestación al nivel superior de los límites normales para la mujer no grávida.

La concentración de prolactina en la sangre materna aumenta con la gestación y llega a 20 μg/dl de plasma hacia el término del embarazo. Es segregada por la adenohipófisis materna. Contribuye al desarrollo de la mama durante la gestación. En el líquido amniótico la prolactina alcanza concentraciones muy elevadas (250 μg/dl) en el primer trimestre y disminuye a la mitad al término de la gestación.

Se supone que la secreción de ACTH se encuentra aumentada en la gravidez, lo que explicaría el incremento de la secreción de corticoides suprarrenales.

La hormona melanocitoestimulante es un polipéptido (parecido a la ACTH) cuya concentración sanguínea aumenta mucho durante la gravidez; parece ser la responsable de la pigmentación cutánea que se produce en el pezón y su aréola, en la línea media abdominal y a veces también en la cara (cloasma gravídico).

Hormonas de la corteza suprarrenal. Su secreción y su concentración sanguínea están muy aumentadas durante el embarazo (3 veces para el cortisol y la hidrocortisona, 10 veces para la aldosterona). Hay dos picos en la eliminación de corticosteroides urinarios durante el embarazo, el primero alrededor de la 11ª semana y el segundo en las semanas 30 a 32. Se desconocen las funciones que desempeñan los mencionados aumentos. Una proporción muy pequeña de las hormonas puede provenir de la placenta o de la suprarrenal fetal.

Tiroides. Aumenta de tamaño durante el embarazo, pero no hay pruebas de que sus funciones estén incrementadas. Ya se ha visto que el aumento del consumo de oxígeno de la mujer grávida se debe al metabolismo fetal, placentario, uterino, etc. (fig. 58-6).

El yodo proteico del suero (PBI) aumenta de 5 a 10 μg/dl a causa del incremento de la fijación de tiroxina por las globulinas, efecto que es inducido por las altas dosis de estrógenos.

La depuración renal de yodo está aumentada, por lo que desciende el yodo inorgánico del plasma y se crea una deficiencia relativa de este elemento, que determina un aumento compensatorio del tamaño de la tiroides.

La tiroxina materna puede atravesar la placenta, pero lo hace tan lentamente que no es capaz de compensar una deficiencia de esta hormona en la tiroides fetal.

Insulina. Durante la gestación los niveles plasmáticos de insulina en condiciones basales se elevan progresivamente. La respuesta secretoria a diversos estímulos secretagogos también aumenta con el transcurso del embarazo. En la segunda mitad de la gestación se observa entonces una coexistencia de niveles elevados de insulina y niveles normales de glucosa, lo que ha inducido a postular la existencia de un estado de resistencia a la acción de la insulina en este período.

La etiología de esta resistencia no ha sido aún aclarada. Varios estudios recientes han intentado detectar alteraciones en el número o afinidad de los receptores celulares específicos para la insulina que la expliquen. No se han demostrado cambios compatibles con ello, pero en general parece no haber modificaciones importantes de los receptores para la insulina durante la gestación (al menos en las células analizadas). La resistencia a la insulina puede deberse a cambios en el metabolismo celular determinados en parte por la presencia de niveles elevados de hormonas con efecto antiinsulínico confirmado, como la prolactina, el lactógeno placentario y los glucocorticoides. También contribuiría a dicha resistencia la placenta, que posee una elevada actividad enzimática capaz de degradar a la insulina.

Relaxina. Más de 50 años atrás, Hisaw demostró que el suero obtenido de conejas preñadas podía relajar la sínfisis púbica de cobayas en estro, y denominó al principio activo *relaxina*. Con la elucidación de su estructura y el desarrollo del radioinmunoensayo específico, se confirmó la presencia de relaxina en el cuerpo lúteo humano y su secreción hacia la circulación. Niveles detectables de relaxina en sangre periférica son poco frecuentes en ciclos no fértiles, mientras que en ciclos fértiles es posible detectar relaxina circulante hacia el final de la segunda semana posconcepcional. Los niveles plasmáticos aumentan rápidamente durante el primer trimestre y alcanzan sus niveles máximos hacia el final de este período, para disminuir en el inicio del segundo trimestre y permanecer luego incambiados hasta el final de la gestación.

El papel fisiológico de la relaxina durante la gestación humana no ha sido estudiado suficientemente. Es posible que participe en el mantenimiento de la quietud uterina durante el embarazo, así como en la producción de las modificaciones cervicales que ocurren durante el trabajo de parto. Más recientemente, se ha sugerido su intervención en los ajustes metabólicos de la gestación, ya que se ha observado que tiene un efecto potenciador de la acción de la insulina. Podría, por consiguiente, ser la responsable del aumento de la tolerancia a la glucosa presente en la primera mitad de la gestación. La secreción de relaxina parece estar bajo el control de la hCG, ya que se ha observado que los niveles plasmáticos de relaxina se modifican paralelamente a los de hCG y que la administración de hCG a mujeres no embarazadas durante la fase lútea del ciclo ovárico induce elevación de sus niveles plasmáticos.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) es un mecanismo homeostático que regula varios parámetros fisiológicos que incluyen la presión arterial, el volumen extracelular, la actividad del sistema simpaticoadrenal, la sensación de sed y posiblemente la secreción de ACTH, PRL y vasopresina. Todos los componentes del sistema se encuentran aumentados durante la gestación. La razón teleológica para esta estimulación no está clara, pero en principio sería la responsable de la retención hidrosalina que se observa en el embarazo. La acción de los estrógenos sobre el hígado parece ser la causa del aumento de los niveles plasmáticos de angiotensinógeno. En presencia de niveles elevados de renina, ya sea de origen renal o extrarrenal, y de una actividad aumentada de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el resultado es un aumento de la producción y de los niveles plasmáticos de angiotensina II, que a su vez estimula la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal.

Por otro lado, es necesario destacar que la respuesta de los músculos lisos vasculares al estímulo constrictor de la angiotensina II se encuentra francamente disminuida. Varios factores parecen contribuir a esta refractariedad: prostaglandinas producidas localmente, concentraciones elevadas de AMP cíclico en las células musculares lisas de los vasos, así como disminución de los receptores para angiotensina II en dichas células. De cualquier forma, esta observación tiene relevancia clínica ya que las gestantes con hipertensión inducida por el embarazo (HIE) pierden tal refractariedad del músculo vascular a la acción de la angiotensina II. Más aún, dicha anormalidad puede ser detectada antes que aparezca el cuadro clínico de la HIE.

PARTO

Contracciones del útero grávido

Método de estudio. ***Registro de la presión amniótica.*** Se introduce un fino catéter de polietileno en la cavidad amniótica del útero grávido, a través de la pared abdominal anterior (fig. 58-10). El catéter se conecta con un electromanómetro, que registra la presión amniótica. Esta presión es proporcional a la tensión de la pared uterina y su registro constituye un método muy exacto para medir las contracciones del miometrio. La presión amniótica se expresa en milímetros de mercurio.

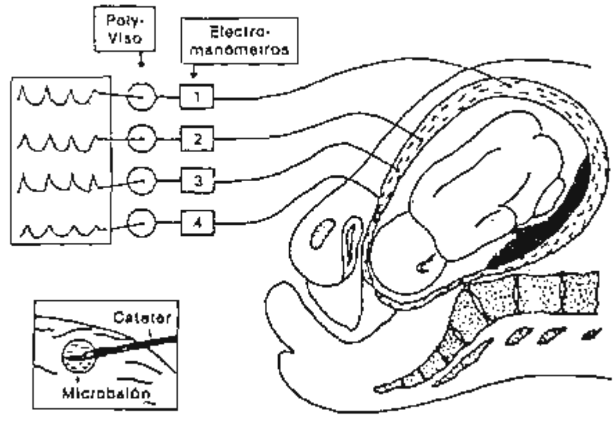


Fig. 58-10. Método para registrar la contractilidad uterina. La presión amniótica se registra por medio de un catéter introducido en la cavidad amniótica y conectado con el electromanómetro *3*. La presión intramiometrial se registra simultáneamente en el fondo, en la parte media y en el segmento inferior del útero mediante tres microbalones introducidos en el espesor del miometrio; cada uno de ellos está conectado con un electromanómetro (*1*, *2* y *4*). En el ángulo inferior izquierdo de la figura se muestra un microbalón en detalle. (Caldeyro-Barcia, R. y Alvarez, H. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 59:646, 1952.)

dad asciende hasta 50 mm Hg. La actividad uterina promedio es de 250 unidades Montevideo, la cual es la más alta que se registra durante el embarazo y el parto normales (fig. 58-14, *C*). El tono promedio es de 12 mm Hg.

Pujos. En el período expulsivo, los pujos refuerzan la propulsión fetal determinada por las contracciones uterinas. Los esfuerzos de pujo están constituidos por fuertes contracciones de los músculos espiratorios torácicos, de la pared abdominal (rectos, oblicuos y transversos) y del diafragma (fig. 58-14, *C*). Los pujos son precedidos por una inspiración, después de la cual la glotis se cierra.

En los registros de presión amniótica, el rápido aumento de la presión abdominal determinado por el pujo se superpone a las elevaciones de presión —mucho más lentas, suaves y prolongadas— causadas por las contracciones uterinas (fig. 58-14, *C*). La suma de las presiones desarrolladas por el útero y por los esfuerzos de pujo eleva la presión intraamniótica hasta 110-130 mm Hg. Durante cada contracción uterina del período expulsivo se registran varios esfuerzos de pujo (entre dos y cinco).

El deseo imperioso de pujar aparece normalmente después que se ha completado la dilatación cervical. Es producido por la distensión de la vagina, la vulva y el periné, causada a su vez por el empuje de la cabeza fetal, que avanza en el canal del parto propulsada por la contracción uterina. Por este motivo, los esfuerzos espontáneos de pujo se producen únicamente durante una contracción uterina. Esta coincidencia permite la adición eficaz de las presiones desarrolladas por el miometrio y por el pujo.

Propagación de las contracciones a través del útero grávido. La propagación de las contracciones uterinas presenta características acordes con su función.

Para estudiarla se registra la presión intramiometrial simultáneamente en varias partes del útero por medio de microbalones insertados en el espesor del miometrio (fig. 58-10). La contracción del músculo que rodea a determinado microbalón provoca un aumento *local* de la presión intramiometrial, que es registrado por el electromanómetro conectado con él. Este método permite estudiar la propagación de la onda contráctil a través del útero y comparar su fuerza y su duración en las diferentes áreas del órgano (fig. 58-12).

En el *embarazo* las contracciones de *tipo a* permanecen localizadas en un área muy pequeña del útero y causan por ello una elevación de presión de muy escasa amplitud. Las contracciones de Braxton-Hicks *—tipo b—* se difunden a un área mucho mayor del órgano. A medida que el *preparto* avanza, las contracciones de Braxton-Hicks se propagan a áreas más extensas del miometrio. En los partos normales, las ondas contráctiles invaden generalmente todo el órgano (fig. 58-13).

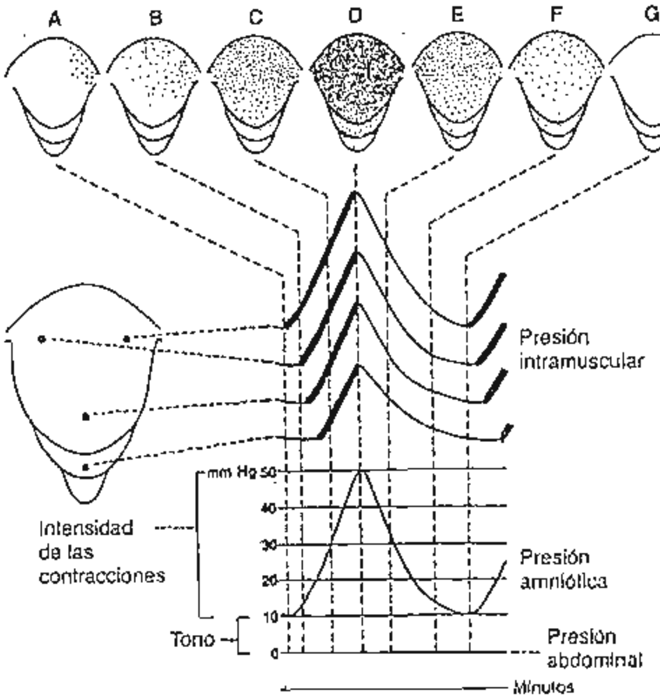


Fig. 58-12. Representación esquemática de una onda contráctil normal del parto. El útero grande, situado a la izquierda de la figura, muestra las cuatro zonas en las cuales se insertaron los microbalones para obtener simultáneamente los cuatro trazados de presión intramiometrial. En dichos trazados la parte engrosada indica la fase "sistólica" de la contracción. Los úteros pequeños de la parte superior muestran cómo la onda contráctil se inicia, propaga, intensifica y luego desaparece. Las líneas verticales punteadas señalan la correspondencia cronológica entre los úteros pequeños y los trazados de presión intramiometrial y amniótica. Las etapas *A*, *B*, *C* y *D* corresponden a las ilustradas en la figura 58-13 y están indicadas con las mismas letras. (Caldeyro-Barcia, R., Second World Congress of the International Federation of Obstetrics and Gynecology, tomo I, pág. 65. Librairie Beauchemin Limitée, Montreal, 1959.)

Origen y propagación de la onda contráctil en el parto normal. Se designa "marcapaso" a la zona donde nace la contracción. En el útero humano grávido parece haber dos marcapasos normales, uno a la derecha y otro a la izquierda, ambos situados en la zona vecina a la inserción de las trompas de Falopio (fig. 58-12).

En el parto normal es habitual que uno de los marcapasos predomine y origine todas o casi todas las ondas contráctiles. La contracción normal difunde desde el marcapaso hacia el resto del útero a una velocidad de 2 cm por

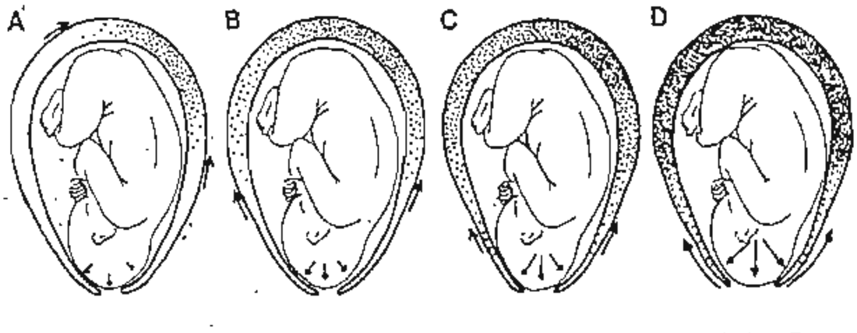


Fig. 58-13. Mecanismos por los cuales las contracciones uterinas dilatan el cuello y el segmento inferior. Cuatro secciones frontales del útero correspondientes a etapas sucesivas desde el comienzo de la contracción hasta su acmé. *A*, *B*, *C* y *D* corresponden a las etapas de la contracción indicadas con las mismas letras en la figura 58-12. El *área punteada* indica la parte de miometrio que está contraída, y la densidad de los puntos representa la intensidad de la contracción. Las flechas situadas en la cabeza del feto muestran la presión ejercida por ésta sobre el segmento inferior y el cuello uterino. Las flechas externas indican la tracción longitudinal ejercida por las partes contraídas. (Alvarez, H. y Caldeyro-Barcia, R. Gynaecologia 138:190, 1954.)

segundo, e invade todo el órgano en 15 segundos (fig. 58-12).

Dada la ubicación del marcapaso en el útero, la mayor parte de la onda normal se propaga hacia abajo (propagación descendente). Solamente la parte de la onda que se dirige hacia el fondo uterino tiene una propagación ligeramente ascendente (fig. 58-12).

Coordinación entre las diferentes partes del útero. Después de que determinada zona del útero ha sido invadida por la onda contráctil, la fase *sistólica* de la contracción se desarrolla progresivamente, y toma de 30 a 60 segundos para llegar al máximo. En las contracciones normales, la actividad de las distintas regiones del útero está tan bien coordinada que el pico de la contracción se produce casi simultáneamente en todas las partes del órgano (fig. 58-12, *D*), a pesar de que la onda contráctil las haya invadido en forma sucesiva. Por tanto, cuanto más lejos del marcapaso esté un área determinada, tanto menor será en ella la duración de la fase *sistólica* de la contracción.

Como todas las partes del útero alcanzan el pico de su contracción casi simultáneamente, la suma de sus efectos determina un gran aumento de la presión amniótica. La buena coordinación se manifiesta por la forma regular del aumento de presión amniótica que ocurre en un solo pico (fig. 58-12). La relajación sincrónica de todas las partes del útero permite a la presión amniótica caer a un valor mínimo entre las contracciones, es decir, llegar al nivel del tono normal (10 mm Hg).

Funciones de las contracciones uterinas durante el parto

Las más importantes son la preparación del canal del parto y la propulsión del feto.

Preparación del canal del parto. Comprende:

a) El acortamiento y la dilatación del cuello uterino y la distensión del segmento inferior (fig. 58-14, *A* y *B*).

b) La dilatación de la inserción cervical de la vagina.

c) La formación y rotura de la bolsa de las aguas.

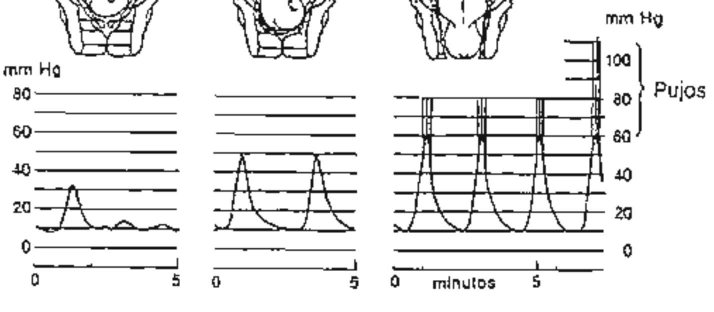


Fig. 58-14. Cambios producidos durante el preparto y el parto en las presiones intrauterinas, en la anatomía funcional del útero y en la posición y altura del feto. (Caldeyro-Barcia, R., Second World Congress of the International Federation of Obstetrics and Gynecology, tomo I, pág. 65. Librairie Beauchemin Limitée, Montreal, 1959.)

Las contracciones uterinas preparan el canal del parto mediante la acción combinada de dos mecanismos:

1) *Presión ejercida por la bolsa de las aguas o la cabeza fetal.* Cada contracción uterina provoca aumento de la presión amniótica, que causa el correspondiente incremento pasivo en la tensión de las paredes uterinas, lo cual tiende a distender el miometrio.

El *cuerpo uterino* no se distiende porque está contraído, y ejerce una fuerza activa de retracción mayor que la fuerza pasiva de distensión resultante del aumento de la presión amniótica. En el *orificio cervical* la fuerza de retracción es menor que la de distensión; el cuello es dilatado y el diámetro de su orificio aumenta (fig. 58-13).

La *cabeza fetal* ejerce una gran presión sobre el segmento inferior y el cuello uterino, especialmente después de la rotura de las membranas (fig. 58-13), lo que explica la gran eficacia de la cabeza fetal para dilatar estas estructuras.

2) *Tracción longitudinal ejercida por el cuerpo uterino.* En el preparto y parto normales, y durante cada contracción, el cuerpo uterino se acorta y ejerce una tracción longitudinal hacia arriba, que al actuar sobre el cuello determina su dilatación. La tracción es transmitida por el segmento inferior, que también se contrae, aunque con menos fuerza que el cuerpo uterino (figs. 58-12 y 58-13). Durante el parto, y después de cada contracción, el cuerpo uterino queda más corto y su pared más gruesa (retracción o braquistasis), mientras que el cuello aparece más borrado, dilatado y afinado (figs. 58-13 y 58-14).

El segmento inferior es traccionado hacia arriba (fig. 58-13) y se desliza sobre la cabeza fetal hacia las zonas de mayor diámetro de ésta; al igual que el cuello, el segmento inferior experimenta una dilatación circular, con la consiguiente disminución de su espesor.

Propulsión del feto. Las contracciones uterinas propulsan al feto y lo hacen avanzar por el canal del parto hasta que es expulsado de éste (fig. 58-14). La propulsión fetal comienza gradualmente con las contracciones del preparto (fig. 58-14, *A*); continúa durante el período de dilatación (fig. 58-14, *B*) y presenta su parte más importante durante el período expulsivo (fig. 58-14, *C*), en el cual los esfuerzos de pujo colaboran con las contracciones uterinas.

El cuello uterino está amarrado a la pelvis por diversos ligamentos. Durante el período de dilatación las contracciones uterinas provocan un ascenso del cuello en relación con la pelvis, y esos ligamentos se ponen tensos. Cuando el cuello no puede ascender más, el acortamiento del útero en cada contracción empuja al feto y lo hace progresar por el canal del parto (fig. 58-14, *C*).

Los ligamentos redondos se contraen coordinadamente con el útero y traccionan el fondo uterino hacia la pelvis, y contribuyen así a la propulsión fetal (fig. 58-14, *C*).

A medida que el feto progresa por el canal del parto, el cuerpo del útero se vuelve más corto y sus paredes se tornan más gruesas después de cada contracción; ya se dijo que este fenómeno se denomina retracción o braquistasis (fig. 58-14, *C*). Las fibras del miometrio tienen gran *capacidad de acortamiento,* lo que les permite adaptarse a la disminución del volumen de su contenido y continuar desarrollando fuerza en la contracción consecutiva.

Durante cada contracción uterina, la fuerza propulsora hace avanzar la cabeza fetal; ésta distiende las paredes del canal del parto hasta que la reacción elástica de éstas equilibre a la fuerza propulsora. Cuando el útero se relaja, la cabeza retrocede a causa de la reacción elástica de la pared del canal del parto, que tiende a cerrarlo. Cada uno de estos ciclos de avance y retroceso deja un balance positivo: la presentación queda algo más descendida y el canal del parto está algo más dilatado que antes de la contracción.

Dolor producido por las contracciones uterinas. Las contracciones del período de dilatación y de expulsión se acompañan habitualmente de dolor. Esta asociación es tan característica que en muchos países se sustituye la denominación de "contracciones" por la de "dolores".

Antiguamente se consideraba al dolor como una propiedad inherente a la contracción uterina durante el trabajo de parto. Se ha demostrado, sin embargo, que el proceso contráctil normal del miometrio es indoloro, al igual que el de los demás músculos del organismo. El dolor que acompaña a las contracciones uterinas del parto se debe fundamentalmente a la distensión que éstas producen en el canal de parto. Durante el período de dilatación, las contracciones distienden el segmento inferior y el cuello; durante el período expulsivo, distienden la vagina, la vulva y el periné. La distensión de estas estructuras es la causa más importante del dolor que acompaña a las contracciones uterinas durante el parto.

Duración del parto. En condiciones fisiológicas, la duración del período de dilatación es de 4 horas para las multíparas y de 8 horas para las primíparas. Estas cifras corresponden al "modo" de la duración del parto en grupos de varios miles de mujeres estudiadas. La "media" y la "mediana" de esos grupos son mayores que el modo, porque están influidas por partos de duración anormalmente prolongada, que no es posible descartar con criterio científico.

Alumbramiento de la placenta

Para registrar la presión intrauterina después que el niño ha nacido se pinza el cordón umbilical y se conecta la vena umbilical con un manómetro registrador, que inscribe la presión de la sangre contenida en los vasos placentarios umbilicales. La placenta se comporta como un balón lleno de líquido colocado en el útero, y la vena umbilical como un tubo que conecta a ese balón con el manómetro registrador. Con este método se registra la presión ejercida por las contracciones uterinas sobre el contenido fisiológico del útero, es decir, la placenta (fig. 58-15). Tal procedimiento fue empleado por primera vez en 1949 por Alvarez y Caldeyro-Barcia.

Inmediatamente después del nacimiento del niño, el útero realiza fuertes contracciones rítmicas, que continúan a las contracciones del parto sin ninguna interrupción. La frecuencia de estas contracciones disminuye progresivamente (fig. 58-11, trazado *G*). Las elevaciones de la presión causadas por las contracciones uterinas tienen un valor promedio de 50 mm Hg. A pesar de su intensidad, las contracciones uterinas del alumbramiento son totalmente *indoloras* y por ello suelen pasar inadvertidas. Por este motivo, se designaba antiguamente *período de reposo fisiológico* a los 5-10 minutos consecutivos al nacimiento del niño, período durante el cual —de acuerdo con las erróneas descripciones clásicas— no se producirían contracciones uterinas.

Desprendimiento y expulsión de la placenta. Durante la expulsión del feto, el cuerpo uterino se acorta mucho con cada contracción (fig. 58-14, *C*). Este gran acortamiento es la causa más importante por la cual la placenta se desinserta de la pared uterina. Las contracciones del alumbramiento terminan de desprender la placenta y la expulsan desde el cuerpo uterino hacia el canal del parto (segmento inferior, cuello y vagina). Generalmente bastan dos o tres contracciones del cuerpo uterino para llevar a cabo esa expulsión, lo que requiere entre 6 y 10 minutos (fig. 58-15).

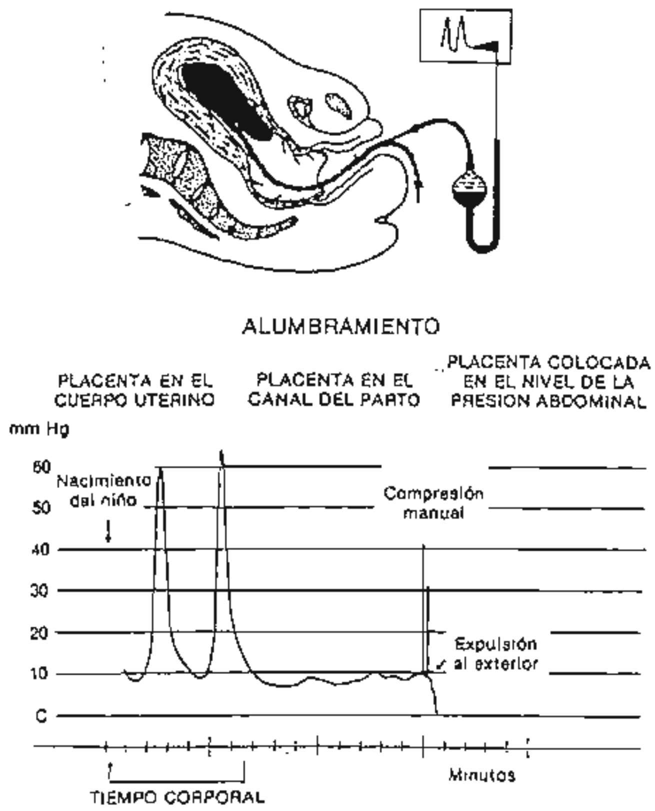


Fig. 58-15. *Arriba.* Método para registrar las contracciones uterinas durante el alumbramiento de la placenta. *Abajo.* Registro obtenido con dicho método. (Alvarez, H. y Caldeyro-Barcia, R., Maternidade e Infancia 13:11, 1954.)

La placenta permanece en el canal del parto, donde no es comprimida por las contracciones del cuerpo uterino, que continúan produciéndose rítmicamente. Es expulsada al exterior mediante la compresión manual del útero combinada con la tracción del cordón realizada por el obstetra (fig. 58-15).

Transfusión de sangre de la placenta hacia el recién nacido. Después del nacimiento del niño, las contracciones del cuerpo uterino comprimen la placenta y provocan elevaciones de 50 a 60 mm Hg en la presión de la sangre fetal contenida en ella (fig. 58-15). Si el cordón umbilical no ha sido pinzado, estas contracciones determinan la transfusión de 80 a 100 ml de sangre desde la placenta hacia el recién nacido, hecho que puede demostrarse registrando el peso de éste. Esta transfusión es muy útil para el recién nacido, que en esos momentos comienza a realizar las primeras inspiraciones, que expanden sus pulmones y el lecho capilar correspondiente, el cual necesita cerca de 80 ml de sangre para ser llenado. Para facilitar esta transfusión conviene colocar al recién nacido en el nivel más bajo posible en relación con la madre, y además no ligar el cordón umbilical hasta transcurridos por lo menos 10 minutos del nacimiento.

Puerperio. Después de la expulsión de la placenta continúan produciéndose contracciones uterinas rítmicas, que tienen una importante función para cohibir la hemorragia en el sitio de la inserción placentaria, donde la hemostasia depende fundamentalmente del tono uterino, de las contracciones y del acortamiento de las fibras del útero puerperal.

La frecuencia de las contracciones uterinas disminuye progresivamente en las horas que siguen al nacimiento del niño, de tal modo que se registra una contracción cada 10 minutos 12 horas después (fig. 58-11, trazados *G, H, I*). Estas contracciones del puerperio son en general completamente indoloras, aunque a veces, sobre todo en multíparas, pueden acompañarse de una sensación de dolor denominada *entuertos*.

En los días siguientes al parto hay una disminución gradual de la fuerza de las contracciones uterinas. Cuando el recién nacido succiona el pecho materno puede producirse un aumento acentuado de la intensidad y la frecuencia de las contracciones uterinas, que desaparece al terminar la mamada. Se atribuye a la secreción de oxitocina, estimulada en forma refleja por la succión de la mamila.

Mecanismos que desencadenan el parto

Se han propuesto muchas hipótesis para explicar el comienzo del parto. Ninguna de ellas explica aisladamente todos los hechos conocidos. Parece haber diferencias entre las especies en el papel que desempeñan los factores analizados más adelante.

Durante la segunda mitad de la gestación, el miometrio es capaz de producir fuertes contracciones similares a las del parto; se las obtiene en la especie humana inyectando oxitocina o prostaglandina $F_{2\alpha}$. En la gravidez normal las contracciones son débiles (fig. 58-11), y sólo en las últimas 2 a 3 semanas aumentan progresivamente de intensidad y de frecuencia, hasta que comienza el parto. Se pasará revista a los principales factores señalados para explicar la activación del miometrio y el reblandecimiento del cérvix que caracteriza al comienzo normal del parto espontáneo.

1) **Papel del feto.** En condiciones normales, cuando el feto alcanza el nivel apropiado de maduración, la suprarrenal fetal aumenta la secreción de *cortisol*, lo cual contribuye a iniciar el trabajo de parto espontáneo. En la especie humana se ha demostrado aumento de la concentración de cortisol en la sangre fetal y en el líquido amniótico antes y durante la iniciación espontánea del parto. Este aumento no se produce en partos inducidos artificialmente, lo cual indica que no es una simple consecuencia del estrés sufrido por el feto durante el parto. En la oveja, el aumento del cortisol fetal, al actuar sobre la placenta, facilita la síntesis de estrógenos y disminuye la formación de progesterona. En la mujer no se sabe aún cómo actúa el cortisol fetal para iniciar el parto. Al cortisol fetal se le atribuye además una acción favorecedora de la maduración de los pulmones fetales (por aumento de la formación de los fosfolípidos que constituyen el agente tensioactivo), del sistema de termorregulación, etcétera.

En vacas, ovejas y monas, la extirpación de la hipófisis o de la suprarrenal fetal durante la gestación impide el comienzo espontáneo del parto en la fecha que corresponde. El embarazo se prolonga por mucho tiempo después del término y el feto muere *in utero*. El parto puede inducirse inyectando ACTH al feto cuando falta la hipófisis pero está presente la suprarrenal. Si ésta falta, sólo la inyección de cortisol al feto iniciará el parto.

En fetos humanos anencéfalos con ausencia de hipófisis anterior e hipoplasia suprarrenal es común que el embarazo se prolongue más allá del término normal.

Durante el parto el feto segrega abundante *vasopresina* y *oxitocina;* ambas hormonas alcanzan la máxima concentración en la sangre fetal durante el período expulsivo. La oxitocina pasa en ocasiones de la sangre fetal hacia la materna y causa contracciones uterinas. La vasopresina puede actuar como factor liberador de ACTH en la hipófisis anterior del feto y activar así la producción de cortisol. En los efectos que tiene la hipofisectomía o la anencefalia sobre el parto puede participar la ausencia de hormonas neurohipofisarias fetales.

2) **Papel de las prostaglandinas y otros prostanoides.** Parece muy probable que las prostaglandinas y otros prostanoides participen en el desencadenamiento y mantenimiento del trabajo de parto. Los diversos prostanoides ejercen dos acciones fundamentales para la fisiología del parto: tienen acción oxitócica directa (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, TXB_2, leucotrienos) e inducen cambios madurativos en el cuello uterino (PGE_2, PGI_2).

Las evidencias que sugieren la participación de estos agentes en la fisiología del parto en la especie humana provienen de estudios que han mostrado que la administración de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ induce el trabajo de parto en cualquier etapa de la gestación, y que la administración de fármacos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas (indometacina, naproxeno, aspirina) tiene efectos tocolíticos y puede prolongar la gestación. Más aún, la determinación de los niveles de varios prostanoides en el líquido amniótico mostró que: 1) las concentraciones de $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 y TXB_2 son francamente mayores al final de la gestación que en etapas más precoces, con aumento drástico en las etapas iniciales del trabajo de parto, y 2) las concentraciones de PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ continúan aumentando con el progreso del parto y se correlacionan con la dilatación cervical.

Existen, no obstante, controversias con respecto al tejido de origen de los diversos prostanoides. La hipótesis inicial, que postulaba que la decidua era el sitio de origen como consecuencia de la liberación de la enzima fosfolipasa A_2 debido al aumento del cociente estrógenos/progesterona, parece no haber sido confirmada. La ausencia de cambios drásticos en los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona, así como la observación de que los niveles de ácido araquidónico libre en las células deciduales no se modifican al comienzo del trabajo de parto, parece indicar que el papel de la decidua en la iniciación del trabajo de parto no sería fundamental.

Por el contrario, varios datos sugieren que las estructuras responsables de la producción de los diversos prostanoides al comienzo y durante el trabajo de parto serían las membranas fetales, el amnios y el corion. Tales evidencias consisten resumidamente en:

1) El amnios y el corion poseen las mayores concentraciones de fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina, ricos en ácido araquidónico.

2) La actividad específica de las enzimas implicadas en la biosíntesis de varios de los prostanoides es mayor que en la decidua, el miometrio o la placenta.

3) Durante las fases iniciales del trabajo de parto existe una acumulación de ácido araquidónico libre en las membranas fetales.

4) La fosfolipasa A_2 presente en las membranas fetales (a diferencia de la existente en la decidua) es específica para la fosfatidiletanolamina, rica en ácido araquidónico en posición 2.

5) En las membranas fetales existen tres enzimas (fos-

folipasa C, diglicérido-lipasa y monoglicérido-lipasa) que, actuando en cascada, liberan ácido araquidónico a partir del fosfatidilinositol, rico en este ácido.

6) La actividad de todas estas enzimas aumenta notablemente hacia el final de la gestación.

Más recientemente, con la demostración de inhibidores y estimulantes endógenos de la biosíntesis de prostaglandinas presentes en el líquido amniótico, cuyas concentraciones sufren cambios inversos hacia el final de la gestación (los inhibidores disminuyen y los estimulantes aumentan), se ha sugerido la existencia de un eje metabólico feto-líquido amniótico-membranas fetales-decidua-miometrio que controlaría la síntesis de los prostanoides y, por consiguiente, intervendría en la iniciación del trabajo de parto.

Finalmente, es necesario considerar también en la fisiología del parto la participación de metabolitos de las lipooxigenasas y de los leucotrienos, cuya biosíntesis fue demostrada en los tejidos intrauterinos y que poseen efectos compatibles con esa función. Por ejemplo, el 12-HPETE y el 15-HPETE (ácidos hidroxiperoxieicosatetraenoicos) inhiben la biosíntesis de prostaciclina (uteroinhibidora), en tanto que los leucotrienos tienen efectos oxitócicos.

3) **Papel de los estrógenos y de la progesterona.** En la oveja, la infusión de 17β-estradiol en dosis fisiológica de 3 mg en 24 horas causa aumento de la $PGF_{2\alpha}$ en las venas uterinas, que alcanza niveles similares a los observados durante el parto espontáneo; además, las contracciones uterinas aumentan y se puede inducir el parto. Este efecto es bloqueado por la administración de altas dosis de progesterona (200 mg/24 horas).

En la oveja, el comienzo espontáneo del parto es precedido por un aumento brusco de los estrógenos no conjugados y un descenso del nivel de progesterona en el plasma sanguíneo, hecho que está de acuerdo con los mecanismos propuestos para iniciar el parto en esa especie.

En la mujer grávida de término, la inyección de altas dosis de 17β-estradiol aumenta las contracciones uterinas y la sensibilidad a la oxitocina, reblandece el cuello uterino y puede desencadenar el parto. No se ha detectado, sin embargo, aumento de la $PGF_{2\alpha}$.

En la mujer grávida, la administración de progesterona, aun en dosis muy elevadas, carece de efecto inhibitorio sobre las contracciones uterinas del parto espontáneo; tampoco lo tiene sobre las contracciones inducidas por la oxitocina o por la $PGF_{2\alpha}$.

No se observan cambios previos al parto en los niveles plasmáticos de estrógenos no conjugados ni de progesterona en la mujer (fig. 58-7); tampoco se registran cambios importantes en el cociente estrógenos/progesterona. No obstante, pueden existir cambios sustanciales en los efectos de estrógenos y progesterona (debido a alteraciones en sus receptores celulares), sin asociarse con drásticas modificaciones de los niveles plasmáticos. El estudio de receptores citoplasmáticos y nucleares para estas hormonas en muestras de miometrio humano evidenció que al final de la gestación y durante el trabajo de parto sólo existen receptores para ambas hormonas en el núcleo celular. El número total de receptores para estrógenos en el miometrio del final de la gestación o durante el trabajo de parto fue cinco veces menor que el encontrado en muestras de miometrio obtenidas de mujeres no embarazadas. Por otro lado, el número de receptores nucleares ocupados (índice de la intensidad del estímulo estrogénico) no fue diferente en las muestras de miometrio obtenidas durante el trabajo de parto o fuera de la gestación. Ambas observaciones sugieren que en la especie humana no se registra un aumento del estímulo estrogénico en el miometrio durante el trabajo de parto.

El número de receptores nucleares para la progesterona en el miometrio al final de la gestación tampoco fue diferente del observado fuera de la gestación. Durante el trabajo de parto dicho número se redujo en un 25%, lo que parece indicar una leve disminución del estímulo progestágeno en el miometrio.

Terminado el parto y expulsada la placenta, se produce un descenso de los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona (fig. 58-7). Por tanto, permanece oscuro el papel de estas hormonas en el desencadenamiento del parto en la mujer.

4) **Papel de la oxitocina materna y fetal.** La inyección intravenosa continua de oxitocina en dosis de 1 a 4 mU/min provoca en la mujer grávida cercana al término contracciones similares a las del parto espontáneo normal. Si se mantiene la administración de oxitocina el tiempo suficiente, se logra inducir el parto (éste es el método más empleado actualmente en clínica obstétrica).

Sin embargo, su participación en el desencadenamiento espontáneo del trabajo de parto es aún controvertida. Parte de la controversia se debe a la disparidad de resultados en los estudios que han determinado los niveles de oxitocina en la sangre materna. Algunos estudios han revelado niveles elevados desde el principio del trabajo de parto, mientras que otros sólo los han encontrado en las etapas finales.

De cualquier manera, se sabe que la sensibilidad del miometrio al estímulo oxitócico aumenta hacia el final de la gestación. Esta mayor sensibilidad parece estar vinculada a la aparición de un mayor número de receptores para la oxitocina en la membrana plasmática de las células miometriales. Es importante destacar que la participación de la oxitocina en la fisiología del parto implicaría no sólo sus acciones sobre el miometrio, sino también sobre la decidua. Se ha demostrado la presencia de receptores específicos para la oxitocina también en este tejido, los cuales alcanzan su concentración máxima al comienzo del trabajo de parto. Más aún, uno de los efectos de la oxitocina en la decidua es estimular la síntesis de prostaglandinas. Por consiguiente, se ha postulado que la oxitocina ejercería sus efectos oxitócicos a través de dos mecanismos: uno directo sobre el miometrio y otro indirecto por estimulación de la producción de prostaglandinas por la decidua, con posterior difusión de éstas hacia el miometrio.

Finalmente, la presencia de niveles aumentados de oxitocina en la circulación fetal antes o durante el trabajo de parto, con posible pasaje de ésta hacia los tejidos maternos, sugiere que los efectos sobre la decidua podrían ser función de la oxitocina fetal, la cual participaría también en la fisiología del parto.

5) **Papel de los nexos entre las células miometriales.** Las contracciones uterinas durante el trabajo de parto normal son el resultado de una actividad sincrónica y coordinada de las células musculares lisas del miometrio. La propagación de los eventos eléctricos que preceden y desencadenan la actividad contráctil parece ser uno de los factores determinantes de dicho sincronismo y coordinación. El pasaje del impulso eléctrico de una célula miometrial a otra se realiza a través de contactos celulares de baja resistencia denominados nexos (uniones en hendidura). Se ha postulado que la ausencia de nexos limita la propagación del

estímulo eléctrico y mantiene al útero en un estado de quietud durante la mayor parte de la gestación. Por consiguiente, la formación de nexos entre las células miometriales, que transforma al miometrio en un sincicio funcional, parece ser uno de los requisitos para el desencadenamiento y desarrollo de un trabajo de parto normal.

Estudios realizados en varias especies animales (oveja, rata, cobaya), y que incluyeron a la humana, han mostrado un aumento del número y la extensión (evaluados mediante microscopia electrónica) de los nexos entre las células miometriales durante el trabajo de parto. Más aún, en el útero humano el aumento del número y el área de los nexos se correlacionó positivamente con los signos clínicos del trabajo de parto (dilatación cervical, frecuencia de contracciones uterinas).

El mecanismo fisiológico responsable de la formación de los nexos al comienzo del trabajo de parto aún no ha sido aclarado. Estudios realizados con miometrio de rata incubado *in vitro* en presencia de estrógenos, progesterona o prostaglandinas mostraron que en esta especie los estrógenos y el tromboxano A_2 estimulan la formación de nexos. La progesterona sola, así como la PGE_2 y la $PGF_{2\alpha}$, no tiene ningún efecto. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, la prostaciclina o la progesterona en presencia de estrógenos, por el contrario, inhiben la formación de nexos entre las células miometriales.

6) **Papel de la inervación.** El útero humano recibe inervación simpática y parasimpática, cuya excitación eléctrica puede provocar contracción uterina. Sin embargo, tiene su automatismo propio regulado por los factores hormonales previamente citados, y la inervación no parece desempeñar un papel apreciable en la contractilidad del parto. En la perra, la desnervación del útero, la sección de la médula dorsal o la destrucción de la médula lumbosacra no impide el parto. El parto ha tenido lugar en mujeres con sección transversal de la médula y paraplejía. La anestesia raquídea extensa, que bloquea desde D2 hasta S4, no disminuye la contractilidad uterina ni el progreso de la dilatación cervical; el único efecto del bloqueo medular es paralizar los músculos de las paredes abdominales e impedir los esfuerzos de pujo, lo cual retarda la expulsión del feto.

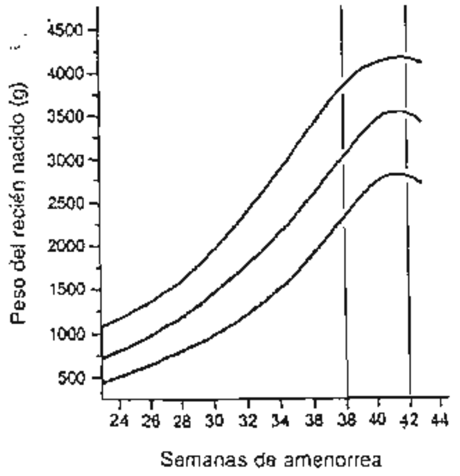


Fig. 58-16. Crecimiento del peso fetal humano en embarazos normales de la población hospitalaria, entre las 23 y las 43 semanas de amenorrea, determinado por los percentilos 10, 50 y 90 de las respectivas poblaciones. (Según Benedetti, W. L. y col. Obst. Gynecol. Lat. Amer. 33:251, 1975.)

CRECIMIENTO FETAL

La figura 58-16 muestra el crecimiento del peso del feto *in utero* durante el embarazo humano normal mediante las curvas suavizadas de los percentilos 10, 50 y 90 de las respectivas distribuciones poblacionales. El aumento del peso fetal es continuo hasta las 37-38 semanas de amenorrea, cuando se produce una inflexión que alcanza el máximo alrededor de las 41 semanas, para luego decrecer. El peso medio en el embarazo humano es de 3.500 g a las 40 semanas, de 2.500 g a las 36 y de 1.500 g a las 30 semanas. Las líneas verticales indican los límites de la edad de amenorrea que, de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría, dividen a los recién nacidos de pretérmino, término y postérmino.

El crecimiento fetal depende, en primer término, de un programa genético que guía la multiplicación celular y su diferenciación hasta alcanzar la forma adulta madura. Uno de los controles fundamentales del programa genético depende de la "habilidad" de las células para contar el número de divisiones celulares por las cuales han pasado. Esta hipótesis del conteo proviene de la observación hecha por Holliday y Pugh (1975), que muestra que las bacterias y los virus presentan modificaciones enzimáticas que cambian algunas bases durante el proceso de replicación del DNA. Estas modificaciones serían el fundamento para el sistema de conteo del número de divisiones ocurridas hasta un momento dado y para una línea celular determinada.

La influencia genética sobre el peso de nacimiento es mediada por múltiples *loci*. Los estudios sobre la variación del peso de nacimiento entre parientes muestra que tanto el genotipo fetal como el materno son capaces de influirlo. La influencia del genotipo paterno sólo se manifestaría por medio de su contribución al genotipo fetal. La tabla 58-1 ofrece los resultados de un modelo matemático armado con toda la información que se posee sobre la influencia de distintos factores.

Factores maternos que afectan el crecimiento fetal. En el nivel familiar, existe una correlación entre el peso de nacimiento y el peso y la talla de los padres, aunque el peso de nacimiento está mucho más fuertemente asociado con el peso y la talla de la madre que con los del padre.

En este sentido, los experimentos de Walton y Hammond (1938) fueron de mucha importancia. Estos investigadores cruzaron caballos Shire con ponies Shetland y demostraron que los hijos de esta cruza tenían un peso de nacimiento similar al que presentaban otros hijos de la misma madre con caballos de su propia raza: así, eran grandes si la madre era de raza Shire y pequeños si la madre era de raza Shetland. Otros autores confirmaron estos resultados en otras especies animales mediante la implantación de huevos fertilizados *in vitro*.

Tabla 58-1. Influencia de distintos factores sobre el peso final del feto

Factor	*Grado de influencia*
Genotipo fetal	15%
Sexo del feto	2%
Genotipo materno	20%
Ambiente materno	30%

En el ser humano la evidencia disponible es indirecta. La correlación del peso al nacer de medios hermanos de una misma madre es elevada (r = 0,58), mientras que entre medios hermanos del mismo padre es baja (r = 0,10). En los estudios de poblaciones, la relación entre el peso o la masa corporal maternos y el peso fetal al nacimiento también es fuerte, mientras que esa misma correlación con las mismas variables paternas es débil.

Algunos autores postulan que existe un factor materno regulador del crecimiento fetal predeterminado, que depende del genotipo de la madre y de la extensión de la restricción sufrida por la madre en su propia vida fetal. Esto explicaría que las madres nacidas con bajo peso tengan hijos de bajo peso también, y que los hermanos de niños de bajo peso al nacer también nazcan con peso reducido.

Se ha sugerido que las diferencias antigénicas entre la madre y el feto podrían afectar el crecimiento fetal. A pesar de que esta hipótesis no tiene muchos adeptos, los resultados obtenidos en seres humanos por Labarrere y Althabe (1984, 1985, 1986), en estudios placentarios, serológicos y de cultivo mixto linfocitario, aportaron pruebas que la favorecen.

Es posible que esta restricción materna entrañe beneficios para la madre y el hijo; el más evidente sería facilitar los aspectos mecánicos de la adecuación fetal al canal del parto. Esta restricción también tendería a limitar las demandas metabólicas sobre el organismo materno. La tabla 58-2 muestra algunos de los otros factores capaces de reducir el tamaño fetal.

Factores placentarios que afectan el crecimiento fetal. El crecimiento placentario sigue un patrón diferente del que muestra el feto; el primero es más rápido que el segundo. La placenta alcanza el 50% de su peso en la semana 28, mientras que el peso del feto en ese momento sólo corresponde al 33% de su peso final. Sin embargo, dado que la vascularización y la superficie vellositaria siguen aumentando hasta el final del embarazo, es poco probable que el peso de la placenta sea representativo de su función. Por otra parte, el tamaño placentario podría limitar el del feto a través del intercambio de nutrientes o la producción de hormonas placentarias. Existen hallazgos experimentales que demostrarían que la masa placentaria puede influir sobre el crecimiento fetal una vez avanzada la gestación. En los recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional se observan con frecuencia vellosidades lesionadas, infartos placentarios, degeneración del sinciciotrofoblasto, corioangiomas placentarios o arteria umbilical única.

Tabla 58-2. Factores que pueden actuar sobre el peso de nacimiento

Factor	*Características*
Nutrición materna	Poco efecto en general. Más importante resulta la desnutrición crónica que la aguda
Hábito de fumar	Factor materno más significativo y evitable
Altura sobre el nivel del mar	Disminuye la disponibilidad fetal de oxígeno
Temperatura	Comprobado en animales. En el ser humano, la fiebre suele ser de breve duración y se debe a infecciones
Clase social	Efecto significativo, a tal punto que debe considerarse la variable independiente; todas las otras serían moduladoras de su efecto
Infecciones maternas	Pueden producir extensos cambios histológicos placentarios o por infección directa del feto
Enfermedades maternas preexistentes	Cardiopatías severas, neumopatías crónicas, insuficiencia renal crónica
Malformaciones uterinas	Disminuyen la capacidad en la zona donde se realiza la implantación
Agentes farmacológicos	El grupo es pequeño: opiáceos, etanol, agentes citotóxicos e inmunosupresores

Tabla 58-3. Algunos factores tisulares de crecimiento

Factor	*Características*
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Mitógeno de células epidérmicas y tejidos fibroblásticos. Estimula en particular el epitelio pulmonar y la diferenciación celular alveolar
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Proteína de alto peso molecular con una subunidad activa y subunidades reguladoras, importante para la maduración de neuronas adrenérgicas y del sistema nervioso simpático

Otros factores de crecimiento: eritropoyetina, factor trofoblástico, factor plaquetario, trofina cerebral dependiente de la hormona de crecimiento

Factores del feto que afectan su propio crecimiento. Hasta el momento sólo se mencionaron los aspectos referidos al crecimiento somático; sin embargo, no se debe despreciar un aspecto mucho más complejo como lo es el crecimiento de los órganos, el cual sigue patrones temporales individuales. La primera fase de la organogénesis es la proliferación tisular, seguida por la diferenciación celular. Esta última no sólo involucra la pérdida de la capacidad para desarrollarse en otros caminos alternativos, sino también la expresión de características morfológicas y funcionales particulares. Si bien el momento y el patrón del desarrollo orgánico están determinados genéticamente, es posible que se vean afectados por factores endocrinos o mecánicos.

Factores tisulares de crecimiento. Son péptidos cuya producción puede realizarse en los propios órganos donde ejercen su acción o en sitios distales. Estos péptidos tienen efectos mitóticos y pleiotróficos sobre los órganos específicos. Algunos de ellos se mencionan en la tabla 58-3.

Crecimiento orgánico. La importancia relativa de los factores que regulan el crecimiento orgánico varía de un órgano a otro. El riñón está genéticamente programado para llegar a la adultez cualesquiera que sean el tamaño somático o las demandas fisiológicas. En cambio, el pulmón parece tener un potencial genético de crecimiento mínimo; en ausencia de los estímulos de distensión apropiados, la hipoplasia es la regla.

Hormonas. La tiroxina y el cortisol parecen tener impedido el pasaje placentario; así, altos niveles en la sangre materna no alteran las concentraciones en la sangre fetal.

En cambio, en las madres tirotóxicas es posible observar un feto tirotóxico, pero esto se debe a la presencia de las inmunoglobulinas en la sangre fetal. Si bien es cierto que las hormonas maternas ven impedido su pasaje al feto, no dejan de tener influencia sobre él, aunque lo hacen de manera indirecta, ya sea manteniendo el metabolismo materno normal o alterándolo.

La hormona fetal con mayor acción sobre el crecimiento del feto es la insulina, que está presente desde la 10ª semana de gestación en el páncreas fetal. Los receptores de insulina fijan somatomedinas y viceversa. Los efectos metabólicos de ambas hormonas podrían estar mediados por los receptores de insulina, y los efectos sobre el crecimiento, por los de somatomedinas. La producción de estas últimas puede ser estimulada por la prolactina, por la somatomamotrofina coriónica y por la insulina, bajo ciertas condiciones. Las somatomedinas influyen sobre el ciclo reproductivo de las células, estimulando el pasaje de la fase de reposo a la fase de síntesis de DNA y la incorporación celular de glucosa y aminoácidos.

Las hormonas tiroideas no parecen tener un efecto destacado sobre el peso y la talla neonatales; sin embargo, es claro su papel crítico en el crecimiento y desarrollo funcional del cerebro.

Interacciones entre hormonas y genoma. Así como existen factores genéticos, existen factores hormonales por los cuales el propio genoma responde a la secreción de células distantes. El conocimiento de éstos merece cierta consideración, ya que son pasibles de modificaciones farmacológicas.

Diferenciación sexual. La evidencia experimental muestra que el dimorfismo hipotalámico depende de la exposición a los andrógenos en un período crítico (véase cap. 53). Si tal exposición tiene lugar en ese período, la diferenciación sexual seguirá el patrón masculino independientemente del sexo genético. En su ausencia, el desarrollo se hará en el sentido del patrón femenino. Este es un ejemplo claro de interacción entre el genoma y un reloj endocrino.

Transformación de la hemoglobina. Durante el período perinatal la hemoglobina fetal cambia a una forma adulta. El control de este proceso, si bien no se conoce muy bien, permite evidenciar una interacción entre hormonas y genoma. La hipofisectomía fetal provoca retardo en la producción de hemoglobina adulta, mientras que las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de hemoglobina fetal.

Todo lo antes mencionado muestra que el crecimiento fetal representa un balance entre fuerzas que tienden a disminuirlo y otras que tienden a acelerarlo, las cuales actúan simultáneamente sobre el programa de crecimiento y maduración fetal.

BIBLIOGRAFIA

Althabe, O.; Labarrere, C. and Telenta, M.: Maternal vascular lesions in placentae of small for gestational age infants. Placenta 6:265-276, 1985.
Alvarez, H.; Benedetti, W. L. and Leonis, V. K.: Obstet. Gynec. 29:637, 1967.
Austin, C. R.; Bavister, B. D. and Edwards, R. G.: Components of capacitation.. In Segal, S. J.; Crozier, R.; Corfman, P. A. and Condliffe, P. E. (eds.): The Regulation of Mammalian Reproduction. C. C. Thomas, Springfield, Ill., 1973, p. 247.
Barcroft, J.: Researchs on Prenatal Life. Blackwell, Oxford, 1946.
Barros, C.: Capacitation of mammalian spermatozoa. In Coutinho, E. M. and Fuchs, F. (eds.): Physiology and Genetics of Reproduction, Part B. Plenum Press, New York, 1974, p. 3.
Batra, S.: Biochem. Biophys. Acta 305:428, 1973.
Bedford, J. M.: J. Reprod. Fertil. 2 (Suppl.):35, 1967.
Benedetti, W. L.; Nieto, F.; Sala, M. A. y Alvarez, H.: Obstet. Ginecol. Lat. Amer. 33:251, 1975.
Botella Llusiá, J.; Caballero, G. A.; Clavero Nuñez, J. A. y Vilar, D. E.: Esterilidad e Infertilidad Humanas. Editorial Científico Médica, Madrid, 1971.
Boyd, J. D. and Hamilton, W. J.: The Human Placenta. W. Heffer and Sons Ltd., Cambridge, 1970.
Caldeyro-Barcia, R. and Heller, H.: Oxytocin. Pergamon Press, Oxford, 1961.
Caldeyro-Barcia, R.; Méndez-Bauer, C.; Poseiro, J. J.; Escarcena, L. A.; Pose, S. V.; Bieniarz, J.; Arnt, L; Gulin, L. and Althabe, O.: Control of human fetal heart rate during labor. In Cassels, D. E. (ed.): The Heart and Circulation in the Newborn and Infant. Grune and Stratton, New York, 1966, p. 7.
Caldeyro-Barcia, R.; Gulin, L. A.; Poseiro, J. J.; Méndez-Bauer, C.; Fonseca, D.; Ruggia, R.; Escarcena, L. A.; Casacuberta, C.; Bustos, R. and Giussi, G.: Intrapartum disturbances in fetal homeostasis and their correlation with respiratory distress syndrome and abnormal EEG in the child. In Dorfman, A. (ed.): Child Care in Health and Disease. Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1968, p. 201.
Campbell, S.; Wladimiroff, J. N and Dewhurss, C. J.: The antenatal measurement of fetal urine production. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80:680, 1973.
Carsten, M. E.: Prostaglandin's part in regulating uterine contraction by transport of calcium. In Southern, E. M. (ed.): The Prostaglandins. Futura, New York, 1973, p. 59.
Chard, T.: The hypothalamus and posterior pituitary of the fetus in the initiation of labour. In Persianinov, L. S.; Chervacova, T. V. and Presl, J. (eds.): Recent Progress in Obstetrics and Gynecology. Excerpta Medica/Avicenum, Amsterdam/Prague, 1974, p. 45.
Comline, K. S.; Cross, K. W.; Dawes, G. S. and Nathanielsz, P. W.: Foetal and Neonatal Physiology. Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium. Cambridge University Press, Cambridge, 1973.
Coutinho, E. M. and Fuchs, F.: Physiology and Genetics of Reproduction, Parts A and B. Plenum Press, New York, 1974.
Dancis, J. and Schneider, H.: Transfer and barrier function. In Grünwald, P. (ed.): The Placenta and its Maternal Supply Line. Medical Teachers Publ., Lancaster, 1975, p. 98.
Dawes, G. S.: Foetal and Neonatal Physiology. A Comparative Study of the Changes at Birth. Year Book Medical Publ. Inc., Chicago. 1968.
Diczfalusy, E.: Fetoplacental hormones and human gestation. In Coutinho, E. M. and Fuchs, F. (eds.): Physiology and Genetics of Reproduction, Part B. Plenum Press, New York, 1974, p. 385.
Fairweather. D. V. and Eskestkab, I.: Amniotic Fluid Research and Clinical Application. Excerpta Medica 1-18, 1978.
Fischer, D. A.: The unique endocrine milieu of the fetus. J. Clin. Invest. 78:603-611, 1986.
Fournier, P. J. R.; Desjardins, P. D. and Friesen, H. G.: Am. J. Obst. Gynec. 118:337, 1974.
Fuchs, A. R.; Fuchs, F.; Husslein, P.; Soloff, M. S. and Fernström, M. J.: Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. Science 215:1396, 1982.
Galimidi, S.; Abusleme, C.; Fraga, A. and Brovetto-Cruz, J.: Clin. Invest. Ginec. Obstet. (España) 3:3, 1976.
Gaspard, U.; Remacle, P.; Van Cauwenberge, J. R.; Colin, C.; Hendrick, J. Cl.; Reuter, A. M.; Legros, J. J. and Franchimont, P.: Simultaneous evaluation of the serum levels of estradiol, prolactin, casein and neurophysins in gestational and nursing women. In Robyn, C. and Harter, M. (eds.): Progress in Prolactin Physiology and Pathology. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1978, p. 233.
Gluckman, P. D. and Liggins, G. C.: Regulation of fetal growth. In Beard and Nathanielsz (eds.): Fetal Physiology and Medicine, 1980.
Goldberg, N. Z.; Haddox, M. K.; Hattle, D. K. and Hadden, J. W.: Cellular mechanisms. In: Proceedings of the 5th International Congress of Pharmacology, vol. 5, Karger, Basel, 1973, p. 146.
Grumbach, M. M.; Kaplan, S. L. and Vinik, A.: In Berson, S. A. (ed.): Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology. North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1973.
Husslein, P.; Fuchs, A. R. and Fuchs, F.: Am. J. Obst. Gynec. 141:688, 1981.
Hytten, F. E. and Leitch, I.: The Physiology of Human Pregnancy. 2nd ed. Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1971

SECCION IX – NEUROFISIOLOGIA

59

Sinapsis, neurotransmisión y generación del impulso nervioso

Juan José López Costa y Jorge Pecci Saavedra

www.el12cirujano.blogspot.com

NEURONA

El estudio de los mecanismos implicados en la transmisión de las señales en el sistema nervioso no puede sino comenzar con una breve descripción de las estructuras involucradas en ello. Ya hace tiempo que las neuronas fueron señaladas como las responsables de transmitir dichas señales. Estas células, que constituyen el parénquima nervioso, presentan ciertas peculiaridades estructurales. En ellas pueden distinguirse un cuerpo neuronal o soma y dos tipos de prolongaciones, las dendritas y los axones. Según el número y la distribución de éstos, se las llamará neuronas unipolares, bipolares o multipolares.

Ramón y Cajal describió en el siglo XIX la *ley de polarización dinámica*, que establecía que el flujo de la información nerviosa tiene un único sentido posible. Este flujo puede dividirse en cuatro componentes:

1. *Polo de entrada.* Clásicamente atribuido a las dendritas, que recogen los estímulos procedentes de otras neuronas, del medio extracelular o del exterior del organismo.
2. *Elemento de decisión.* Este va a evaluar la resultante de toda la actividad recogida por las dendritas, integrándola, y generar o no un impulso nervioso (potencial de acción). Este papel lo cumple el cono axónico, que es la zona del cuerpo neuronal de donde se origina el axón.
3. *Canal de transmisión a distancia.* El axón es la estructura por la que el potencial de acción, o impulso nervioso, se propaga autorregenerándose.
4. *Polos de salida.* Son las terminaciones axónicas a través de las cuales el estímulo es transmitido a otras neuronas o células efectoras.

Pero en realidad en muchas neuronas esa división (dendritas → soma → axón) no se corresponde con la función de esa célula. Por eso se toma a la ley de polarización como referida a una neurona "ideal", como lo es, por ejemplo, una motoneurona, pero jamás como patrón.

Actualmente se admite que la forma de una neurona expresa su función. Y no podría ser de otra manera dada la forma ordenada y específica como se interconectan las neuronas. Existe entonces una infinidad de formas neuronales (fig. 59-1), como, por ejemplo, las neuronas seudomonopolares del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal, que presentan dos prolongaciones, una periférica dirigida hacia los receptores cutáneos, articulares o musculares, y otra central que penetra en la médula y asciende. Totalmente distintas son las células de Purkinje del cerebelo, que, con gran ramificación dendrítica, son capaces de integrar las señales de cientos de miles de aferentes.

Citología de las neuronas. Las neuronas son células de tamaño variable. Las hay pequeñas como las células grano de la corteza cerebelosa, con un diámetro de 5 a 6 μm, mientras que otras son voluminosas, como las llamadas células piramidales gigantes de Betz en la corteza motora, de 25 a 100 μm de diámetro, según la especie.

Soma. El cuerpo neuronal en realidad ocupa un volumen relativamente pequeño comparado con el total de la célula, debido al desarrollo dendrítico y axónico. El soma es un centro metabólico y de importante síntesis proteica. En su estructura, además de componentes celulares como

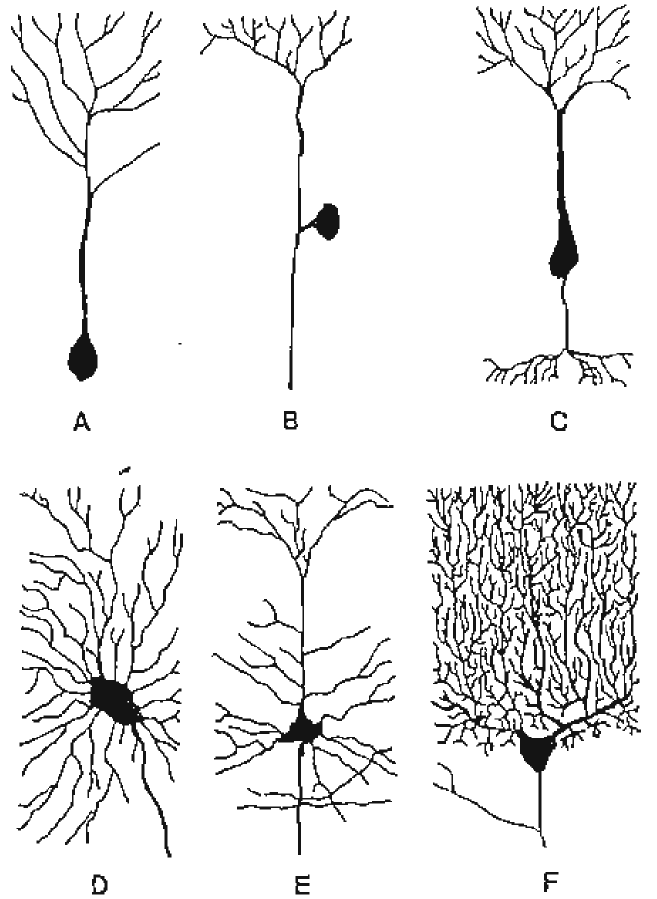


Fig. 59-1. Existen diversos tipos de neuronas. *A.* Células unipolares características de invertebrados. *B.* Las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal son seudomonopolares. En ellas emerge del soma una única prolongación, que se divide inmediatamente. *C.* Célula bipolar, con un proceso dendrítico y uno axónico. *D.* Célula multipolar, con dendritas que emergen de toda la superficie del soma. *E* y *F.* Variantes de células multipolares. (Modificada de Kandel, E. R. y Schwartz, J. H, 1985.)

el núcleo, el retículo endoplasmático, el aparato de Golgi y las mitocondrias, se encuentran los llamados neurofilamentos y neurofibrillas que constituyen una verdadera red de comunicación en todo el citoplasma, lo que Andres denominó *Plasmastrassen* o avenidas del citoplasma: en la observación, por medio de microcinematografía, del movimiento de diversos componentes celulares, incluidas las mitocondrias, éstos semejan automóviles en una avenida embotellada de una gran ciudad.

Dendritas. La mayoría de las células presenta muchas prolongaciones que se ramifican varias veces. Estas dendritas comienzan como una suave extrusión del cuerpo celular, y con cada división se van angostando. Las hay de diversos tipos: rectas o muy sinuosas, largas y cortas, muy o poco ramificadas. La forma del árbol dendrítico está directamente relacionada con la función de la célula, ya que demarca el campo de recepción de impulsos de la neurona.

Las dendritas pueden o no presentar las *espinas dendríticas*, que son pequeñas prolongaciones sobre las cuales tienen lugar las típicas sinapsis axodendríticas.

En el interior de las dendritas hay gran cantidad de mitocondrias, neurofilamentos y microtúbulos, así como conductos del retículo endoplasmático liso, que es un componente que entra en las espinas.

Axón. Habitualmente cada célula nerviosa posee sólo un axón, pero los ejemplos de axones que se ramifican no son difíciles de encontrar entre las raíces sensitivas, las células ganglionares simpáticas y las neuronas más pequeñas del sistema nervioso central en general.

El axón emerge del ápice de una pequeña elevación del soma, llamada *cono axónico*, como una hebra delgada y recta, hasta que alcanza el primer segmento de la vaina de mielina o la primera ramificación. En este punto aumenta bruscamente su grosor hasta su calibre definitivo, el cual mantiene por largas distancias hasta alcanzar las subdivisiones preterminales. La tenue porción de axón entre el cono y el punto en que se agranda se denomina *segmento inicial*, y es aquí donde se origina el potencial de acción.

El contenido citoplasmático no difiere del dendrítico, incluidas las *Plasmatrassen*. Más allá del cono aún se observan mitocondrias, filamentos, túbulos y retículo endoplasmático.

El axón presenta además una o varias varicosidades, llamadas botones sinápticos, que contienen gran cantidad de mitocondrias y vesículas. Estos constituyen los *terminales presinápticos*, y pueden ser: a) botones terminales; b) en pasaje, o c) terminaciones simples.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

AChE	Acetilcolinesterasa
AMPA	Acido aminometoxipropiónico
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
DAA	Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos
DBH	Dopamina-β-hidroxilasa
L-dopa	L-Dihidroxifenilalanina
GABA	Acido gamma-aminobutírico
LTP	Potenciación a largo plazo
MAO	Monoaminooxidasa
NMDA	N-metil-D-aspartato
PA	Potencial de acción
PPSE	Potencial postsináptico excitatorio
PPSI	Potencial postsináptico inhibitorio
PMR	Potencial de membrana en reposo
PNMT	Feniletanolamina-N-metiltransferasa
TH	Tirosina-hidroxilasa
VS	Vesículas sinápticas

SINAPSIS Y NEUROTRANSMISION

La sinapsis es un sitio de interacción entre dos células especializadas para la transmisión del impulso nervioso, generalmente una neurona o su prolongación y otra neurona o efector (por ejemplo, fibra muscular). Está constituida por tres elementos: el terminal presináptico, la célula postsináptica y un espacio o hendidura sináptica. Las sinapsis se clasifican en dos grupos: *eléctricas* y *químicas* (la mayoría).

En las *sinapsis eléctricas* la hendidura sináptica es pequeña (3,5 nm) y la corriente generada por el potencial de acción en la neurona presináptica fluye directamente a la célula postsináptica a través de canales que en su conjunto constituyen uniones comunicantes o en hendidura (*gap junctions*). Los canales iónicos están formados por un par de cilindros denominados *conexones*, uno que atraviesa la membrana plasmática presináptica y otro la postsináptica. Ambos se hallan en contacto entre sí y cada uno está formado por seis moléculas de *conexina*. La conductancia de los canales puede ser modulada por variaciones del pH, del Ca^{2+} citoplasmático o del voltaje y por fosforilaciones dependientes de cinasas evocadas por segundos mensajeros. Las sinapsis eléctricas permiten el envío de señales despolarizantes en forma *bidireccional* y la *sincronización* de neuronas interconectadas. Sin embargo, la transmisión eléctrica no es exclusiva del sistema nervioso, ya que también se la encuentra en el miocardio, el músculo liso y el hígado.

En las *sinapsis químicas* no hay continuidad estructural entre la membrana presináptica y la postsináptica, y la hendidura sináptica es más ancha (20-40 nm); el terminal presináptico posee vesículas sinápticas con miles de moléculas de neurotransmisor (figs. 59-2 y 59-3). El potencial de membrana provoca la liberación del contenido de las vesículas sinápticas en el espacio sináptico en respuesta al aumento de Ca^{2+} que tiene lugar con la llegada de cada potencial de acción axónico. El neurotransmisor se une a re-

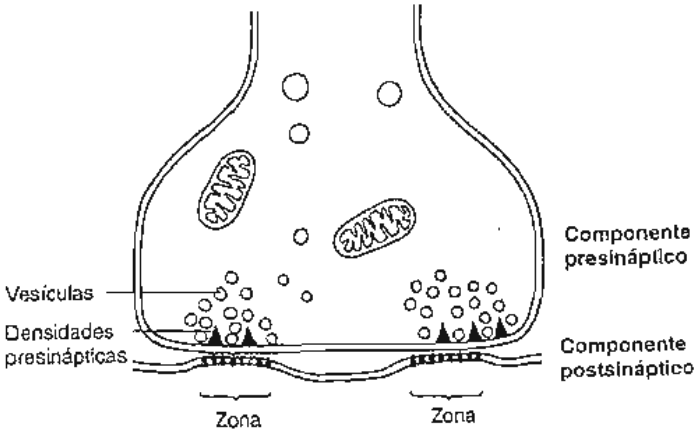


Fig. 59-2. Sinapsis química. Se observan los componentes presinápticos y postsinápticos, con las densidades y las vesículas presinápticas que constituyen las "zonas activas".

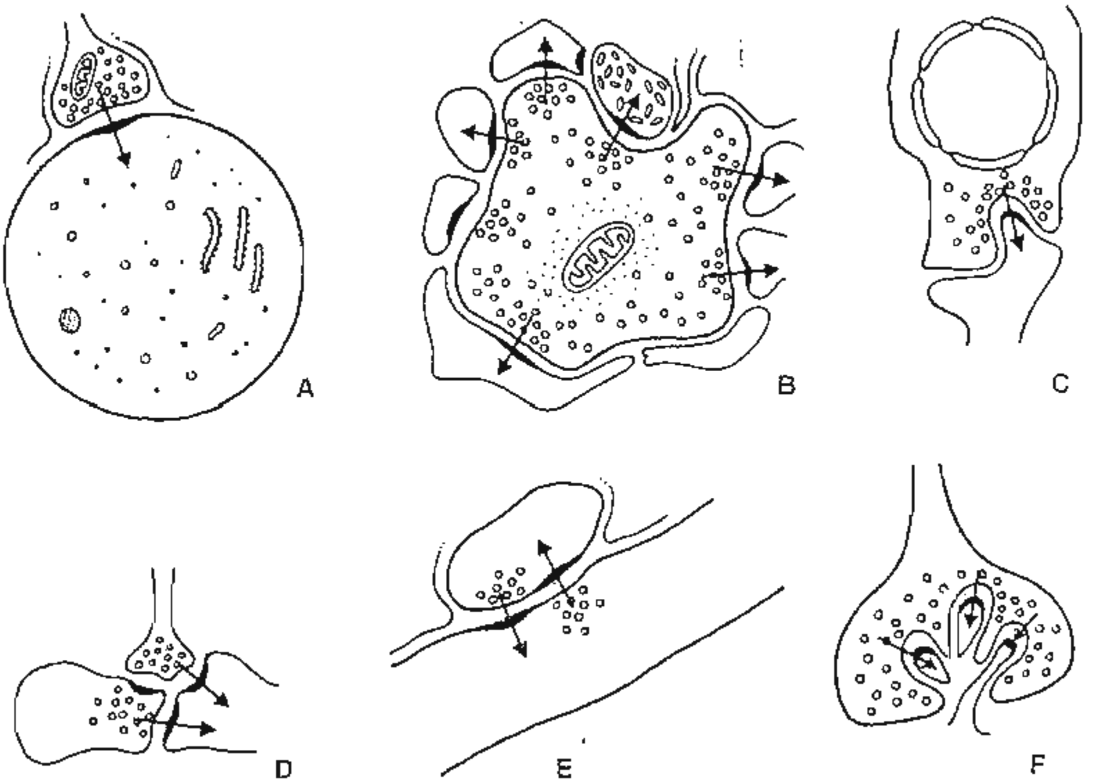


Fig. 59-3. Esquema que ilustra los tipos de contactos sinápticos. *A.* Sinapsis axodendrítica. *B.* Sinapsis axoaxónica y axodendrítica en un complejo glomerular. *C.* Sinapsis somatodendrítica. *D.* Sinapsis dendrodendrítica (tríada). *E.* Sinapsis recíproca. *F.* Sinapsis invaginada

ceptores en la membrana plasmática postsináptica y regula directa o indirectamente la apertura de canales iónicos. Según el tipo de receptor se originará una excitación o una inhibición, lo cual dependerá del receptor y no del transmisor. En general se produce un *retraso* de 0,3 mseg. Pese a la lentitud que tienen en comparación con las sinapsis eléctricas, las sinapsis químicas poseen la propiedad de *amplificación*. Dado que apenas dos moléculas de neurotransmisor son capaces de activar a un receptor, la descarga de una vesícula activa a muchos miles de moléculas, lo cual genera la apertura de miles de canales iónicos que son capaces de despolarizar a una célula postsináptica grande.

Así, en contraste con las sinapsis eléctricas, las sinapsis que usan la transmisión química pueden mediar acciones *excitatorias* o *inhibitorias*, son más flexibles y tienden a producir *comportamientos más complejos*. Como pueden cambiar su efectividad, poseen una *plasticidad* que es importante para la memoria y otras funciones superiores del cerebro.

En las sinapsis eléctricas, cuando se inyecta corriente en la presinapsis, ésta fluye a través de los canales de baja resistencia y alta conductancia que conectan la membrana plasmática presináptica y la postsináptica. Las cargas positivas se depositan en el interior de la membrana de la célula postsináptica y la despolarizan; si la despolarización excede un umbral, se abren canales activados por voltaje que generan un potencial de acción.

En las sinapsis químicas, la corriente inyectada en la presinapsis sale por los canales de reposo de la neurona presináptica en la hendidura sináptica buscando el paso de menor resistencia. El potencial de acción provoca la liberación de un transmisor químico por la neurona presináptica. El transmisor difunde a través de la hendidura sináptica e interactúa con receptores específicos que *despolarizan* (*potencial postsináptico excitatorio* [PPSE]) o *hiperpolarizan* (*potencial postsináptico inhibitorio* [PPSI]) la célula postsináptica (véase más adelante Fenómenos postsinápticos).

La transmisión sináptica. El proceso de transmisión del terminal presináptico de una sinapsis química semeja el proceso de liberación de una glándula endocrina, pero a diferencia del sistema endocrino, en el sistema nervioso la conducción es rápida y se halla dirigida con precisión.

Una variedad de sustancias químicas sirven como neurotransmisores, incluso pequeñas moléculas y péptidos (cuya síntesis se analizará en el próximo parágrafo). Estas sustancias o neurotransmisores se encuentran almacenados en alta concentración en los terminales dentro de vesículas sinápticas.

Al llegar el potencial de acción al terminal se produce la apertura de un canal de Ca^{2+} y, en consecuencia, una pequeña corriente de entrada de Ca^{2+}. Esta entrada es facilitada por la despolarización y disminuida por la hiperpolarización. Una ligera despolarización de la membrana aumenta la entrada de Ca^{2+} e incrementa la cantidad de transmisor liberado por los siguientes potenciales de acción. Una ligera hiperpolarización tiene el efecto opuesto. Alterando la entrada de Ca^{2+} al terminal, pequeños cambios del potencial de membrana pueden hacer a una sinapsis efectiva inoperante o a una sinapsis débil altamente eficaz.

A nivel molecular, las vesículas sinápticas (VS) están ancladas al citoesqueleto por medio de moléculas denominadas *sinapsinas* (Ia, Ib, IIa y IIb). Las sinapsinas Ia y Ib son sensibles a fosforilaciones por cinasas. En forma no fosforilada, las sinapsinas unen las vesículas a los filamentos de actina. Al despolarizarse el terminal presináptico, entra Ca^{2+} que activa a la proteína-cinasa dependiente de Ca^{2+}-calmodulina, se fosforilan las sinapsinas y se liberan las VS, que pueden así moverse hacia el sitio activo.

Las VS viajan hacia el sitio activo en la membrana presináptica, donde se fijan o amarran gracias a reconocimientos moleculares recíprocos. El amarre de las VS involucra la formación de un complejo que incluye *proteínas del citoplasma* (*NSF* [proteína de fusión sensible a la N-etilmaleimida] y *SNAP* [proteínas NSF solubles de amarre]), *proteínas de reconocimiento de la vesícula* que están insertadas en sus membranas y que se denominan genéricamente *V-SNARE* (*VAMP* [proteínas de membrana asociadas a vesículas] o *sinaptobrevinas*), y *proteínas de reconocimiento insertadas en la membrana postsináptica*, denominadas genéricamente *T-SNARE* (*SNAP25* y *sintaxina*).

Temporariamente se formaría un canal iónico durante la fusión de la vesícula secretoria a la membrana presináptica. Este poro es similar a una unión comunicante y se dilata durante la exocitosis, con aumento de la conductancia. La entrada de Ca^{2+} al terminal sería la causante de la dilatación del poro y de la liberación del transmisor. Una vez liberado el transmisor, la membrana de la vesícula se fusiona con la del terminal. Luego la membrana será reciclada hacia el aparato de Golgi por medio de vesículas recubiertas de una proteína denominada *clatrina* (fig. 59-4).

Las neuronas liberan otras sustancias sin necesidad de realizar exocitosis; por ejemplo:

1. Las prostaglandinas, los metabolitos de la lipooxigenasa y gases como el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO) atraviesan la membrana neuronal por *difusión*. Estas sustancias pueden actuar en las sinapsis como *mensajeros químicos* o como *señales retrógradas* que difunden de la célula postsináptica a la presináptica para regular la liberación del transmisor.
2. Otras sustancias pueden salir del terminal nervioso por medio de *proteínas transportadoras* o *carriers* si su concentración intracelular es suficientemente alta. Por ejemplo, los transportadores de GABA y de glutamato, que recaptan al neurotransmisor, en la retina pueden invertir su dirección y liberarlo en el espacio extracelular.
3. Otras sustancias simplemente *salen del terminal a una tasa baja* (escape o *leak out*). Cerca del 90% de la acetilcolina que deja los terminales lo hace de esta forma, pero este flujo, por ser continuo y de bajo nivel, es funcionalmente inefectivo.

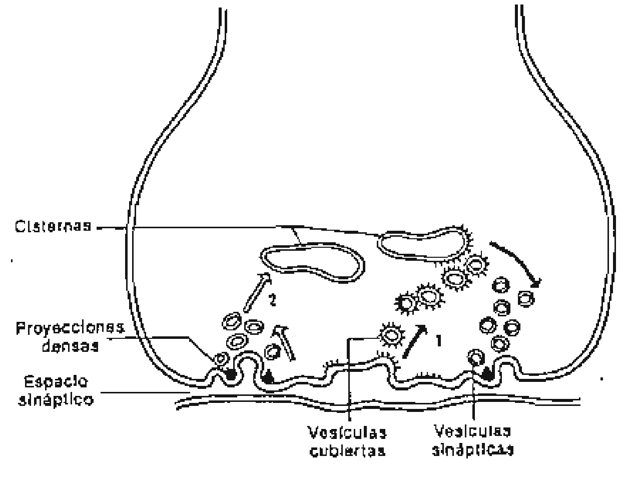


Fig. 59-4. Reciclado de vesículas. Puede ocurrir por dos mecanismos. En el más importante (*1*), el exceso de membrana es recuperado por medio de vesículas recubiertas. Estas no se encuentran en las zonas activas del terminal, sino en las áreas abiertas adyacentes. Cuanto más fenómeno de exocitosis haya, más vesículas recubiertas se originarán. En el segundo mecanismo (2), el exceso de membrana reingresa al terminal por la formación de vesículas no recubiertas en las zonas activas. Estas vesículas convergen y conforman las cisternas. (Modificada de Miller y Heuser, 1984.)

Neurotransmisores

Podemos definir a un transmisor como una sustancia que es liberada en una sinapsis por una neurona y que afecta a otra célula, neurona u órgano efector de manera específica.

Los mensajeros químicos deben reunir cuatro criterios para ser considerados transmisores:

1) ser sintetizados en la neurona;

2) estar presentes en el terminal presináptico y ser liberados para ejercer una acción definida sobre la neurona postsináptica o el órgano efector;

3) cuando se los administra exógenamente, producen la acción del transmisor liberado endógenamente (activa los mismos canales y/o segundos mensajeros);

4) debe existir un mecanismo específico de remoción de su sitio de acción.

El sistema nervioso hace uso de dos clases principales de sustancias químicas: a) neurotransmisores de bajo peso molecular, y b) péptidos neuroactivos o neuropéptidos (pequeñas cadenas de aminoácidos) (tabla 59-1).

Tabla 59-1. Principales neurotransmisores

- Transmisores de bajo peso molecular
  - Aminas biogénicas
    - Noradrenalina (NA)
    - Adrenalina
    - Dopamina (DA)
    - Histamina
    - Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT)
    - Acetilcolina (ACh)
  - Aminoácidos
    - Ácido gamma-aminobutírico (GABA)
    - Glutamato
    - Glicina
- Neuropéptidos
  - Opioides
    - Metencefalina
    - Leuencefalina
    - Dinorfina A/dinorfina B
    - β-Endorfina
  - Péptidos neurohipofisarios
    - Vasopresina (VP) u hormona antidiurética (ADH)
    - Oxitocina (OXT)
    - (Neurofisinas)
  - Taquicininas
    - Sustancia P (SP)
    - Kassinina (sustancia K)
    - Eledoisina
    - Fisalaemina
  - Secretinas
    - Secretina
    - Glucagón
    - Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
    - Polipéptido gástrico inhibidor (GIP)
    - Hormona liberadora de somatotrofina (GHRH)
  - Somatostatinas
    - Somatostatina
    - Polipéptido pancreático (PP)
    - Neuropéptido Y (NPY)
  - Gastrinas
    - Gastrina
    - Colecistocinina (CCK)

El primer grupo está constituido por nueve sustancias: ocho son aminas y, de éstas, siete son aminoácidos o sus derivados. Uno no lo es: el ATP o sus productos de degradación. Todas son pequeñas moléculas cargadas formadas en vías biosintéticas cortas a partir de precursores derivados del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, mayormente mediadas por enzimas citosólicas, y reguladas también por reacciones enzimáticas. La enzima de control es característica del tipo de neurona y usualmente está ausente en otros tipos de neuronas.

Acetilcolina. La síntesis de acetilcolina (ACh) es mediada por una sola reacción enzimática en la que interviene la colina-acetiltransferasa:

$$\boxed{\text{Acetil-CoA} + \text{Colina} \longrightarrow \text{Acetilcolina}}$$

La acetilcolina se encuentra en las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, en neuronas preganglionares de los sistemas simpático y parasimpático, en neuronas posganglionares del sistema parasimpático y en muchas sinapsis del cerebro cuyos cuerpos están localizados en el núcleo basal y sus proyecciones en la corteza.

Aminas biogénicas. Este grupo comprende las *catecolaminas* (así denominadas porque tienen un grupo catecol [3,4-dihidroxibenceno]) y la *serotonina*, aunque también se ha incluido a la *histamina* (fig. 59-5, *A*). Las catecolaminas *dopamina*, *noradrenalina* (norepinefrina) y *adrenalina* (epinefrina) se sintetizan a partir del aminoácido *tirosina* en una vía que comprende cinco enzimas: tirosina-hidroxilasa (TH), descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DAA), dopamina-β-hidroxilasa (DBH) y feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT).

La TH es la enzima limitante en la síntesis de dopamina y noradrenalina, encargada de oxidar la tirosina a L-dihidroxifenilalanina (*L-dopa*). Requiere pteridina reducida como cofactor y está presente en todas las células que sintetizan catecolaminas. La pteridina reducida es sintetizada por la pteridina-reductasa. A continuación la L-dopa es descarboxilada por la DAA para originar *dopamina*, la cual es convertida por la DBH en *noradrenalina*.

En el sistema nervioso central, la noradrenalina se encuentra en el *locus coeruleus*, cumple funciones modulatorias y tiene amplias proyecciones en la corteza, el cerebelo y la médula espinal. Está además en las neuronas posganglionares del sistema nervioso autónomo.

Las células de la médula suprarrenal y algunas neuronas del SNC sintetizan adrenalina. En las células mencionadas, la enzima PNMT metila a la noradrenalina para originar *adrenalina*. La enzima requiere de S-adenosilmetionina como dador de metilos.

Los genes de las enzimas TH, DBH y PNMT se hallan juntos en el mismo cromosoma y su expresión es regulada coordinadamente. Además, las secuencias aminoacídicas de las enzimas TH, DBH y PNMT tienen un alto grado de homología.

Serotonina. La serotonina o *5-hidroxitriptamina* (5-HT) es un neurotransmisor derivado del aminoácido *triptófano*; su síntesis requiere dos enzimas, la triptófano-hidroxilasa (enzima limitante) y la 5-hidroxitriptófano-descarboxilasa (que parece idéntica a la L-dopa-descarboxilasa).

La serotonina se encuentra distribuida en el SNC a lo largo del tronco encefálico preferentemente en la línea media, en los denominados núcleos del rafe. Las neuronas serotoninérgicas proyectan sus axones a la corteza, el hipocampo, el hipotálamo, el cerebelo y la médula espinal (fig. 59-5, *B*). La serotonina participa en la regulación del sueño, el humor, el sexo y el dolor.

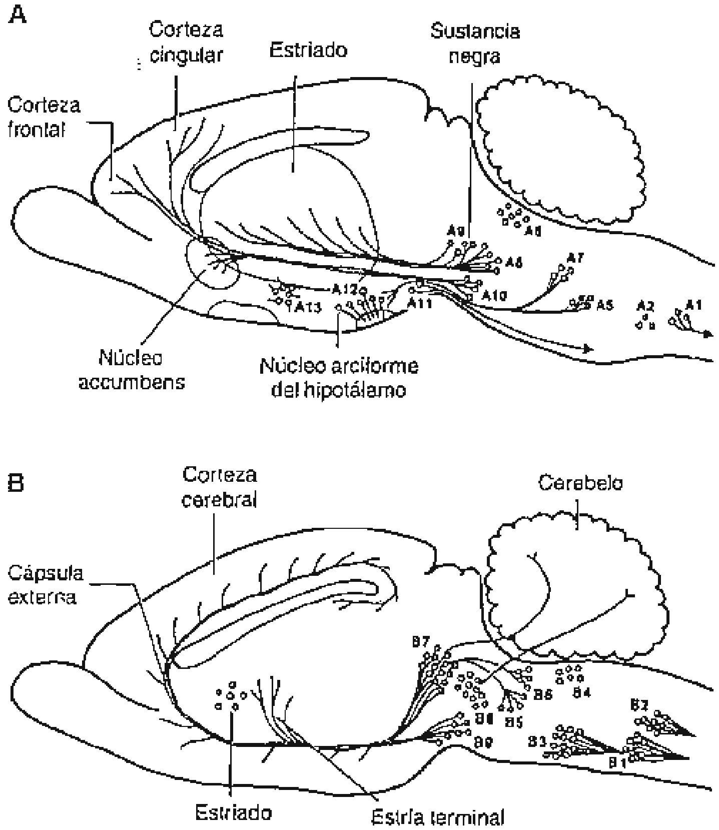


Fig. 59-5. Sistemas aminérgicos. Kjel Fuxe describió y numeró los diversos sistemas aminérgicos del SNC. En la figura se muestran los más relevantes en un dibujo esquemático del SNC de la rata. *A*. Sistemas catecolaminérgicos. *B*. Sistemas serotoninérgicos. (Modificada de Dahlstrom y Fuxe, 1964.)

Histamina. La histamina deriva del aminoácido *histidina* por descarboxilación mediada por la histidina-descarboxilasa (parece ser específica). Es una hormona local, activa en la reacción inflamatoria y en el control de la vasculatura, el músculo liso y las glándulas exocrinas (por ejemplo, la secreción del jugo gástrico). Está concentrada en el hipotálamo, uno de los centros de regulación de la función hormonal.

Aminoácidos transmisores. Los más relevantes son la glicina, el GABA y el glutamato.

La *glicina*, sintetizada a partir de la *serina*, es un transmisor inhibitorio de la médula espinal. El *ácido gamma-aminobutírico* (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio derivado del *ácido glutámico*. Es posiblemente el neurotransmisor inhibitorio más importante y se lo encuentra en la corteza cerebral, el hipocampo, la médula espinal, en las células de Purkinje y en el resto del cerebelo, en las células grano del bulbo olfatorio y en las células amacrinas y horizontales de la retina. También se lo halla en otros tejidos, como las células insulares del páncreas y en la glándula suprarrenal.

El *glutamato* y el *aspartato* son dos aminoácidos excitatorios. El glutamato es probablemente el aminoácido excitatorio más importante del sistema nervioso central de los mamíferos. Actúa sobre cinco subtipos de receptores: a) los ionotrópicos NMDA, KA y AMPA, y b) los metabotrópicos L-AP4 y trans-ACPD. El glutamato está relacionado con la fisiología del aprendizaje por medio de mecanismos de potenciación a largo plazo (LTP) e influye en el desarrollo normal de las conexiones sinápticas. También está relacionado con la epilepsia y el daño isquémico. El ácido glutámico, al ser liberado en exceso en el sistema nervioso en situaciones de isquemia, acarrea daño del sistema nervioso por sobreestimulación de sus receptores.

ATP y adenosina. El ATP y la adenosina actúan como mensajeros químicos en algunas sinapsis. La transmisión purinérgica (adenina y guanina) se encuentra en las neuronas simpáticas que hacen sinapsis con el conducto deferente, el músculo cardíaco, las fibras que inervan el músculo liso del intestino y las neuronas de los ganglios raquídeos que se conectan con el asta dorsal de la médula espinal.

Los neurotransmisores estudiados hasta el momento se encuentran en VS en cuyas membranas hay moléculas transportadoras encargadas de recaptar al neurotransmisor y reconducirlo hacia su interior.

Las catecolaminas en particular son llevadas al interior de las vesículas (pH 5,5) por proteínas transportadoras específicas que han sido caracterizadas por clonación. Las catecolaminas se unen al dominio citoplasmático del transportador y son llevadas a través de la membrana sin carga; al llegar al interior son protonadas y permanecen en el interior de las VS por atrapamiento iónico y a causa de la formación de complejos con ATP.

Neuropéptidos. Mientras que los neurotransmisores mencionados se sintetizan principalmente en los terminales nerviosos, los péptidos son sintetizados en los cuerpos neuronales por ribosomas libres y son conducidos a los terminales por transporte axoplasmático lento. Se trata de derivados de proteínas secretorias, formados en el cuerpo neuronal, procesados en el retículo endoplasmático rugoso y el aparato de Golgi y que llegan luego al terminal por flujo axónico. Existen más de 50, y pueden ser excitatorios o inhibitorios; algunos son hormonas con blancos fuera del SNC (por ejemplo, angiotensina y gastrina) o que se liberan como productos de neurosecreción (oxitocina, vasopresina, somatostatina, hormona luteinizante y hormona liberadora de tirotrofina) y que además de hormonas actúan como transmisores. Los neuropéptidos modulan la sensibilidad y las emociones; por ejemplo, la SP y la ENK modulan el dolor; la γ-MSH, la ACTH y la β-endorfina regulan complejas respuestas al estrés.

Los péptidos presentan una gran diversidad, pero se los puede agrupar en alrededor de 10 familias que comparten largas secuencias aminoacídicas, al igual que los genes que los codifican comparten secuencias de nucleótidos.

La mayoría de los neuropéptidos se obtienen por clivaje de una proteína precursora grande o poliproteína. El *procesamiento de los precursores* de neuropéptidos tiene lugar en el sistema de endomembranas y el *clivaje específico* es llevado a cabo por *serina-proteasas.* Las ventajas biológicas del sistema son dos: 1) a partir de una copia de una proteína se puede producir más de una copia de un neuropéptido (*mecanismo de amplificación*); por ejemplo, el precursor del glucagón posee dos copias de la hormona; 2) una poliproteína simple codificada por un único gen puede liberar distintos neuropéptidos según cómo se procesa la poliproteína; por ejemplo, el gen de la proopiomelanocortina (POMC) en el lóbulo anterior e intermedio de la hipófisis, en el hipotálamo y en otras áreas del cerebro, placenta e intestino origina γ-MSH, ACTH, β-LPH, etcétera.

Péptidos y pequeños neurotransmisores pueden coexistir y ser coliberados, por ejemplo, 5-HT y encefalina, 5-HT y TRH, 5-HT y sustancia P, los tres ejemplos en neuronas del rafe; dopamina y colecistocinina en neuronas de la corteza cerebral; acetilcolina y VIP o acetilcolina y CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) coexisten en las motoneuronas α de la médula espinal. Mientras que la acetilcolina actúa sobre el receptor nicotínico en el músculo estriado, el CGRP estimula a la adenilato-ciclasa (AC) e incrementa la fuerza de contracción por fosforilación dependiente de AMP cíclico.

Inactivación

La remoción del transmisor de la hendidura sináptica pone fin a la transmisión sináptica. La remoción es necesaria para evitar que la sinapsis se vuelva refractaria por desensibilización del receptor. Los mecanismos involucrados son tres: difusión, degradación enzimática y recaptación.

1) La *difusión* es un mecanismo genérico de todo neurotransmisor.

2) La *degradación enzimática* se observa principalmente en el sistema colinérgico. La acetilcolinesterasa (AChE), enzima ubicada en la membrana postsináptica y/o en las membranas de las células musculares, inactiva al neurotransmisor rápidamente al hidrolizarlo en colina y acetato. A continuación el terminal recapta la colina por un mecanismo de alta afinidad.

Existen otras enzimas que degradan neurotransmisores en el sistema nervioso o fuera de él que, sin estar relacionadas con la finalización de la transmisión sináptica, pueden regular la concentración del neurotransmisor en la neurona o inactivar los transmisores que han sido recaptados, como, por ejemplo, la monoaminooxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Se han desarrollado inhibidores de la MAO con utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial y la depresión. Es de notar que estas enzimas no se encuentran en la biofase (hendidura sináptica) sino en el interior de los terminales sinápticos.

Los péptidos se inactivan por difusión y por proteólisis mediante peptidasas extracelulares.

3) La *recaptación* es el mecanismo de inactivación más frecuentemente encontrado en el sistema nervioso. Se inactivan por recaptación la noradrenalina, la dopamina, la serotonina y los aminoácidos glutamato, GABA, glicina y colina. Los neurotransmisores son reincorporados a los terminales presinápticos por mecanismos de alta afinidad que involucran moléculas transportadoras. Los transportadores pertenecen a una superfamilia de proteínas integrales que atraviesan la membrana doce veces, están glicosiladas en el dominio extracelular, dependen de Na^+ y usan energía del ATP. Cada neurona tiene su mecanismo de recaptación característico. Estos mecanismos pueden ser objeto de manipulaciones farmacológicas; así, en las depresiones endógenas en que hay un déficit serotoninérgico, el bloqueo de la recaptación del neurotransmisor por antidepresivos tricíclicos aumenta la concentración de serotonina en la hendidura sináptica y mejora al paciente.

Receptores

Los receptores sinápticos son proteínas de membrana que tienen dos funciones: 1) reconocimiento de transmisores específicos, y 2) activación de los efectores (fig. 59-6 y tabla 59-2).

Los receptores postsinápticos actúan sobre canales iónicos directa o indirectamente.

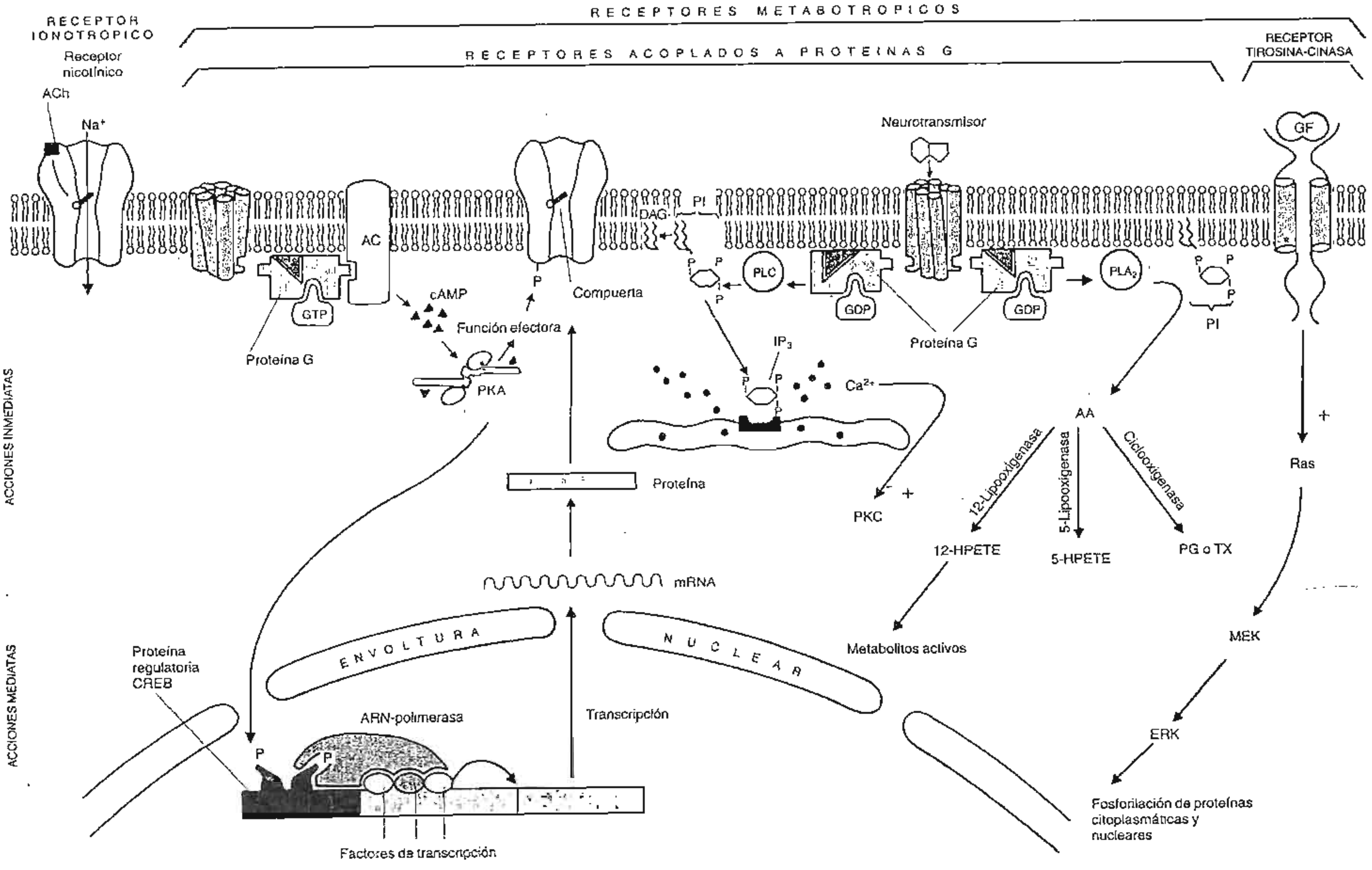

RECEPTOR IONOTROPICO
Receptor nicotínico
ACh
Na⁺
RECEPTORES METABOTROPICOS
RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEINAS G
RECEPTOR TIROSINA-CINASA
GF
Neurotransmisor
AC
GTP
Proteína G
cAMP
Función efectora
PKA
P
Compuerta
DAG
PI
PLC
GDP
GDP
Proteína G
PLA₂
PI
IP₃
Ca²⁺
PKC
+
AA
12-Lipooxigenasa
5-Lipooxigenasa
Ciclooxigenasa
12-HPETE
5-HPETE
PG o TX
Metabolitos activos
+
Ras
MEK
ERK
Fosforilación de proteínas citoplasmáticas y nucleares
Proteína
mRNA
ENVOLTURA NUCLEAR
Transcripción
ARN-polimerasa
Proteína regulatoria CREB
Factores de transcripción
ACCIONES INMEDIATAS
ACCIONES MEDIATAS

Fig. 59-6. Representación esquemática de algunas de las acciones más importantes que resultan de la interacción entre neurotransmisores y receptores en las sinapsis químicas. *ACh,* acetilcolina; *AC,* adenilato-ciclasa; *PKA,* proteína-cinasa dependiente de AMP cíclico; *PI,* fosfatidilinositol; *DAG,* diacilglicerol; *IP₃,* inositol-1,4,5-trisfosfato; *PKC,* proteína-cinasa dependiente de Ca^{2+}; *PLC,* fosfolipasa C; *PLA₂,* fosfolipasa A_2; *AA,* ácido araquidónico; *HPETE,* ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico; *PG,* prostaglandinas; *TX,* tromboxanos; *GF,* factores de crecimiento; *Ras,* proteína citosólica; *ERK* y *MEK,* cinasas.

Tabla 59-2. Neutransmisores principales, sus receptores, localización y mecanismos postsinápticos (modificada de J. R. Cooper)

Neurotransmisor	*Receptor*	*Localización*	*Mecanismo postsináptico*
Acetilcolina	Nicotínico (muscular, neuronal insensible a la α-bungarotoxina y sensible a la α-bungarotoxina)	Placa neuromuscular, ganglios SNA, ¿SNC?	Canal de Na^+ quimiodependiente
	Muscarínico	Efectores SNA, SNC	
	(M_1, M_2, M_3, M_4, M_5)	Ganglio SNA, cuerpo estriado, cerebelo, mesencéfalo	Diacilglicerol, inhibe a la adenilato-ciclasa
Adrenalina/noradrenalina	α_1 (α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}, α_{1D})	Efectores SNA, corteza	Ca^{2+} ¿Fosfatidilinositol?
	α_2 (α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, α_{2D})	Presinápticos, SNC, efectores SNA	
	β_1	Músculo cardíaco	AMP cíclico
	β_2	Efectores SNA, SNC	AMP cíclico
	β_3		
Dopamina	D_1	Hipotálamo, retina, cuerpo estriado	AMP cíclico
	D_2	Cuerpo estriado, hipotálamo, etc.	?
	D_3, D_4, D_5		
Serotonina	5-HT_1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F})	Núcleo del rafe medio, hipocampo, corteza, tálamo	AMP cíclico: cierra canales de K^+
	5-HT_2 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C})	Corteza, amígdala	
	5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6, 5-HT_7		
Histamina	H_1	Hipotálamo, corteza, cuerpo estriado	Fosfatidilinositol
	H_2	Efectores SNA	AMP cíclico
	H_3		
Adenosina	A_1	Hipocampo, cerebelo, retina, cuerpo estriado, etc.	Inhibe a la adenilato-ciclasa
	A_2	Distribución amplia	AMP cíclico
GABA	A	Cerebelo, hipotálamo, globo pálido, bulbo olfatorio, sustancia negra, retina	Aumenta la permeabilidad al Cl^-
	B ($GABA_{B1\alpha}$, $GABA_{B1\delta}$, $GABA_{B2}$)	Presinápticos	
	C		
Glutamato	NMDA, AMPA, kainato, $mGluR_1$, $mGluR_2$, $mGluR_3$, $mGluR_4$, $mGluR_5$, $mGluR_6$, $mGluR_7$	Proyecciones corticófugas, cerebelo, hipocampo, retina	Abre canales de Na^+
Glicina		Médula espinal, tronco encefálico	Aumenta la permeabilidad al Cl^-
Neuropéptidos	μ, δ_1, δ_2, κ (opioides)	Neuronas corticales, hipocampo, rafe, médula espinal	Alteran la conductancia iónica directamente o por medio de segundos mensajeros

Grupo 1: receptores que actúan directamente (ionotrópicos). Cuando se les une el neurotransmisor, estos receptores sufren un cambio conformacional que abre el canal. Son proteínas que atraviesan la membrana compuestas por varias subunidades —cada subunidad es una macromolécula— que forman un canal iónico y reconocen al transmisor.

Hay dos familias genéticas: a) receptor nicotínico de acetilcolina, GABA, glicina y serotonina, y b) receptores de glutamato tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) y no NMDA (fig. 59-6). El paradigma es sin duda el receptor nicotínico, que posee cinco subunidades, cada una de las cuales tiene cuatro dominios transmembrana en hélice α (fig. 59-7).

Los receptores ionotrópicos producen acciones sinápticas relativamente rápidas que duran apenas milisegundos; se encuentran comúnmente en circuitos que median comportamiento.

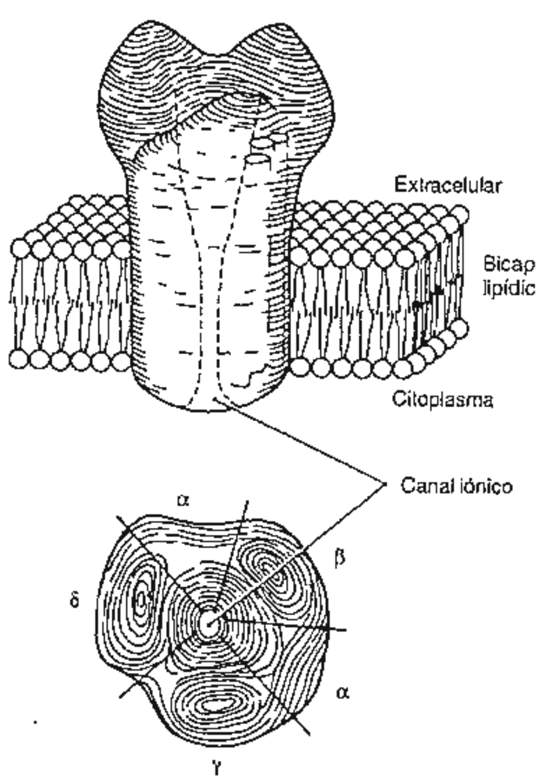


Fig. 59-7. Receptor nicotínico, también llamado canal AChR (canal de sodio asociado al receptor para la ACh). Es una proteína intrínseca de la membrana, constituida por cinco subunidades, que ante la presencia del neurotransmisor pasa del estado de reposo al estado activo y permite así el pasaje de iones Na⁺. (Modificada de McCarthy y col., 1986.)

Grupo 2: receptores que actúan indirectamente abriendo canales (metabotrópicos). El reconocimiento del transmisor y la activación del efector son llevados a cabo por moléculas separadas.

a) ***Receptores acoplados a proteínas G.*** Cada receptor es una proteína singular de transmembrana con 7 dominios α-hélice acoplada a una proteína que une GTP (proteína G) (fig. 59-6). Cuando el receptor se une al transmisor, éste activa a la proteína G. Esta última, que en estado inactivo está unida a GDP, al ser activada se une a GTP y actúa sobre el efector: adenilato-ciclasa (sistema del AMP cíclico), fosfolipasa C (sistema del DAG-IP$_3$) o fosfolipasa A$_2$ (sistema del ácido araquidónico). Estas enzimas producen segundos mensajeros intracelulares como el AMP cíclico (cAMP) o el diacilglicerol (DAG). El segundo mensajero actúa sobre el canal directamente o, más comúnmente, por medio de proteína-cinasas sobre residuos serina o treonina. Son ejemplos de este tipo los receptores adrenérgicos α y β (fig. 59-8), el receptor muscarínico, algún tipo de receptor de glutamato y serotonina, los receptores de neuropéptidos, del olfato y la rodopsina.

Los receptores que actúan indirectamente sobre los canales iónicos producen acciones sinápticas lentas que duran segundos y aun minutos. Sirven para modular el comportamiento y alteran la excitabilidad de las neuronas y la fuerza de las conexiones sinápticas; por ejemplo, el refuerzo del proceso de aprendizaje.

b) ***Receptores tipo tirosina-cinasa.*** Cada receptor es una proteína de transmembrana con un dominio intracitoplasmático (fig. 59-6). Cuando el ligando se une al receptor, usualmente un par de monómeros, se forma un dímero que activa su acción de cinasa, capaz de fosforilarse a sí misma y a gran número de proteínas del citoplasma a nivel de residuos tirosina. Actúa indirectamente por medio de las cinasas sobre receptores iónicos. Hormonas, los factores de crecimiento EGF, FGF, NGF, la insulina y los neuropéptidos se unen a receptores tipo tirosina-cinasa (trk). Estas proteínas comúnmente tienen por objeto producir cambios a largo plazo en la función neuronal. Son responsables de los hechos que ocurren durante la formación de las sinapsis y durante el desarrollo en general.

Segundos mensajeros

Los segundos mensajeros inducen cambios en proteínas específicas por: 1) unión a proteínas blanco; 2) activación de proteína-cinasas que por medio de fosforilaciones activan a proteínas blanco específicas, lo cual asegura la amplificación y distribución de la señal.

Las proteínas objeto de fosforilaciones pueden ser enzimas, proteínas del citoesqueleto, subunidades de canales iónicos o activadores transcripcionales (fig. 59-6).

Algunos de los segundos mensajeros son:

1) el AMP cíclico (cAMP);

2) productos de hidrólisis de fosfolípidos en la membrana plasmática: inositol-1,4,5-trisfosfato y diacilglicerol (fosfolipasa C);

3) ácido araquidónico (fosfolipasa A$_2$);

4) gases difusibles: óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO).

El segundo mensajero mejor estudiado es sin duda el cAMP. Esta pequeña molécula es un nucleótido polar que posee una gran difusibilidad en el citosol. La unión del transmisor al receptor activa a la proteína G y esta última

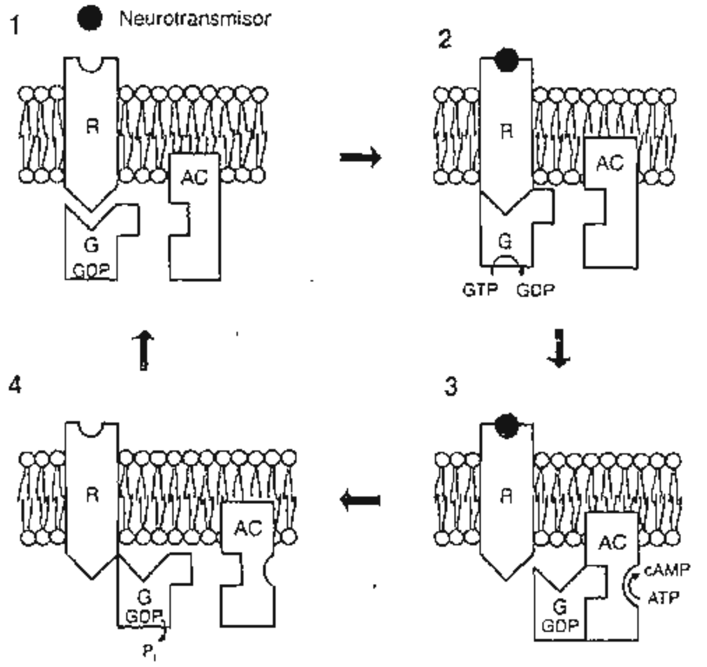


Fig. 59-8. Los efectos de la acción del neurotransmisor sobre el receptor β-adrenérgico (*R*) son mediados por el aumento de los niveles de cAMP por activación de la adenilato-ciclasa (*AC*). Tal activación ocurre por medio de un transductor, la proteína G (*G*). Esta proteína tiene asociada en reposo una molécula de GDP (*1*), la cual, ante la presencia del neurotransmisor, por acción del complejo neurotransmisor-receptor es sustituida por GTP (*2*). La proteína G actúa sobre la subunidad catalítica de la adenilato-ciclasa, la cual convierte al ATP en AMP cíclico (*3*). Esta acción también produce la hidrólisis del GTP en GDP, y luego la proteína G se disocia de la enzima (*4*). (Modificada de Schramm, M. y col., 1983.)

se une a GTP y activa a la adenilato-ciclasa (AC) que convierte al ATP en cAMP. Luego la proteína G acoplada a GTP y a la AC hidroliza el GTP a GDP, se disocia de la ciclasa y se detiene la síntesis de cAMP. La proteína G se podrá unir nuevamente a un complejo receptor-transmisor en la superficie de la célula.

La proteína G tiene tres tipos de subunidades: α, β y γ (fig. 59-6). La subunidad α es el factor de acoplamiento entre el receptor y el efector. Distintas proteínas G tienen distintas subunidades α; por ejemplo, el receptor adrenérgico β activa a la ciclasa al actuar sobre ciertas proteínas G, mientras que otros receptores inhiben a la ciclasa actuando sobre otra proteína G que contiene una subunidad distinta. El cerebro tiene una cantidad excepcionalmente grande de proteínas G, como por ejemplo G_i y G_o; estas proteínas G activan guanilato-ciclasas, fosfolipasas A_2 y C, y probablemente muchos otros mecanismos de transducción de señales.

La subunidad α de las proteínas G del epitelio intestinal es activada permanentemente por la toxina del *Vibrio cholerae*. Otras proteínas G no son afectadas por esta toxina, pero son inactivadas por una toxina de la *Bordetella pertussis*.

Todas las subunidades α se unen a subunidades βγ similares, de las que existen menos isoformas. Estas pueden afectar canales iónicos.

El número de moléculas de proteínas G en la membrana es mayor que el de receptores y sirve como mecanismo de amplificación. Tiene lugar una mayor amplificación cuando la AC activa la síntesis de cAMP.

Las proteína-cinasas dependientes de cAMP (PKA) poseen dos subunidades catalíticas (C) y dos subunidades regulatorias (R). Cuando el cAMP se une a la subunidad R, ésta libera a la subunidad C, que queda libre (activa) para fosforilar proteínas en residuos serina o treonina (próximos a una secuencia especial de fosforilación). La subunidad C posee sitios de unión de ATP que reconocen secuencias específicas de aminoácidos. Cuando disminuye el cAMP, se disocia de C y ésta se une a R.

Otras PK, dependientes de cGMP (PKG) o de Ca^{2+}-calmodulina (PKC), también tienen dominios regulatorios y catalíticos.

Segundos mensajeros generados por hidrólisis de fosfolípidos en la cara interna de la membrana celular. Intervienen dos fosfolipasas, A_2 y C, según cuál sea la unión del sustrato, el fosfatidilinositol (PI) (fig. 59-6), sobre la que actúan.

Dependiendo del sustrato, la fosfolipasa C, al ser estimulada por la secuencia receptor-proteína G, produce diacilglicerol (DAG) e inositoles-fosfato (IP_1, IP_2 o IP_3):

$$\text{Fosfatidilinositol (PI)} \rightarrow \text{Inositol-1-fosfato } (IP_1) + \text{DAG}$$

$$\text{Fosfatidilinositol-fosfato (PIP)} \rightarrow$$
$$\rightarrow \text{Inositol-difosfato } (IP_2) + \text{DAG}$$

$$\text{Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato } (PIP_2) \rightarrow$$
$$\rightarrow \text{Inositol-1,4,5-trisfosfato } (IP_3) + \text{DAG}$$

$$IP_3 \xrightarrow{PK} IP_4 \xrightarrow{PK} IP_5$$

Todos los IP son degradados por fosfatasas (bloqueables por litio) y el inositol se incorpora a las membranas.

El DAG, que es hidrofóbico, permanece dentro de la membrana, donde activa a la *proteína-cinasa C* (PKC). La PKC se acerca a la membrana y fosforila sustratos que están en el citoplasma o asociados a la membrana.

Hay nueve isoformas de PKC (todas presentes en el sistema nervioso), codificadas por distintos genes. Un gen origina dos transcriptos, βI y βII, por empalme alternativo. Cada enzima tiene dominios R y C en la misma cadena polipeptídica y, al igual que la PKA, puede fosforilarse a sí misma.

De las nueve isoformas, las cuatro mayores (α, βI, βII y γ) son activadas por el Ca^{2+}, mientras que las formas δ, ε y ζ son independientes del Ca^{2+}. De las cuatro mayores, sólo la γ es activada por bajas concentraciones de ácido araquidónico, mientras que las demás isoformas responden al DAG y a los ésteres de forbol.

Algunos transmisores llevan a la formación de IP_3. El IP_3 aumenta la concentración de Ca^{2+} al liberarlo de los depósitos intracelulares. El Ca^{2+} activa la Ca^{2+}-calmodulina y ésta activa a la PKC.

Vía del ácido araquidónico. El receptor que activa la fosfolipasa A_2 libera ácido araquidónico (AA) de la membrana. El AA origina una familia de metabolitos activos de 20 carbonos denominados eicosanoides. El AA es metabolizado por tres enzimas: ciclooxigenasa (que origina prostaglandinas y tromboxanos), varias lipooxigenasas y citocromo P450, complejo que contiene hem (oxida al AA y a metabolitos de las dos enzimas previas).

Los metabolitos del AA poseen potentes acciones en la inflamación, en la lesión tisular y en el control del músculo liso de vasos sanguíneos y pulmones. Las prostaglandinas y tromboxanos también están presentes en el sistema nervioso y su síntesis se incrementa por estimulación no específica, como sucede en el shock electroconvulsivo, en traumatismos o en la isquemia cerebral aguda. Los eicosanoides modulan la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal por un mecanismo desconocido.

El ácido araquidónico y sus metabolitos son altamente liposolubles, difunden a través de las membranas y activan a la misma célula o a células vecinas. Son mensajeros transcelulares y pueden actuar como mensajeros retrógrados.

Otros segundos mensajeros: NO, CO y cGMP. La guanilato-ciclasa (GC) sintetiza cGMP a partir de GTP. Una variedad de neurotransmisores y hormonas estimulan a la GC, y luego el cGMP actúa sobre PK específicas (PKG). El cGMP actúa directamente sobre canales iónicos en los segmentos externos de los bastones. La PKG difiere de la PKA pues se trata de un solo polipéptido que contiene dominios R (se les une cGMP) y C. La fosforilación por PKG asciende a un 10% de la producida por la PKA. Las cantidades más importantes de fosforilación dependiente de cGMP se observan en las células de Purkinje del cerebelo. La síntesis de cGMP también es estimulada por el NO y el CO.

El óxido nítrico (NO) es sintetizado en las neuronas por la enzima sintasa de óxido nítrico (NOS) en respuesta al receptor de glutamato tipo NMDA. La entrada de Ca^{2+} estimula a la proteína Ca^{2+}-calmodulina y ésta a la NOS. El NO también es producido por el endotelio vascular (véase cap. 23) y por los macrófagos.

Tanto el NO como el CO y los metabolitos del AA atraviesan las membranas, afectan células cercanas sin actuar sobre receptores de superficie y tienen una vida media breve, por lo que sería más apropiado denominarlos mensajeros transcelulares en lugar de segundos mensajeros.

Acción de los segundos mensajeros. Las vías de los segundos mensajeros pueden interactuar entre sí, fenómeno que ha sido denominado "comunicación cruzada". Esto es posible porque las enzimas, canales o proteínas del citoesqueleto pueden ser modificados en más de un sitio.

Las lentas acciones sinápticas producidas por los segundos mensajeros modulan la excitabilidad de las neuronas, mientras que las acciones sinápticas rápidas median la transmisión sináptica. Sin embargo, se ha descubierto que las proteínas G también pueden actuar directamente sobre los canales iónicos provocando su apertura o cierre sin la intervención de un segundo mensajero o una PK (por ejemplo, hiperpolarización del músculo cardíaco mediada por receptor muscarínico-proteína G-apertura de canales de K). Algunos canales son modulados directamente por segundos mensajeros (por ejemplo, canales iónicos de cationes en fotorreceptores estimulados por cGMP). Finalmente, otros canales iónicos son regulados en forma mixta: directamente por un segundo mensajero e indirectamente por fosforilaciones dependientes del mismo segundo mensajero.

Los segundos mensajeros son responsables de la desensibilización de los receptores. Luego de la exposición prolongada a un mismo transmisor, un receptor se hace refractario a aplicaciones posteriores de éste por un proceso llamado *desensibilización*, el cual es consecuencia de fosforilaciones. El receptor adrenérgico β es fosforilado en el dominio citoplasmático que interactúa con las proteínas G por una proteína-cinasa independiente del cAMP (β-ARK), una PKA y una PKC. El grado de desensibilización se correlaciona con el grado de fosforilación, y esto atenúa la capacidad del receptor para activar a las proteínas G. El principal efecto de la β-ARK es promover la unión de una proteína inhibitoria al receptor fosforilado (de modo similar a la acción de la arrestina sobre la rodopsina [véanse caps. 60 y 66]).

Los receptores que actúan directamente sobre canales iónicos también pueden ser modulados por fosforilaciones. La PKA fosforila las subunidades γ y δ del receptor nicotínico y la PKC y la PKT también fosforilan al receptor nicotínico.

Finalmente, los transmisores, al actuar a través de segundos mensajeros, fosforilan proteínas transcripcionales y alteran la expresión génica al inducir la síntesis de nuevas proteínas. Estas modificaciones insumen días o más tiempo y son características del desarrollo neuronal y de los cambios a largo plazo que subyacen a la memoria. Por ejemplo, en el SNC, ante la estimulación por estrés severo, frío o inmovilización de un animal, se produce el disparo persistente de las neuronas adrenérgicas, aumenta el cAMP, la PK fosforila a la TH y la libera del freno inhibitorio y se fosforilan proteínas reguladoras transcripcionales (proteína transcripcional CREB) que se unen a la región regulatoria del DNA, que está corriente arriba de la zona codificadora del gen de la TH. Se facilita así el reconocimiento por la RNA-polimerasa de la región promotora y el incremento de la transcripción del gen.

Sinapsis neuromuscular

La sinapsis química es la forma predominante de comunicación en el cerebro y, como ya se señaló, tiene dos ventajas adaptativas: amplifica señales y sus acciones son modificables.

El ejemplo paradigmático de sinapsis química en que el transmisor gatilla directamente un canal es sin duda la sinapsis neuromuscular; es también la mejor estudiada y la más accesible, ya que se ve con el microscopio óptico y una fibra muscular recibe solamente un axón. El axón de la neurona motora contacta con la membrana de la fibra muscular en una zona que se invagina para recibir los botones sinápticos, denominada *placa motora*. La fibra pierde su vaina de mielina y queda recubierta solamente por células de Schwann en la parte de los botones que no toma contacto con las fibras musculares. El botón terminal contiene en su interior mitocondrias y vesículas sinápticas con acetilcolina. Posee además los elementos del citoesqueleto y zonas activas que aseguran la liberación del transmisor. Cada terminal tiene canales de Ca^{2+} activados por voltaje que permiten la entrada de Ca^{2+} al arribar el potencial de acción, lo cual induce la fusión de las vesículas sinápticas a las zonas activas que se encuentran enfrentadas con los pliegues de la membrana postsináptica. En la placa motora hay dos tipos de canales de Na^+. Uno es el receptor nicotínico, que es un canal de Na^+ *per se* cuya apertura depende de la unión del ligando, es decir, la acetilcolina. El segundo canal de Na^+ es dependiente de voltaje y se abre cuando el potencial de membrana llega a un umbral determinado.

La amplitud del potencial de placa terminal es inusualmente elevado (70 mV). Para generar un potencial de acción (PA) es necesario que la acetilcolina liberada se una a los receptores nicotínicos; de esta forma los canales se abren y entra Na^+ y sale K^+, lo cual despolariza la placa y genera el potencial de placa terminal, que determina la apertura de canales de Na^+ gatillados por voltaje; por último, la entrada Na^+ despolariza las fibras musculares (PA).

El receptor nicotínico es una proteína de transmembrana compuesta por cinco subunidades (dos α, β, γ y δ) que posee dos funciones: 1) reconoce y se une al neurotransmisor, y 2) crea un poro por el que pasan iones (Na^+ y K^+) (fig. 59-7). Para provocar la apertura del canal la acetilcolina se une a la subunidad α, la cual es inhibida por la α-bungarotoxina. Por el canal pasan también cationes divalentes y algunos cationes orgánicos.

Los canales de Na^+ dependientes de voltaje permiten la entrada de Na^+; como el flujo es regenerativo, la despolarización de la célula causada por la entrada de Na^+ abre más canales de Na^+ dependientes de voltaje y genera así el potencial de acción. En cambio, el número de canales de Na^+ activados por la acetilcolina depende de la cantidad de neurotransmisor liberado.

La alteración de la función de la sinapsis de la placa motora origina la enfermedad denominada *miastenia gravis*, que se caracteriza por *debilidad muscular* y se exterioriza por signos como ptosis palpebral (caída de los párpados) y dificultad para los movimientos oculares. Es causada principalmente por un mecanismo autoinmune en el cual se generan anticuerpos contra el receptor nicotínico que llevan a una reducción del número de receptores funcionales o impiden la interacción de éstos con la acetilcolina.

La reducción de la eficacia de la transmisión neuromuscular en la miastenia puede ser determinada por la electromiografía de una sola fibra midiendo el intervalo entre las descargas de diferentes fibras musculares inervadas por la misma neurona motora. Esa variación depende de la velocidad de conducción, de la liberación del transmisor y de la activación de la membrana postsináptica, y está incrementada notoriamente en la miastenia gravis.

En los pacientes con miastenia gravis se observa una disminución del PA compuesto ante una frecuencia de estimulación de 2 a 5 por segundo, de manera similar a lo que ocurre con la δ-tubocurarina. Esta disminución se revierte con el uso de neostigmina (fármaco con actividad anticolinesterasa), al aumentar la cantidad de neurotransmisor en la interfase.

Se han desarrollado modelos animales de miastenia gravis produciendo la síntesis de anticuerpos contra el receptor nicotínico. Se observa reducción de la amplitud de los potenciales miniatura de placa, aplanamiento de los pliegues postsinápticos y depósito de anticuerpos y complemento en la postsinapsis. Los anticuerpos reconocen una zona de unión de la α-bungarotoxina o un área de la subunidad α denominada región inmunogénica principal. Tal vez estos anticuerpos se generen luego de infecciones virales o bacterianas que pueden compartir epitopos o alterar la superficie de la membrana y hacerla inmunogénica. Los anticuerpos pueden impedir la unión con el receptor y/o disminuir el número de receptores por un aumento de su recambio y degradación. Más recientemente se ha comprobado la participación de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II y de linfocitos T que se activarían contra el receptor nicotínico. En personas con determinados tipos de MHC existe una mayor susceptibilidad a desarrollar miastenia gravis.

Sin embargo, no todos los casos de miastenia son autoinmunes, ya que existen formas congénitas que carecen de anticuerpos contra los receptores. Se han descrito casos de recién nacidos miasténicos hijos de madres no miasténicas, cuya enfermedad puede obedecer a anomalías de los terminales presinápticos (alteraciones en la liberación) o a anomalías en la postsinapsis (falta congénita de acetilcolinesterasa, incapacidad de los receptores para responder a la acetilcolina, bajo número de receptores de acetilcolina o canales de apertura lenta).

Otra alteración de la transmisión a nivel de la placa neuromuscular es el *síndrome de Lambert-Eaton*, que se caracteriza por un incremento de la respuesta que lleva a bloqueo neuromuscular por facilitación. El primer potencial de acción postsináptico es pequeño, pero los siguientes aumentan hasta cuatro veces la amplitud del potencial inicial si se estimula con una frecuencia de 5 veces por segundo. El bloqueo por facilitación ha sido descrito inicialmente en pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón. Estas células poseen canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje que generan la síntesis de anticuerpos, los cuales se unen a los canales de Ca^{2+} localizados en la membrana presináptica y alteran la liberación del neurotransmisor. El síndrome de Lambert-Eaton también ha sido descrito en pacientes no cancerosos. El *botulismo* se asocia asimismo con alteraciones de la liberación de acetilcolina. En ambos casos se puede instaurar un tratamiento con agentes que facilitan la liberación del neurotransmisor (gluconato de calcio y guanidina).

GENERACION DEL IMPULSO NERVIOSO

Patricio O'Donnell y Jorge H. Pazo

Fenómenos postsinápticos

Como ya se ha mencionado, el neurotransmisor liberado por el terminal presináptico ante la llegada de un PA, una vez atravesado el espacio sináptico, se une a los receptores ubicados en la membrana postsináptica. Esta interacción puede provocar cambios en la conductancia iónica a nivel del componente postsináptico que determinarán la modificación del patrón de descarga de la neurona postsináptica, u otras acciones sobre la postsinapsis que denominamos "moduladoras", que varían desde cambios metabólicos en la célula postsináptica hasta influencias en la excitabilidad de esa neurona ante otros estímulos.

La función de las sinapsis es la de transmitir el impulso nervioso de una célula a otra. Para ello son de fundamental importancia los canales iónicos quimiodependientes.

El neurotransmisor puede actuar abriendo canales que están cerrados en el potencial de membrana en reposo (PMR) o cerrando canales abiertos en el PMR.

Potenciales electrotónicos. Los cambios en la conductancia iónica resultantes determinan variaciones en el potencial de membrana de la postsinapsis. Estas reciben la denominación genérica de *potenciales electrotónicos, potenciales subumbrales* o *potenciales graduados*, por diversas características que en su momento analizaremos.

Tales variaciones pueden ser de dos tipos: a) una disminución del potencial de membrana, o despolarización, la cual, por hacer más probable la generación de un nuevo PA, recibe el nombre de *potencial postsináptico excitatorio (PPSE)*; b) la otra posibilidad es la hiperpolarización, que al alejar la posibilidad de un nuevo PA se denomina *potencial postsináptico inhibitorio (PPSI)* (fig. 59-9).

Los PPSE resultan entonces de la apertura de canales de Na^+ químicamente excitables, como ocurre con la activación del receptor nicotínico o canal activado por acetilcolina (AChR). La entrada de sodio conduce a una disminución en la polaridad de la membrana. Los AChR están cerrados en ausencia de acetilcolina, y en presencia del neurotransmisor varios miles de canales se abren en forma "todo o nada" durante aproximadamente 1 mseg. El flujo de corriente resultante depende del número de canales abiertos, y éste de la cantidad de neurotransmisor liberado. Por ello se los llama potenciales graduados, ya que su voltaje será mayor cuanto mayor sea el estímulo.

Los PPSI, por otra parte, resultan de la actividad de ciertos neurotransmisores sobre canales de Cl^- o de K^+, y como los potenciales de equilibrio de ambos iones son aún más negativos que el PMR, la apertura de estos canales hiperpolariza la membrana. En realidad, el potencial de equilibrio del Cl^- es prácticamente igual al PMR, por lo que la apertura de esos canales no produciría flujo neto de iones,

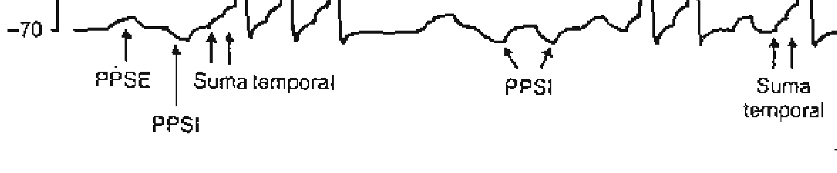


Fig. 59-9. Registro intracelular de la actividad eléctrica neuronal con la técnica de clampeo de voltaje (véase más adelante), en el que se observan potenciales excitatorios e inhibitorios postsinápticos (*PPSE* y *PPSI*), y potenciales de acción (*PA*), cuya frecuencia de aparición aumenta ante varios PPSE y disminuye por acción de los PPSI.

y por lo tanto no habría PPSI. Ello siempre que la célula se halle en reposo, ya que si esta apertura de canales de Cl⁻ tiene lugar durante una despolarización, habrá entonces entrada del ion con reducción de la amplitud de esa despolarización, lo cual constituye en la práctica una inhibición.

En ciertas sinapsis a nivel de la médula espinal se ha demostrado la existencia de una bomba que extrae Cl⁻ de la célula que lo aleja de su potencial de equilibrio, lo cual permitiría el flujo iónico ante la apertura de estos canales y generaría así un PPSI.

El GABA y la glicina usan este mecanismo de aumento de la permeabilidad al Cl⁻ en sus efectos inhibitorios.

Otro resultado posible de la interacción neurotransmisor-receptor es el cierre de canales iónicos abiertos en reposo, como ocurre con la activación de los receptores muscarínicos, los cuales cierran canales de K⁺ (canales M) presentes en la superficie de la membrana, ya que este receptor actúa por intermedio de un segundo mensajero derivado del metabolismo de fosfolípidos de membrana, mecanismo que ya fue explicado. Algo similar se observa también en receptores adrenérgicos en la corteza, los cuales, mediante un aumento del cAMP, cierran canales de K⁺ calcio-dependientes. Esto lleva a una despolarización 10.000 veces más lenta que la obtenida por la apertura de canales de sodio.

Los potenciales electrotónicos se propagan decreciendo en el tiempo y en el espacio. La mayoría de las neuronas reciben señales provenientes de varios, incluso de miles de terminales axónicos. Los impulsos que arriban por ellos originan gran número de PPSE y PPSI simultáneos, que se propagan por la superficie neuronal decreciendo en el tiempo y en el espacio.

Este decremento temporoespacial en la amplitud de los potenciales postsinápticos electrotónicos está determinado por las propiedades de cable de la membrana: *resistencia* y *capacitancia*.

En una sinapsis dada, una vez cesado el estímulo, la despolarización que constituye el PPSE se va reduciendo paulatinamente. Esta demora en volver al potencial de reposo se debe a la capacitancia de la membrana, o sea, a su capacidad de almacenar cargas a ambos lados de su superficie.

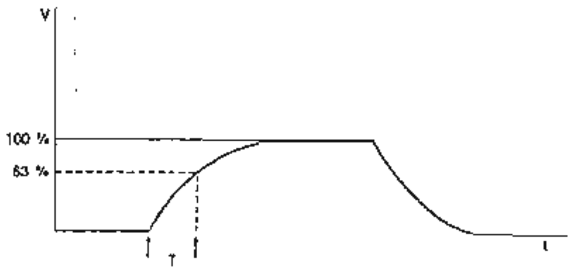


Fig. 59-10. Potencial despolarizante. τ, constante de tiempo. Esta es el tiempo que tarda el potencial en alcanzar el 63% de su valor final, y está determinada por la capacitancia de la membrana. A mayor capacidad de almacenar cargas, más iones irán a cargar la membrana y habrá pocos disponibles para la corriente. En la medida que transcurre el tiempo y la membrana se carga, habrá más cargas disponibles para ser movilizadas, para llegar finalmente al máximo del potencial cuando la membrana se cargó completamente.

Esta propiedad puede medirse utilizando la *constante de tiempo* (τ), que es el tiempo que tarda la variación del potencial en llegar al 63% de su valor final (fig. 59-10).

Ya que por un terminal presináptico pueden llegar varios PA seguidos, los PPSE por ellos generados podrán sumarse o no dependiendo de la constante de tiempo de la membrana postsináptica (fig. 59-11).

En las zonas de membrana donde son generadas estas señales (PPSE, PPSI o potencial generador) existe una diferencia de potencial con las áreas vecinas, por lo que hay flujo de corriente desde la localización actual del potencial hacia su periferia. Como este flujo de corriente iónica se enfrenta a la resistencia del citoplasma y de la membrana, la amplitud de este potencial va decreciendo a medida que se propaga. Este decremento puede cuantificarse con otro parámetro, la *constante de espacio* (λ), que es la distancia a la que una diferencia de potencial puede propagarse pasivamente sobre la superficie de la membrana decreciendo un 37% de su amplitud original (fig. 59-12).

Sumas temporal y espacial. Integración de señales. Puede ocurrir que llegue un segundo PA cuando aún persiste el PPSE o PPSI generado por el anterior. En tal caso,

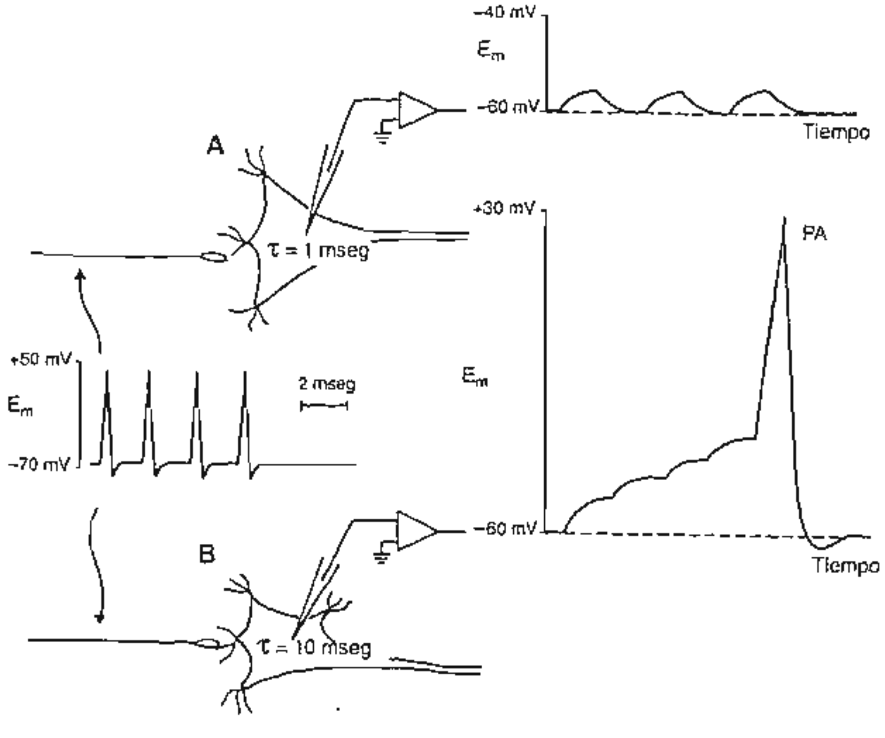


Fig. 59-11. Constante de tiempo. La llegada de potenciales de acción (*PA*) con una misma frecuencia a dos células con distinta constante de tiempo (τ) e igual constante de espacio (λ) provoca diferentes efectos postsinápticos. En *A*, τ = 1 mseg y los PPSE obtenidos no llegan a sumarse. En *B*, τ = 10 mseg, por lo cual los PPSE se suman, alcanzan el umbral y disparan un PA. E_m, potencial de membrana.

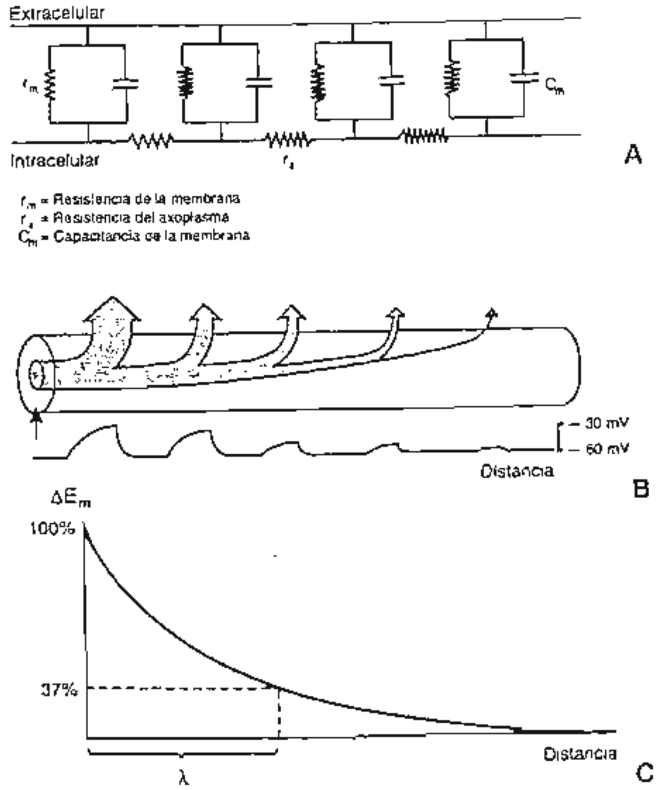

Extracelular
r_m
C_m
Intracelular
r_a
A
r_m = Resistencia de la membrana
r_a = Resistencia del axoplasma
C_m = Capacitancia de la membrana
– 30 mV
– 60 mV
Distancia
B
ΔE_m
100%
37%
λ
Distancia
C

Fig. 59-12. Constante de espacio. *A.* Una dendrita vista como sucesión de segmentos de membrana con idénticas propiedades de cable: resistencia (r_m) y capacitancia (C_m). Se utiliza el modelo del equivalente eléctrico de la membrana, en el que estas propiedades se pueden representar con componentes de un circuito eléctrico. *B.* Generando un potencial electrotónico en un sector de esa dendrita (*flecha*), éste se propaga a zonas vecinas decreciendo debido al incremento de la resistencia con la distancia (véase el texto). *C.* Caída exponencial de la diferencia de potencial (ΔE_m) desde el sitio de origen. Constante de espacio (λ) es la distancia a la que cae el 37% la ΔE_m inicial. (Modificada de Kandel, E. R., 1985.)

el segundo potencial postsináptico parte de una despolarización previa (fig. 59-11) y se suman los valores de los potenciales postsinápticos. A esto llamamos *suma temporal*. Con una constante de tiempo mayor, hay más posibilidades de que un segundo potencial postsináptico se sume al previo.

Por otra parte, y debido al gran número de aferentes que recibe una neurona, puede ocurrir que lleguen varias señales simultáneamente. Ello implica la existencia concomitante de varios PPSE o PPSI, los cuales, al propagarse, pueden también confluir y sumarse. Llamamos a esto *suma espacial*, y en ella es importante, además de la constante de tiempo, la constante de espacio.

En una motoneurona, por ejemplo, que recibe más de mil aferentes, todos los potenciales subumbrales se propagan de esta manera, sumándose, por lo que puede determinarse en cada segmento de la membrana la suma algebraica de toda la actividad que llega a ese punto. En estas neuronas es de gran importancia la zona del segmento inicial, el componente integrativo de la neurona, en la que se originan los PA. Es la suma de potenciales electrotónicos llegados al segmento inicial la que determinará la frecuencia de descarga de esa neurona.

Regulación de la actividad sináptica

La transmisión sináptica es un fenómeno tan complejo que resulta imprescindible que sea objeto de modulaciones sutiles. Estas son las modificaciones que subyacen en gran parte de la plasticidad del sistema nervioso.

Podemos agrupar los mecanismos que ajustan o modifican la transmisión sináptica en dos tipos principales: 1) *presinápticos*, que varían la cantidad de neurotransmisor liberado y la duración de su acción, y 2) *postsinápticos*, que influyen en la efectividad del neurotransmisor en la respuesta postsináptica.

1. Mecanismos presinápticos. La liberación de neurotransmisor y por lo tanto el efecto postsináptico se modifican por:

Frecuencia de activación del terminal presináptico. Ante la llegada de varios impulsos, la cantidad de neurotransmisor liberado aumenta con las descargas sucesivas. Es el caso de una salva de potenciales de acción, en que el incremento progresivo en la cantidad liberada se denomina *potenciación tetánica*. Una vez cesado el tren de estímulos, el terminal aún responderá con mayor liberación por un tiempo, en lo que se conoce como *potenciación postetánica*.

Estos fenómenos pueden explicarse por variaciones en

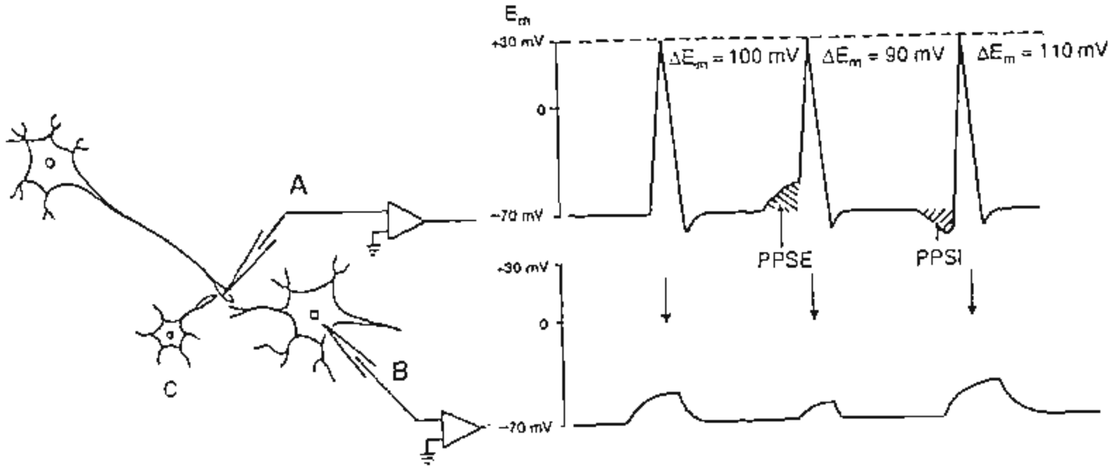


Fig. 59-13. Inhibición presináptica. En *A* se observa el registro en el terminal presináptico con la llegada de tres potenciales de acción (*PA*), de los cuales el segundo es precedido por una despolarización provocada por la neurona C. Ello hace que la ΔE_m del PA sea menor (de 100 mV a 90 mV), por lo que serán también menores los cuantos de neurotransmisor liberado y menor el voltaje del PPSE, tal como se muestra en el registro del componente postsináptico (*B*). El tercer PA es precedido por una hiperpolarización, que origina el fenómeno inverso: facilitación presináptica.

el Ca^{2+} presente en el terminal en tales condiciones. Ante la llegada de un PA, este ion entra en el terminal por la apertura de canales dependientes de voltaje. Una vez dentro, el Ca^{2+} se liga a diversos componentes celulares y es captado fundamentalmente por las mitocondrias, que almacenan hasta el 80% del Ca^{2+} del terminal. Es probable que la potenciación postetánica implique un incremento del Ca^{2+} "residual" presente en el terminal durante algunos minutos.

Inhibición y facilitación presinápticas. La inhibición presináptica es un fenómeno común en el SNC, caracterizado por una sinapsis axoaxónica en que la actividad de uno de los axones modifica la liberación de neurotransmisor del otro (fig. 59-13). Una acción despolarizante sobre el terminal presináptico, que tenga lugar inmediatamente antes de la llegada de un PA, haría que el PA libere menor cantidad de neurotransmisor, probablemente por una menor entrada de Ca^{2+} al terminal debido a la apertura de menos canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.

La facilitación presináptica es el mecanismo inverso. El axón facilitador provoca un PPSI en el terminal, y cuando llegue el PA liberará más cuantos del neurotransmisor. Esto ocurriría por el cierre de canales de K^+ en el terminal, que al retardar la repolarización permite la entrada de Ca^{2+} por más tiempo.

Este tipo de acciones presinápticas suelen ocurrir en sitios de entrada de la información sensorial a nivel medular.

Autorreceptores. Son receptores presinápticos que se activan por el mismo neurotransmisor que libera el terminal, de ahí su nombre. Están relacionados con los mecanismos que regulan la liberación del transmisor. Estos autorreceptores han sido descritos con precisión en los terminales autonómicos simpáticos periféricos. Allí existen dos tipos de autorreceptores: los α_2, cuya activación disminuye la liberación de noradrenalina, y los β, que aumentan la liberación de noradrenalina. Los β son de alta afinidad, por lo que están activos casi permanentemente, mientras que los α son de baja afinidad, es decir que se activarán ante elevadas concentraciones de noradrenalina en el espacio. Ello origina un mecanismo de retroalimentación negativa que lleva a la disminución de la liberación de noradrenalina. Hay otros sistemas que tienen también mecanismos similares.

Un caso peculiar de autorreceptores son los hallados en las dendritas de las células dopaminérgicas cuyos axones conforman la vía nigroestriada. Las dendritas de estas neuronas tienen la particularidad de poseer vesículas con dopamina, la cual es volcada al exterior en cantidades acordes con la actividad de dichas células, y la dopamina va a actuar sobre autorreceptores ubicados en las mismas dendritas, frenando la actividad de esas neuronas.

Modulación de la inactivación. Es posible que se produzcan variaciones en la cantidad de neurotransmisor presente en el espacio sináptico y en la duración de su acción. Ello puede deberse a variaciones en los mecanismos de inactivación, ya sea enzimáticos o por recaptación. Esto es de gran importancia clínica, ya que numerosos agentes farmacológicos actúan a este nivel.

2. **Mecanismos postsinápticos.** Otro mecanismo posible es la modificación de la sensibilidad de los receptores postsinápticos. La *hipersensibilidad por desnervación* fue descrita originalmente en los efectores simpáticos, y se produce ante una disminución de la descarga del neurotransmisor o por bloqueo farmacológico de los receptores. A consecuencia de ello, y en un lapso variable (varios días), si se aplica en esa sinapsis desnervada el neurotransmisor o un agonista, se obtendrá un efecto mayor que el esperado. Y lo inverso también ocurre: un aumento en la liberación del neurotransmisor lleva a una disminución de la sensibilidad de la postsinapsis.

Los mecanismos que explicarían esos cambios pueden ser modificaciones en el número de receptores, alteraciones en la recaptación del neurotransmisor, así como variaciones metabólicas postsinápticas. Todos estos fenómenos constituyen mecanismos de regulación a corto plazo. Pero es probable que existan también mecanismos cuyo efecto persista por más tiempo, lo cual involucraría no sólo los cambios sinápticos mencionados, sino modificaciones estructurales en las sinapsis.

Potencial de acción

El potencial de acción (PA) es el impulso nervioso por excelencia. Es la señal que las neuronas transmiten a larga distancia. Es el resultado de la suma algebraica de potenciales electrotónicos, pero sus mecanismos iónicos y su propagación son diferentes de los de aquéllos. Si bien las bases del transporte iónico y la excitabilidad celular han sido abordadas en el capítulo 3 de esta obra, haremos aquí un breve repaso.

En el ejemplo de la motoneurona, el segmento inicial es la zona en la que se generan los PA, y ello se debe a que la membrana de dicha región tiene menor *umbral*. Entendemos por umbral el valor del potencial de membrana en el que se producen los cambios iónicos que generan un PA, que en el segmento inicial suele ser entre 15 y 20 mV superior al PMR, mientras que en el resto de la membrana está mucho más alejado. Ello se debe a la gran concentración de canales de sodio dependientes de voltaje presentes en esa zona.

Bases iónicas de los potenciales de acción. *Métodos de estudio.* El estudio de las bases y mecanismos de la transmisión de los PA constituyó durante mucho tiempo uno de los objetos de estudio más enigmáticos en la neurobiología, hasta que Hodgkin y Katz, en 1949, postularon que el PA es un breve cambio en la permeabilidad predominante en la membrana, al pasar del K^+ al Na^+.

Ello fue posible dado que poco antes A. L. Hodgkin y A. F. Huxley estudiaron bastante exhaustivamente tales mecanismos merced al desarrollo de una técnica revolucionaria, el clampeo de voltaje (*voltage clamp*). En axones de calamar gigante (de 1 mm de diámetro), estos autores pudieron obtener registros de la actividad eléctrica intracelular penetrando la célula con un electrodo de registro y con otro electrodo cuya función era inyectar corriente en cantidad suficiente para mantener el potencial de membrana constante y en el voltaje deseado (fig. 59-14, *A*). Modificando las concentraciones iónicas en el exterior y el interior, pudo establecerse que la presencia de Na^+ en el exterior es imprescindible para obtener PA. Más aún, contrariamente a lo que entonces se suponía, demostraron que el PA no es una despolarización completa, sino una inversión de la polaridad de la membrana.

El posterior desarrollo de la técnica del *patch clamp*, que permite registrar la actividad eléctrica de una superficie muy pequeña de la membrana (fig. 59-14, *B*), llevó a obtener registros de la actividad de canales iónicos aislados. Sintéticamente, esta técnica consiste en aproximar una mi-

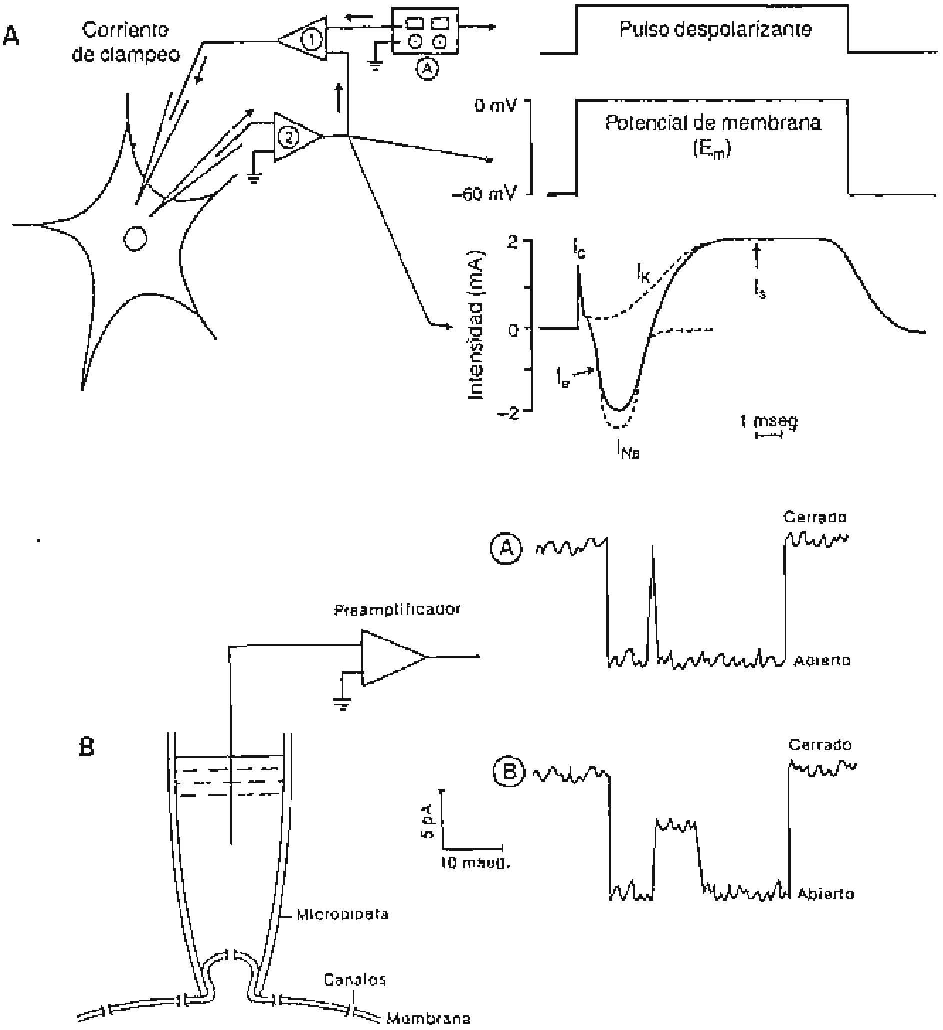


Fig. 59-14. *A*. Método del control de voltaje o clampeo de voltaje, el cual permite modificar el potencial de membrana (E_m) en forma controlada y evitar el desarrollo explosivo del potencial de acción. Para ello un amplificador (*1*) automáticamente mantiene el E_m al nivel fijado previamente con un generador de corriente continua (*A*) mediante la inyección de corriente, la cual es igual a la diferencia entre el E_m medido por el amplificador (*2*) y el fijado por el generador (*A*). El desarrollo tecnológico permite actualmente utilizar una sola micropipeta para inyectar corriente y registrar voltaje o corriente simultáneamente. Cuando el E_m es llevado de −60 mV a 0 mV por un pulso despolarizante, se observan varios eventos eléctricos asociados que se registran con el amplificador (2). Primero hay un pico breve de corriente que reconoce como causa la descarga de la capacidad de la membrana (I_c), seguida por una corriente (I_e) que entra por corto tiempo (alrededor de 1 a 2 mseg). A continuación hay una corriente que sale de la célula (I_s) y cuya duración depende del tiempo que permanece despolarizada la membrana. Se observa también un cuarto componente, el cual se debe al paso de corriente a través de los canales iónicos normalmente abiertos (corriente de pérdida). Si se bloquean los canales de K^+ dependientes de voltaje con TEA (tetraetilamonio), se observa únicamente la corriente que entra (*línea punteada* en el trazado inferior), la cual es la expresión eléctrica de la apertura de los canales de Na^+ voltaje-dependientes (I_{Na}). Por el contrario, si se bloquean estos canales con TTX (tetrodotoxina), sólo se observa la corriente que sale como consecuencia de la apertura de los canales de K^+ voltaje-dependientes (I_K). *B*. Técnica del "*patch clamp*", que consiste en colocar una micropipeta en contacto con la superficie celular y aplicar una ligera succión a través de ella. Esto permite estudiar las variaciones eléctricas de esa porción de la membrana, debidas al cierre y apertura de canales iónicos. En (*A*) la apertura de un canal, por acción de acetilcolina colocada en la micropipeta, se manifiesta por los cambios de corriente que genera. En este caso la apertura del canal es interrumpida por un breve cierre, el cual es interpretado como debido a variaciones en la cinética de la unión neurotransmisor-receptor. En (*B*) otro ejemplo, en el cual la apertura del canal es interrumpida por un cierre parcial, lo que dependería del número de moléculas de neurotransmisor que se unen al receptor. (Modificada de Sakman, B. y col., 1984.)

cropipeta, adosarla a la superficie de la membrana y aspirar. Se forma con ello una pequeña burbuja de membrana en la cual están presentes uno o algunos pocos canales iónicos, de modo que manipulando los medios intracelulares y extracelulares es posible registrar la actividad eléctrica de ese o esos canales iónicos.

Umbral del potencial de acción. Tales estudios, y los que de ellos derivaron, permitieron establecer con certeza las bases iónicas de los PA.

En la zona de integración de la actividad electrotónica de la neurona (cono axónico y segmento inicial), el potencial de membrana fluctúa, ya que es la expresión de la suma algebraica de los potenciales subumbrales que a esa zona lleguen. Al alcanzarse el valor de E_m definido como umbral, se produce la apertura brusca de los canales de Na^+ voltaje-dependientes, presentes en gran cantidad, lo cual determina un incremento importante de la permeabilidad al sodio, que genera una mayor despolarización, y abre aún más canales. Debido a esta retroalimentación positiva se abren prácticamente todos los canales de Na^+, con lo cual el potencial de membrana tenderá a acercarse al potencial de equilibrio para el Na^+, cuyo valor es de aproximadamente +55 mV. El pico de la inversión de polaridad no llega a ese valor debido a la salida de iones K^+ causada por la

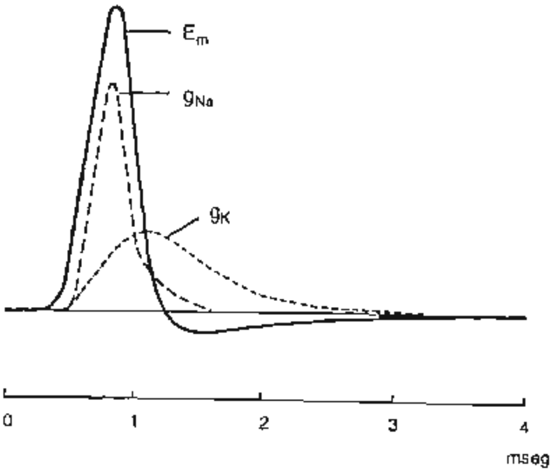


Fig. 59-15. Potencial de acción y los cambios de permeabilidad iónica subyacentes a él. E_m, potencial de membrana; g_{Na}, permeabilidad al sodio; g_K, permeabilidad al potasio. (Tomada de Hodgkin, 1964.)

apertura de canales de K^+, llamados rectificadores tardíos, que produce un aumento de la permeabilidad de la membrana al potasio, lo cual, sumado a la inactivación de los canales de Na^+, origina el rápido retorno del potencial de membrana no ya a su valor de reposo, sino a un valor ligeramente más negativo, que persiste por ser lenta la cinética de los canales de K^+, lo cual se conoce como hiperpolarización secundaria o pospotencial negativo (fig. 59-15).

Períodos refractarios. Supongamos una sinapsis, como la neuromuscular, en la cual la llegada de un PA al terminal presináptico determina la génesis de un PA en la postsinapsis. La llegada de varios PA generará entonces varios PA en la postsinapsis. Esto es cierto hasta cierto intervalo en la llegada de los PA, ya que el arribo de un segundo PA casi inmediatamente después del primero no podrá generar un segundo PA, por estar abiertos prácticamente todos los canales de Na^+ voltaje-dependientes (parte ascendente) e inactivados (mitad de la repolarización). Este período, que corresponde a la fase ascendente y al primer tercio de la fase descendente del PA, se denomina *período refractario absoluto*. Si el segundo estímulo llega durante el resto de la fase descendente, o durante la hiperpolarización secundaria, podrá originar un segundo PA si es supramáximo. Por ello, a esta etapa del PA se la llama *período refractario relativo*. Y puede originarse un nuevo PA porque ya hay canales dependientes de voltaje en reposo y capaces de ser abiertos nuevamente.

En el caso de una motoneurona clásica, en la que los PA se originan en el segmento inicial, la persistencia de una despolarización supraumbral en dicha zona determinará el origen de otro PA a continuación del primero, lo cual puede repetirse y genera una salva de potenciales de acción.

Propagación de los potenciales de acción. La inversión en la polaridad de la membrana que representa un PA constituye una gran diferencia de potencial con las zonas de membrana adyacentes; esto genera por lo tanto corrientes iónicas de tipo electrotónico, llamadas *corrientes locales*, que provocan la inmediata despolarización de la membrana vecina (figs. 59-16 y 59-17), con una amplitud varias veces mayor que la necesaria para alcanzar el valor umbral, por lo que se abren los canales de Na^+ voltaje-dependientes y se genera así un nuevo PA en el área de membrana vecina al primero cuando éste ya está desapareciendo. Este nuevo PA, a su vez, se propagará por el mismo mecanismo y lo hará en un solo sentido, ya que no puede retroceder porque la zona donde ocurrió el PA previo se encuentra en período refractario y se hallan abiertos los canales de K^+ rectificadores tardíos.

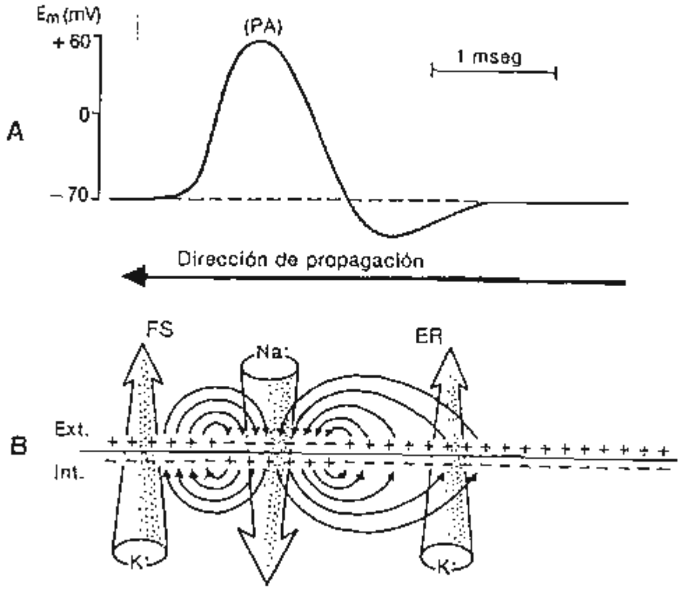


Fig. 59-16. *A.* Registro de la variación del potencial de membrana (ΔE_m) durante un potencial de acción (*PA*). *B.* Esquema de una membrana neuronal y la disposición de cargas invertida durante el PA. El PA se propaga en un sentido por medio de corrientes locales generadas por la gran diferencia de potencial entre la zona de la membrana donde ocurre el PA y las adyacentes. Tales corrientes van despolarizando las zonas de membrana vecinas y al alcanzar el umbral provocan la brusca apertura de los canales de Na^+ voltaje-dependientes, con reproducción del PA en esa porción cercana de la membrana. El PA va dejando tras de sí una zona refractaria, que se debe a la repolarización de la membrana e incluso a la hiperpolarización secundaria debida al incremento de la salida de K^+ que es más duradero que los cambios en la permeabilidad al sodio. (Modificada de Segundo, J. P., 1984.)

Velocidad de conducción. La velocidad de propagación de los potenciales de acción depende en gran medida del tiempo que tarden las corrientes locales en regenerar el PA en la vecindad. Y esa velocidad está en relación inversa con la resistencia axial del axoplasma (r_a). El tiempo que tarda un PA en despolarizar la zona adyacente es proporcional al producto de la r_a por la capacitancia de la membrana (C_m). Si este producto es menor, el PA se propagará más rápido (fig. 59-17).

Fisiológicamente ese producto, $r_a \times C_m$, puede disminuir de dos maneras:

1) *Mayor diámetro*. Al aumentar el diámetro del axón, ya que la r_a es inversamente proporcional al cuadrado del diámetro y la capacitancia aumenta sólo linealmente, el efecto neto origina un menor $r_a \times C_m$.

2) *Mielinización*. Ello equivale a una membrana cien veces más gruesa. La vaina de mielina es una estructura que recubre ciertos axones; está compuesta por gran cantidad de lípidos y cumple una función aislante. Su principal efecto es el de disminuir acentuadamente la capacitancia de la membrana, que lleva a un menor $r_a \times C_m$. Esta vaina presenta interrupciones periódicas, los *nódulos de Ranvier*, en los que se regeneran los PA propagados. Las corrientes locales fluyen rápidamente en la zona cubierta por mielina, pero en forma decreciente. Al llegar al nódulo siguiente, al haber allí gran densidad de canales de Na^+ voltaje-dependientes, el PA se regenera. Esto ocurre a una velocidad tal

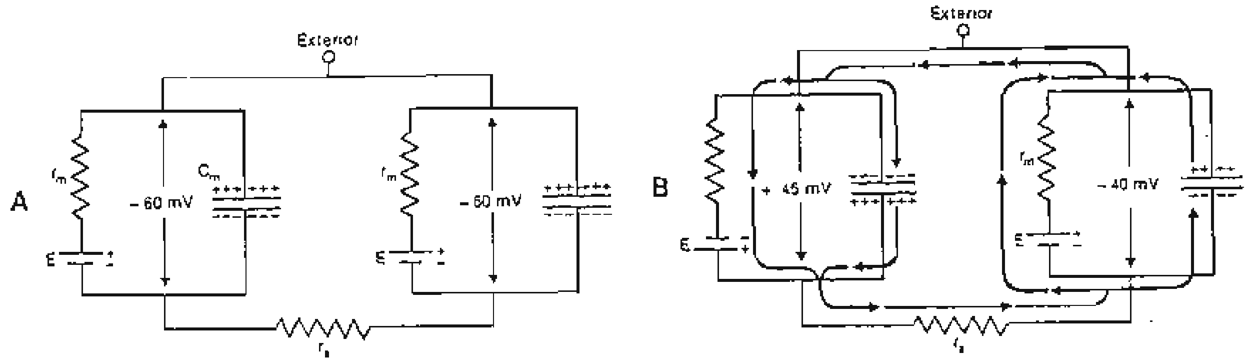


Fig. 59-17. Circuito equivalente eléctrico de membrana que representa dos segmentos adyacentes de un axón. En *A*, ambos están en reposo. El potencial de membrana se representa por una pila (*E*) con un valor de –60 mV, y la capacitancia (C_m) por un capacitor. Las resistencias r_a y r_m son las del axoplasma y de la membrana, respectivamente. En *B*, un PA difunde desde el segmento de la izquierda hacia el otro. Las flechas indican el flujo de corriente. El segmento de la izquierda presenta durante el PA una E con el polo positivo hacia el interior de la célula, ya que en ese momento el E_m se acerca al potencial de equilibrio para el sodio (+55 mV), y se invierten por lo tanto las cargas. Como esa polaridad de la membrana es diferente de la del segmento vecino, todavía en reposo (*derecha*), hay flujo de corriente iónica de izquierda a derecha, la cual deberá vencer la resistencia del axoplasma (r_a). Esta corriente que llega al segmento de la derecha atraviesa la membrana hacia el exterior, lo cual disminuye las cargas almacenadas en el capacitor, y el E_m irá disminuyendo (de –60 mV a –40 mV en la figura) hasta llegar al valor umbral en que se abren los canales de Na^+ voltaje-dependientes y se invierte la E, con lo que se reproducirá el PA en el segmento de la derecha. La velocidad de regeneración del PA está entonces en relación inversa con la resistencia del axoplasma y la capacitancia de la membrana, lo cual se expresa como producto $r_a \times C_m$, y mientras menor sea, mayor velocidad de propagación habrá. (Modificada de Kandel, E. R., 1985.)

que el PA parece saltar de un nódulo al siguiente, y por ello este tipo de transmisión recibe el nombre de *conducción saltatoria*.

Potencial de acción compuesto y tipos de fibras. Si se efectúa un registro de la actividad eléctrica de un nervio periférico aislado, al estimularlo en uno de sus extremos se recoge la actividad resultante de la suma de todos los PA que viajan por los axones que componen ese nervio. De un experimento semejante resulta una actividad como la que se muestra en la figura 59-18. Ello es así por la existencia de fibras con distintas velocidades de conducción, y sobre la base de esto se han establecido varias clasificaciones de tipos de fibras según su velocidad de conducción y su diámetro.

Cronaxia y reobase. La posibilidad de que un estímulo llegue al umbral y origine un PA depende de su *intensidad* y de su *duración* (fig. 59-19). Estímulos más prolongados necesitarán menos intensidad y viceversa. La mínima intensidad que debe tener un estímulo prolongado para generar un PA se denomina *reobase*, y el tiempo mínimo que debe aplicarse un estímulo de intensidad igual a la reobase se denomina *tiempo útil*. Por otra parte, se llama *cronaxia* a la duración que debe tener un estímulo cuya intensidad es el doble de la reobase para generar un PA.

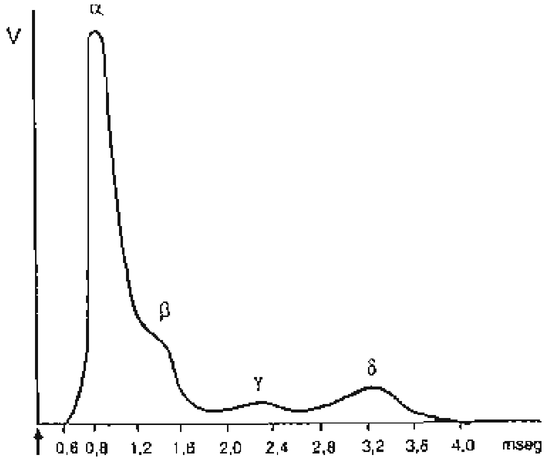


Fig. 59-18. Registro de un nervio aislado al ser estimulado en un extremo. La actividad obtenida es la suma de los potenciales de acción de los diversos axones que conforman el nervio, los cuales han sido clasificados en cuatro grupos (α, β, γ y δ) según sus velocidades de conducción. Hay que notar que actualmente el grupo γ es considerado un artefacto del registro.

Estos parámetros son de cierta utilidad en la práctica médica, principalmente en el diagnóstico de afecciones de la unidad motora.

Transmisión efáptica. Se ha visto que la actividad de algunas neuronas modifica la descarga de las vecinas a consecuencia de interacciones eléctricas a través del espacio extracelular. Este fenómeno eléctrico pasivo, denominado *transmisión efáptica* (fig. 59-20), ocurre sin que medien conexiones especializadas entre las células, lo cual lo hace diferente de la actividad de una sinapsis eléctrica.

Ante la llegada de un PA a una célula, el campo eléctrico generado en la zona por los movimientos iónicos podrá afectar a las células vecinas si ellas están muy cerca. Esto genera una despolarización que incrementa su excitabilidad. Esto se ve en neuronas del cerebelo, el hipocampo y en motoneuronas espinales. Fisiológicamente podría ser un mecanismo de importancia en la sincronización de grandes grupos neuronales.

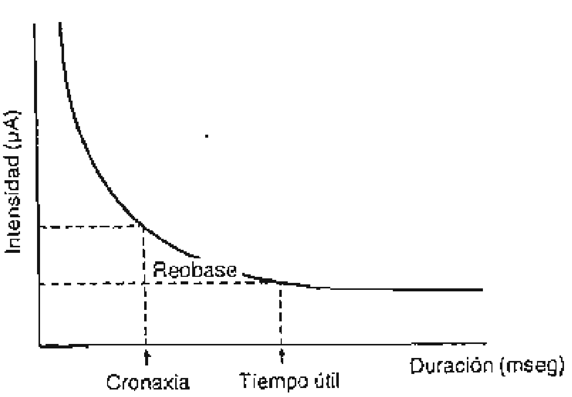


Fig. 59-19. Curva intensidad-duración.

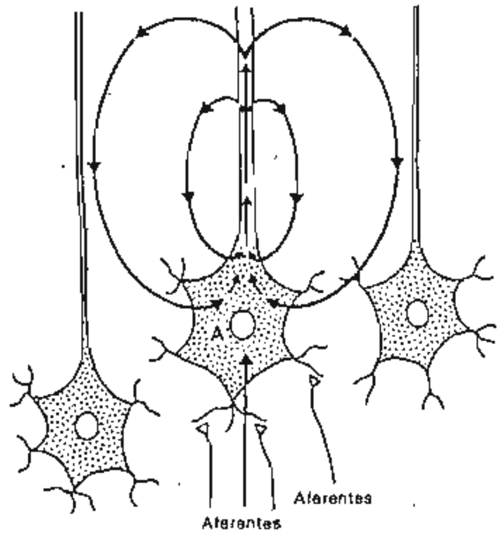


Fig. 59-20. Transmisión efáptica. La actividad eléctrica de la célula *A*, producida por la llegada de señales por las fibras aferentes, se debe al desplazamiento de cargas (iones) a través de la membrana, tanto en el interior como en el exterior de la célula. Estas cargas que fluyen por el exterior para volver a entrar en la célula pueden llegar hasta axones o somas de neuronas vecinas, e influir en su patrón de descarga.

Este fenómeno también se observa en la influencia de un PA que viaja por un axón sobre los axones que están a su alrededor.

Codificación de la información sináptica

La descarga de PA de una neurona depende fundamentalmente de las variaciones de su potencial de membrana, que resulta de la suma algebraica de los PPSE y PPSI que sobre ella actúan. Según las propiedades electrotónicas ya estudiadas de dichos potenciales, la despolarización de esa neurona podrá llegar o no al valor umbral y determinar así si dispara o no un PA.

Durante una despolarización, el potencial (PPSE, potencial receptor) frecuentemente permanece por encima del umbral durante un tiempo mayor que la duración del PA generado. En este caso, al finalizar el PA, la refractariedad de la membrana es relativa y se dispara otro PA de amplitud menor que el precedente, y así hasta que la despolarización vuelva a valores por debajo del umbral. La frecuencia de disparo durante esa salva de PA está relacionada en forma proporcional con la amplitud de la despolarización de la membrana (suma total de PPSE) (fig. 59-21).

Muchas neuronas tienen una frecuencia basal de descarga de PA, la cual modifican ante la llegada de PPSE o PPSI. En definitiva, la información neuronal transmitida en forma de PA se halla contenida en el número de PA en la unidad de tiempo (frecuencia), en el número total de PA (duración) y en el patrón de descarga (en salvas, regular, irregular, cíclico), todo lo cual configura un patrón temporoespacial de actividad puntual binaria, ya que los potenciales de acción son *sí o no, todo o nada*.

Circuitos neuronales

Dentro del patrón temporoespacial descrito anteriormente es importante el componente espacial, constituido por los sitios por donde fluirá la información.

Históricamente, durante más de un siglo se concibió al sistema nervioso como conformado por *centros*, conjuntos de neuronas con funciones específicas, y *vías*, los axones que llevan la información de un centro a otro. Es por ello que la investigación se enfocó sobre las propiedades de los axones en la transmisión de impulsos, pero ¿qué controla la actividad de los axones? Esta parece relacionada con la actividad en los centros mismos.

A partir de lo anterior, al estudiarse el flujo de información entre neuronas de una misma estructura, surgieron los *microcircuitos* o *circuitos locales*. En éstos son de gran importancia las sinapsis dendrodendríticas, y en especial un tipo particular de ellas, las sinapsis recíprocas.

Sinapsis recíprocas. Pueden ser químicas o eléctricas. La reciprocidad es una característica de la mayoría de las sinapsis eléctricas, pero se han observado casos de sinapsis químicas recíprocas (fig. 59-22), las cuales en realidad deben considerarse como la coexistencia de dos sinapsis químicas con distinto sentido.

Este tipo de interacción es la forma más simple de microcircuito. Se halla en el bulbo olfatorio, la retina, los núcleos del V par, el tálamo y los ganglios de la base. Funcionalmente son sinapsis donde la transmisión no está dada por la llegada de un PA y su reproducción en la postsinapsis, sino por la transmisión de potenciales electrotónicos. Se las llama por ello *sinapsis sin potenciales de acción* (*non-impulsive synapses*). Se supone que actúan controlando la información que pasa por el circuito local modificando la actividad de las neuronas de salida de éste. Como neurotransmisores comunes en esta clase de interneuronas se han descrito el GABA y la glicina, así como algunos péptidos.

Estos microcircuitos se organizan probablemente en unidades de complejidad creciente; el SNC se conforma así en distintos niveles jerárquicos, de los cuales una sinapsis es el más simple. Dado que en los circuitos neuronales las operaciones lógicas posibles son dos, *excitación* e *inhibi-*

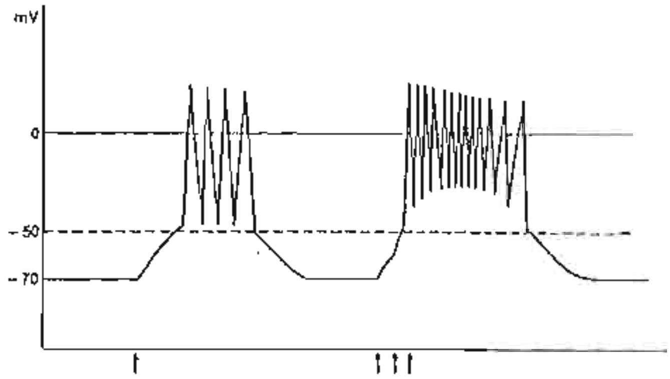


Fig. 59-21. Registro de la actividad eléctrica en el cono axónico. Las flechas representan estímulos que llegan a la neurona, los cuales generan PPSE. Si el estímulo es mayor, como en el trazado de la derecha, será mayor la frecuencia de descarga de PA

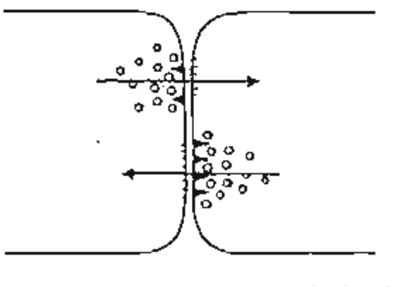


Fig. 59-22. Sinapsis química recíproca. Las flechas indican el sentido de conducción.

60

Fisiología de la neuroglia

Jorge E. B. Pinto

www.el12cirujano.blogspot.com

A las células que rodean a las neuronas del sistema nervioso se las conoce colectivamente con el nombre de *células gliales* o *neuroglia*. A pesar del prominente rol que desempeñan las neuronas en el funcionamiento del tejido nervioso, la glía representa la población cuantitativamente más importante de este tejido. Se estima que en el sistema nervioso de los vertebrados la relación o cociente neuronas:glía oscila aproximadamente entre 1:10 y 1:50. La denominación de estas células como neuroglia, acuñada por Robert Virchow a mediados del siglo XIX, significa "pegamento" o "cola nerviosa", en alusión a la postulada función de soporte y de relleno interneuronal de dichas células. Si bien las células gliales aún siguen siendo consideradas células satélites neuronales silenciosas (incapaces de generar potenciales de acción), se acepta que sus verdaderas funciones son considerablemente más complejas. Actualmente se piensa que las neuronas y la glía interactúan entre sí con un elevado grado de interdependencia, y que pueden ejercer influencia recíproca sobre diferentes aspectos de su desarrollo, diferenciación y actividad fisiológica.

La glía deriva de las células neuroepiteliales embrionarias; la ubicada en el sistema nervioso central (SNC) se origina a partir de células neuroepiteliales de la placa neural, mientras que la del sistema nervioso periférico (SNP) lo hace de la cresta neural. La neuroglia se puede clasificar en *macroglia*, constituida por la astroglia, la oligodendroglia y las células de Schwann, y en *microglia* o fagocitos del SNC. De acuerdo con su localización, se describen a continuación las principales células gliales presentes en el sistema nervioso central y periférico.

Células gliales del sistema nervioso central. En el SNC de los mamíferos se reconocen tres grupos principales de células gliales: astroglia, oligodendroglia y microglia.

Astroglia. Es la glía central más numerosa que ocupa los intersticios dejados por las neuronas y los vasos que transcurren por el SNC. De esta forma, separa o aísla distintos elementos o estructuras del tejido nervioso. Los astrocitos se caracterizan por tener cuerpos celulares pequeños e irregulares, de forma estrellada, de los cuales emergen extensas prolongaciones muy ramificadas. Existe una gran diversidad morfológica y de tamaño, así como en el tipo de prolongaciones que presentan los astrocitos. Microscópicamente, los astrocitos son fácilmente identificables por su aspecto translúcido, consecuencia del contenido relativamente pobre de organoides en su citoplasma, y por la presencia de glucógeno en su interior. Se caracterizan por la existencia de gliofilamentos de 8 a 10 nm de diámetro organizados en haces y cuya densidad varía de acuerdo con el tipo y la ubicación del astrocito. La identificación de la proteína ácida fibrilar glial (GAFP), de aproximadamente 50 kDa de peso molecular, asociada a los neurofilamentos juntamente con la vimentina, se ha convertido en un marcador inestimable para la identificación inmunocitoquímica de la astroglia. La proteína S-100, una proteína citosólica soluble de alta afinidad por el Ca^{2+}, también ha sido útil para la localización de ésta. En la astroglia, además de gliofilamentos, se pueden observar algunos microtúbulos aislados, especialmente en la zona vecina al pericarion.

La membrana de los astrocitos se caracteriza por presentar uniones en hendidura (uniones comunicantes), que representan sitios de interacción o acoplamiento con otros astrocitos o con oligodendrocitos, en los pies terminales subpiales o perivasculares, en la hoja externa de las fibras mielínicas del SNC. La superficie de estas especializaciones es variable, y se ha descrito también su presencia en el soma de estas células.

Las prolongaciones de los astrocitos forman "pies terminales" (terminaciones perivasculares) sobre la pared de los capilares cerebrales. Para ello estas prolongaciones perivasculares se adhieren a la lámina basal del capilar cerebral y demarcan el límite de separación entre los compartimientos nervioso y vascular, respectivamente (fig. 60-1).

Además, los astrocitos conforman la glía limitante o membrana glial en la superficie cerebral. Esta se halla constituida por una capa de prolongaciones y células gliales originadas en astrocitos superficiales y de prolongaciones provenientes de astrocitos profundos. La glía limitante se encuentra unida a una lámina basal situada entre la glía y las células de la piamadre. Los astrocitos envían asimismo prolongaciones hacia las células que recubren las cavidades ventriculares para conformar la glía subependimaria.

Las principales interacciones de los astrocitos entre sí y con otras células o estructuras del SNC se ilustran en la figura 60-1.

Se reconocen diferentes subtipos celulares que conforman la astroglia, entre los que se destacan: a) los astrocitos protoplasmáticos; b) los astrocitos fibrosos, y c) la glía radial.

Astrocitos protoplasmáticos. Los astrocitos protoplasmáticos predominan en la sustancia gris; se localizan alrededor de los cuerpos neuronales, dendritas y terminaciones sinápticas. Si bien poseen características similares a los fibrosos, se distinguen de éstos por presentar menor número de filamentos gliales. Algunos de estos astrocitos son in-

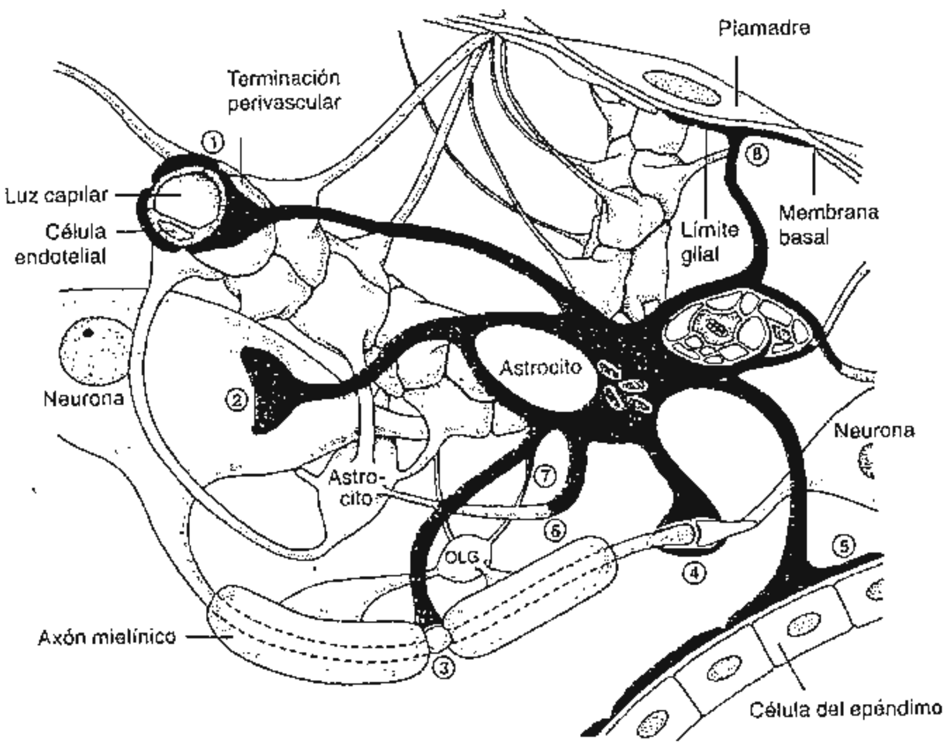


Fig. 60-1. Principales sitios de interacción de los astrocitos en el sistema nervioso central. Se esquematiza un astrocito con sus prolongaciones (en *negro*), las que entablan contacto con diferentes elementos celulares y estructuras del tejido nervioso. *1*, capilar cerebral (contacto con la membrana basal endotelial); 2, neurona; *3*, nodo de Ranvier; *4*, sinapsis; *5*, revestimiento ependimario adherido a la membrana basal; *6*, acoplamiento (unión en hendidura) con otro astrocito; *7*, acoplamiento (unión en hendidura) con una prolongación de un oligodendrocito (*OLG*); *8*, contacto con la membrana basal meníngea. (Modificada de Kimelberg y Norenberg, 1989.)

munocitoquímicamente GAFP-negativos. Emiten numerosas prolongaciones cortas que irradian de su cuerpo celular. Estos astrocitos adoptan una forma y tamaño acordes con la citoarquitectura del medio que los rodea.

Astrocitos fibrosos. Los astrocitos fibrosos se encuentran en la sustancia blanca y se distinguen por la presencia de abundantes filamentos gliales intermedios constituidos por una proteína característica, la proteína ácida fibrilar glial (GAFP). Se caracterizan por su forma estrellada y por sus múltiples y delgadas prolongaciones de forma irregular que forman nudos. Los gliofilamentos son mucho más abundantes que en los astrocitos protoplasmáticos, y además predominan en forma más acentuada en las prolongaciones que en el citoplasma del cuerpo celular.

Glía radial. Se halla formada por células dispuestas en forma perpendicular al eje de los ventrículos y que se extienden abarcando todo el espesor de la sustancia blanca desde la piamadre a la sustancia gris. En ciertas regiones del SNC se han detectado tres tipos celulares especializados, conocidos como células de Müller de la retina, células epiteliales de Golgi o de Bergmann del cerebelo y los tanicitos ubicados en la región ependimaria o periependimaria del tercero y cuarto ventrículo, el acueducto y el conducto central de la médula espinal.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

BHCR	Barrera hematocefalorraquídea
BHE	Barrera hematoencefálica
GAFP	Proteína ácida fibrilar glial
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MAG	Glicoproteína asociada a la mielina
MOG	Glicoproteína mielínica oligodendrocítica
NCAM	Molécula de adhesión celular neural
NGF	Factor de crecimiento nervioso
OLG	Oligodendrocito(s)
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
TGF-β	Factor de transformación y crecimiento β

Las células del epéndimo (ependimoglia) recubren la superficie de las cavidades ventriculares formando una capa de células que en su cara apical presentan cilios y microvellosidades y que lateralmente contactan con células adyacentes a través de uniones en hendidura. No todos aceptan que las células del epéndimo sean astrocitos y consideran a la ependimoglia como una población glial diferente de la astroglia.

Oligodendroglia. A los oligodendrocitos (OLG) se los ha definido como las células responsables de formar y mantener la mielina en el SNC. Son células gliales polimórficas refractarias a la mayoría de las tinciones, más pequeñas, y con prolongaciones menos numerosas y más cortas que las de los astrocitos. Del Río Hortega, empleando la tinción con nitrato de plata, los dividió en tres tipos: interfasciculares, perineuronales y perivasculares. Luego, tomando como criterios adicionales el tamaño del soma, el número y características de las prolongaciones y la distribución y tipo de interacción con los axones, los subdividió en cuatro subtipos: OLG-I, OLG-II, OLG-III y OLG-IV. El OLG-I posee un cuerpo esférico o poligonal de 15-20 μm de diámetro, con abundantes prolongaciones que se disponen alrededor de neuronas, tractos nerviosos o vasos sanguíneos. Los OLG-II, cuyos cuerpos poseen 20 a 40 μm de diámetro, sólo se localizan en la sustancia blanca, y presentan menos prolongaciones, aunque más gruesas que las de los OLG-I. Estas prolongaciones se extienden en forma paralela entre sí. Los OLG-III emiten 3 o 4 prolongaciones directas a las fibras nerviosas. Los OLG-IV se localizan en la entrada de las raíces nerviosas en el SNC y entablan contacto directo, adhiriéndose a las fibras nerviosas. No existe una delimitación estricta entre un subtipo y otro.

Los OLG poseen un citoplasma más denso, rico en ribosomas y con un aparato de Golgi más desarrollado que el de los astrocitos. A diferencia de éstos, carecen de glucógeno y de filamentos intermedios detectables como la GAFP, y además poseen microtúbulos. Los OLG se acoplan a los astrocitos a través de uniones en hendidura (uniones comunicantes) y aparentemente también entre ellos. Si bien la función mielinizante central de estas células está bien corroborada, se desconocen las funciones de los OLG perivasculares y perineuronales.

Microglia. Corresponde a una clase de fagocitos mononucleares intrínsecos del SNC que representan los elementos efectores inmunes primordiales del cerebro. Son los elementos gliales de menor tamaño y alcanzan a un 5 a 20% de la población glial total. La microglia presenta características idénticas a las de los macrófagos del tejido conectivo, de ahí que se postulara su origen mesodérmico. Las pruebas actuales indican que se trataría de una clase de fagocitos mononucleares que luego del período perinatal han persistido en el SNC y adquirido las propiedades y características que los identifican.

Elementos gliales del sistema nervioso periférico. ***Glía satélite de los ganglios periféricos.*** En el sistema nervioso periférico (SNP), al igual que en el SNC, los cuerpos neuronales y las fibras nerviosas están rodeados y se hallan en contacto con células gliales. Los cuerpos neuronales ubicados en los ganglios autonómicos y sensitivos están recubiertos por células gliales perineuronales que conforman la denominada glía satélite de los ganglios periféricos. En el tubo digestivo, los ganglios de los plexos entéricos contienen células gliales en estrecha relación con los cuerpos neuronales, las que se disponen en forma similar a los astrocitos en el sistema nervioso central.

Células de Schwann. Las fibras nerviosas periféricas están siempre en contacto con otro tipo de células gliales, las células de Schwann, que representan la principal población celular glial del SNP. Toda la glía periférica derivaría embriológicamente de células precursoras de la cresta neural. Durante el desarrollo, estas células se diferencian a partir de un precursor común en dos tipos morfológica, antigénica y funcionalmente distintos. Algunas células de Schwann son inducidas por los axones con los cuales contactan (generalmente de diámetro superior a 1 µm) a formar el revestimiento o capa de mielina, mientras que otras, que sólo rodean manojos de axones de menor diámetro, no forman mielina. Esta diferenciación en fenotipos mielinizante y no mielinizante es reversible. Las células de Schwann mielinizantes expresan marcadores diferentes de las no mielinizantes. Las primeras expresan glicoproteína asociada a mielina (MAG), proteína cero (P_0), proteína mielínica básica, proteína mielínica periférica 22 y diferentes lípidos, entre ellos los galactocerebrósidos. Las no mielinizantes no expresan proteínas mielínicas, pero en cambio producen GAFP, factor de crecimiento nervioso (NGF), molécula de adhesión celular neural (NCAM) y la molécula de adhesión conocida como L1.

FUNCIONES DE LAS CELULAS GLIALES

Las funciones primordiales de la neuroglia se enumeran a continuación:

a) Sostén o soporte de los elementos neuronales que componen el sistema nervioso.

b) Aislamiento y revestimiento de las fibras nerviosas.

c) Regulación del microentorno neuronal.

d) Génesis y propagación intercelular de señales.

e) Modulación de la actividad sináptica.

f) Aporte de sustratos energéticos neuronales.

g) Inducción y mantenimiento de la barrera hematoencefálica.

h) Reactividad celular y actividad macrofágica en el tejido nervioso.

i) Participación en los mecanismos de restauración y regeneración del tejido nervioso.

j) Actividad trófica y guía directriz del crecimiento y migración de las células nerviosas durante el desarrollo.

En los párrafos que siguen se describirán algunas de estas funciones gliales en particular.

Sostén o soporte de los elementos neuronales que componen el sistema nervioso

Esta es la función original asignada a este grupo de células, en analogía con la que desempeña el tejido conectivo en otras regiones del organismo. La ubicuidad y la citoarquitectura de la glía así como su población cuantitativamente superior a la neuronal en el parénquima nervioso respaldan esta función de soporte o sostén de los elementos neuronales. Además, dada su particular disposición citoarquitectónica, separa y aísla tanto a los cuerpos como a las prolongaciones neuronales.

Aislamiento y revestimiento de las fibras nerviosas

En el proceso de mielinización de las fibras nerviosas intervienen dos tipos de células gliales: las células de Schwann en los axones del SNP y la oligodendroglia que mieliniza algunas de la fibras que transcurren en el SNC.

El proceso de mielinización se inicia por una elongación de la célula de Schwann que se extiende a lo largo de un segmento axónico de aproximadamente 200 µm, lo cual crea en esa zona una relación unitaria entre ambas estructuras. La vaina de mielina se forma a partir del deslizamiento del labio interno de la célula de Schwann, que en forma espiralada va envolviendo el segmento axónico para luego compactarse y transformarse en la vaina definitiva de mielina (fig. 60-2). El inicio de esta espiral concéntrica da lugar al mesoaxón interno, y el extremo opuesto forma el mesoaxón externo. En el SNP, el resultado final de este proceso es el revestimiento de un segmento axónico de 250 a 1.000 µm de longitud por una serie de membranas compactadas, separado del siguiente por un nodo de Ranvier. El fenómeno de mielinización es regulado por el contacto con el axón, el cual determina: a) si la célula de Schwann adquiere características fenotípicas de célula mielinizante o no mielinizante; b) la longitud de la vaina de mielina; c) el grado de proliferación de las células de Schwann (efecto mitogénico), y d) la formación de la lámina basal (en cooperación con los fibroblastos).

La presencia segmentaria de mielina en los axones de mayor diámetro posibilita la conducción saltatoria del im-

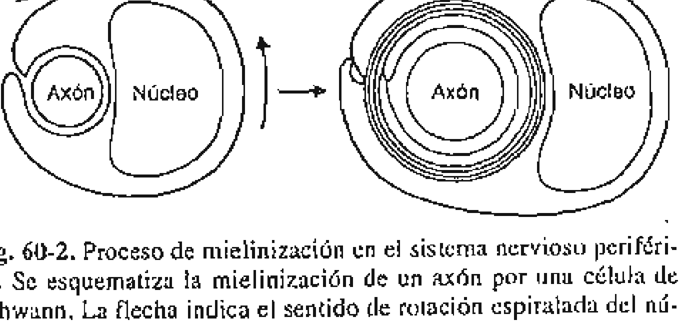


Fig. 60-2. Proceso de mielinización en el sistema nervioso periférico. Se esquematiza la mielinización de un axón por una célula de Schwann. La flecha indica el sentido de rotación espiralada del núcleo de la célula de Schwann en este proceso.

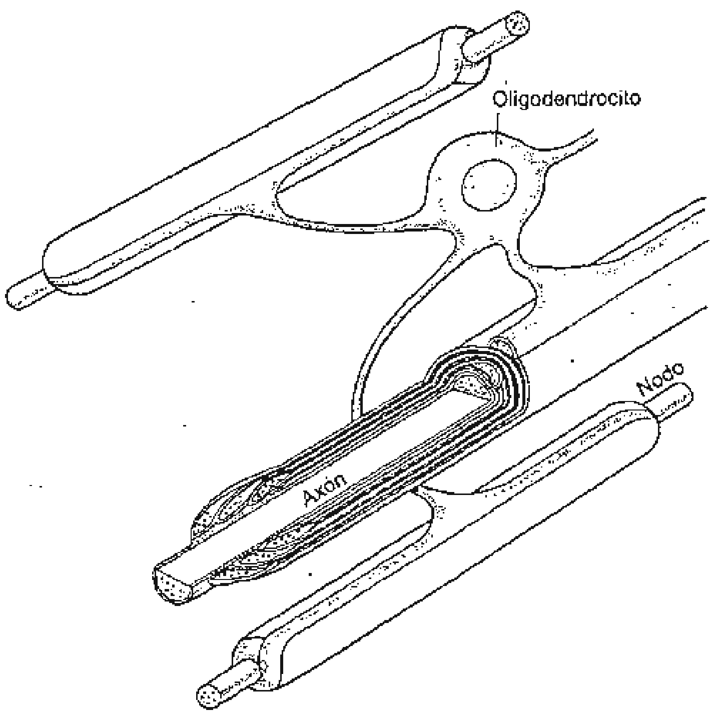


Fig. 60-3. Esquema de la mielinización de múltiples axones por un oligodendrocito en el sistema nervioso central.

pulso nervioso, favorecida en gran medida por la elevada resistencia y baja capacitancia eléctrica de la capa compacta de mielina de la zona internodal. Esto determina una estratégica distribución del flujo de corrientes iónicas en el axoplasma, asociado con la presencia en los nodos de Ranvier de una elevada densidad de canales iónicos implicados en este proceso. Ello no sólo acelera considerablemente la velocidad de propagación del impulso, sino que representa un importante ahorro energético para la fibra nerviosa.

Además cabe señalar que las células de Schwann envuelven a los axones periféricos y prácticamente los aíslan del tejido conectivo circundante formando una interfase provista por la presencia de una membrana basal delimitante. Esto posibilita a los nervios periféricos contener una considerable cantidad de tejido conectivo que les confiere la resistencia y consistencia física necesaria para mantener intactos los huecos tubulares por donde viajan las delicadas fibras nerviosas.

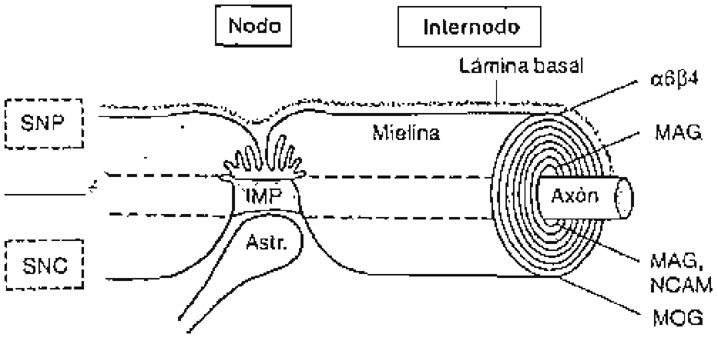


Fig. 60-4. Diagrama comparativo de un axón mielínico perteneciente al sistema nervioso periférico con respecto a otro del sistema nervioso central. El axón periférico está recubierto por una lámina basal de la que carece el axón central. El nodo de Ranvier del axón periférico se halla recubierto por las prolongaciones radiales de la célula de Schwann, mientras que el del axón central presenta una terminación nodal proveniente de un astrocito (*Astr.*). Ambos nodos poseen numerosas partículas intramembranosas (*IMP*) que corresponderían a canales de Na$^+$ y a otras proteínas como la Na$^+$,K$^+$-ATPasa. Se ilustran además algunas de las proteínas de adhesión presentes en la mielina de estos axones: $\alpha6\beta4$, integrina asociada a los filamentos intermedios del citoesqueleto; *MAG*, glicoproteína asociada a la mielina; *NCAM*, molécula de adhesión celular neural; *MOG*, glicoproteína mielínica oligodendrocítica. (Modificada de Salzer, 1995.)

Si bien la morfología de la capa de mielina que envuelve a los axones centrales es básicamente similar a la de los periféricos, es importante distinguir algunas diferencias entre los procesos de mielinización central y periférico. Una diferencia significativa es que a nivel del SNP la formación de cada internodo de mielina depende de una única célula de Schwann, mientras que a nivel central un solo oligodendrocito forma varios segmentos internodales de mielina en varios axones (fig. 60-3). En consecuencia, la lesión de una célula de Schwann implica la destrucción de un solo internodo, mientras que la lesión de un oligodendrocito afecta múltiples segmentos internodales de mielina en el SNC. El número de segmentos de mielina formados por un oligodendrocito varía según la localización (30 a 50 en el nervio óptico de la rata). Además, un oligodendrocito puede mielinizar axones de diversos diámetros y formar capas de mielina de distinto grosor en relación con el diámetro de los axones que recubre. Lo mismo ocurre con la distancia internodal, la cual es proporcional al diámetro de la fibra. Esto denota una importante interacción axonoglial que especifica el sofisticado perfil de mielinización de los axones centrales. Otra diferencia con los axones periféricos es la presencia de procesos astrocíticos en íntima cercanía con la membrana axónica nodal, así como la expresión de diferentes proteínas mielínicas (fig. 60-4). La oligodendroglia participaría en la estratégica redistribución de canales de Na$^+$ en los axones centrales, promoviendo una marcada disminución en el axolema internodal y una mayor densidad en los nodos. La presencia de canales de Na$^+$ en los astrocitos perinodales ha llevado a especular acerca del posible papel de estas células como sitios subsidiarios de síntesis y transferencia de dichos canales al axolema.

Los oligodendrocitos no están rodeados de tejido conectivo y de una lámina basal como la célula de Schwann y tampoco proyectan como ésta prolongaciones que se interdigitan y cubren al axón a nivel del nodo de Ranvier. Por el contrario, en el SNC esta función parecen cumplirla los astrocitos perinodales (fig. 60-4). Cabe agregar que la capacidad de regeneración de los axones mielínicos periféricos es significativamente mayor que la de las fibras centrales.

Papel de la glía en la homeostasis del microentorno neuronal

La descarga de impulsos por una neurona tiene importantes efectos sobre los mecanismos de transporte que operan en las membranas de las células gliales, las cuales tienden a mantener la homeostasis del microentorno que circunda a la célula nerviosa. Como ejemplos de participación de la glía en esta función homeostática se pueden mencionar:

a) modulación de la concentración extracelular de K$^+$ ([K$^+$]$_e$);

b) amortiguación de la concentración extracelular de H$^+$ (pH$_e$);

c) recaptación de ciertos transmisores, y

d) liberación y transferencia de distintos sustratos metabólicos.

Modulación de la concentración extracelular de K^+. Electrofisiológicamente, las células gliales, comparadas con las neuronas, se caracterizan por tener un potencial de membrana (E_m) más negativo, una resistencia de entrada menor y una constante de tiempo más rápida. La mayor amplitud del E_m se debe a la elevada permeabilidad relativa al K^+ de la membrana de las células gliales. Distintos subtipos de canales de K^+ han sido identificados en la membrana, lo que sugiere una regulación dinámica de la permeabilidad al K^+ por parte de estas células. Estos canales no siempre tendrían una distribución uniforme en la membrana glial.

El reducido tamaño del compartimiento extracelular determina modificaciones de la concentración iónica asociadas a la actividad neuronal. En general, todo aumento de la concentración extracelular de K^+ ($[K^-]_e$) en el entorno de una neurona en actividad promueve la despolarización de las células gliales vecinas. De esta forma, las neuronas comunican a la glía el perfil y la duración de su actividad. Aun pequeñas variaciones de la $[K^+]_e$ pueden alterar la actividad metabólica y el transporte iónico glial. Se ha comprobado que una sostenida actividad neuronal puede incrementar en varios mmol/l la $[K^+]_e$ e incluso alcanzar en ciertas circunstancias valores cercanos a los 12 mmol/l.

La regulación de la $[K^+]_e$ por la glía se llevaría a cabo mediante dos mecanismos primordiales (fig. 60-5):

1) *Captación de K^+ extracelular, aumento de su concentración intracelular y luego gradual liberación de K^+ a medida que se regulariza la $[K^+]_e$.* La difusión pasiva y la activación de la Na^+,K^+-ATPasa desempeñarían un papel importante en este mecanismo.

2) *Amortiguación espacial de K^+.* Los incrementos locales de la $[K^+]_e$ desencadenados por la actividad neuronal determinan un ingreso de K^+ en la célula glial, la cual se despolariza. Esto genera una corriente intracelular de K^+ desde las zonas de elevada concentración (sitio de la despolarización) hacia regiones intracelulares de menor concentración, a la vez que se produce una salida de K^+ en estos lugares distantes del sitio donde tuvo lugar la despolarización local. En las células de Müller de la retina y en astrocitos del cerebro, este proceso se ve favorecido por la densidad predominante de canales de K^+ en los pies terminales y en las terminaciones perivasculares (fig. 60-5). Esto genera una conductancia al K^+ sensiblemente mayor en los podocitos que en el resto de la membrana glial y origina un efecto sifón que favorece la amortiguación espacial del K^+ en estas células.

En el cerebro, los pies terminales o podocitos contactan con la superficie pial adyacente al espacio subaracnoideo y con los vasos sanguíneos. En las células de Müller, los podocitos se ubican en la vecindad del humor vítreo y se adhieren a la membrana limitante interna e interactúan también con los capilares sanguíneos. La consecuencia funcional de estos mecanismos es la existencia de un eficiente pasaje preferencial de K^+ del intersticio al espacio subaracnoideo, a la circulación (glía cerebral) o al humor vítreo (célula de Müller).

Regulación del pH extracelular. Otra de las modificaciones consecutivas al incremento de la actividad neuronal que participa en la intercomunicación glioneuronal es la variación de pH del medio extracelular. Los astrocitos, y eventualmente otras células gliales, atenúan las modificaciones del pH extracelular y contribuyen así a mantener relativamente estable el microambiente neuronal necesario para lograr una normal actividad del tejido nervioso. El pH intracelular glial es superior a 7,0, mucho más alcalino de lo que cabría prever si hubiera una distribución pasiva de H^+. Esto implica que existe una activa regulación de la $[H^+]$ a ambos lados de la membrana glial. Distintos mecanismos de transporte, como el cotransportador electrogénico Na^+-HCO_3^-, un intercambiador aniónico y un intercambiador Na^+/H^+, participarían en este proceso. Además, estas células poseen niveles elevados de anhidrasa carbónica, que cataliza la hidratación del CO_2 para dar lugar a la formación de H^+ y HCO_3^-.

En condiciones de reposo neuronal (ausencia de modificaciones de la $[K^+]_e$), la acidificación del medio extracelular induce un egreso de HCO_3^- de las células gliales por reducción o reversión del cotransporte Na^+-HCO_3^-, de tal forma que se neutraliza la disminución del pH extracelular. Esto se asocia a una acidificación del compartimiento intracelular glial.

Durante los períodos de descarga neuronal se producen aumentos de la $[K^+]_e$ con la consiguiente despolarización de los astrocitos (y oligodendrocitos). Ello se acompaña de una progresiva alcalinización intracelular glial debida al incremento del cotransporte electrogénico de Na^+-HCO_3^- (reducción del egreso de HCO_3^-), la que trae aparejada una concomitante acidificación extracelular. Esta última deprime la excitabilidad neuronal, probablemente a causa de al-

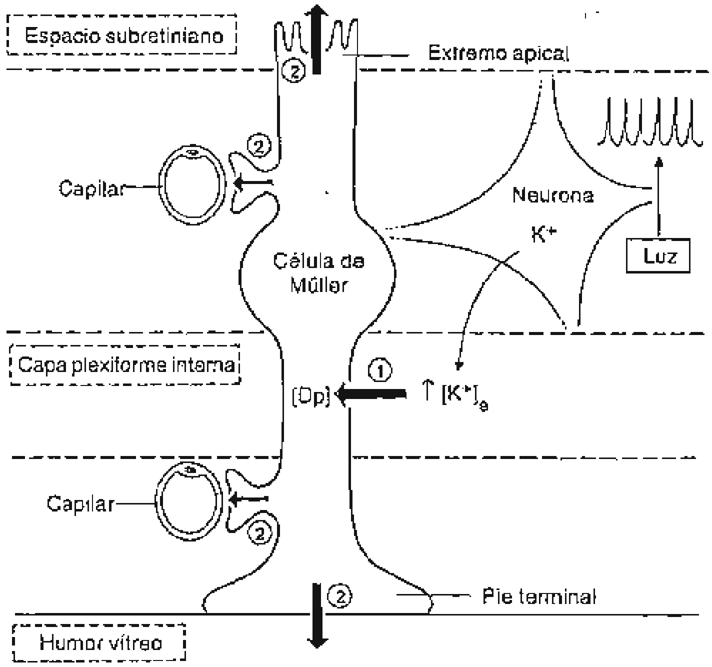


Fig. 60-5. Regulación de la concentración extracelular de K^+ (*$[K^+]_e$*) por las células gliales. Se esquematizan los mecanismos involucrados en la célula glial retiniana o célula de Müller. La incidencia de luz incrementa la actividad neuronal y determina un aumento de la $[K^+]_e$ en la capa plexiforme interna (y externa). Esto produce la captación local de K^+ y la despolarización (*Dp*) de la célula glial (*1*). Además trae aparejado un aumento de la salida de K^+ en otras regiones de la célula de Müller, lo cual produce la amortiguación espacial de K^+ (2). Estas regiones, caracterizadas por su elevada densidad de canales de K^+, están representadas por el pie terminal ubicado en la vecindad del humor vítreo, las terminaciones perivasculares y la terminación apical en contacto con el espacio subretiniano que rodea a los fotorreceptores. (Modificada de Newman y Reichenbach, 1996.)

teraciones del umbral de excitación, atenuación de corrientes de Ca^{2+} o depresión de receptores excitatorios como el NMDA. Este mecanismo representaría un sistema de retroalimentación neuronoglioneuronal que controla la excitabilidad de las células nerviosas especialmente durante períodos de intensa actividad de éstas (fig. 60-6).

En síntesis, esta capacidad dual de la glía de amortiguar la $[H^+]$ o acidificar el medio extracelular refleja el comportamiento estequiométrico del cotransportador electrogénico de Na^+-HCO_3^- y su dependencia del voltaje. Así, una disminución del pH extracelular (sin cambios de la $[K^+]_e$) promueve la secreción de HCO_3^- glial para atenuar o restaurar el valor normal de pH. Por el contrario, una disminución del pH extracelular asociada a un incremento de la $[K^+]_e$ (despolarización) induce la secreción glial de ácido (reducción de la salida de HCO_3^-) para controlar o atenuar la excitabilidad neuronal. Esto constituiría una propiedad particular de las células gliales no compartida con las neuronas.

Distintos neurotransmisores, como el GABA, la acetilcolina, el glutamato y otros, también pueden modificar el pH_i de las células gliales y participar en la modulación de la $[K^+]_e$.

Génesis y propagación intercelular de señales: acoplamiento intercelular glial

La astroglia constituye el tipo celular más numeroso del SNC de los mamíferos. Estas células poseen los elementos moleculares que les posibilitan recibir, integrar y transmitir diferentes tipos de señales. Esto se ve reflejado en la capacidad de expresar una variedad de canales iónicos, transportadores y receptores en su membrana acoplados a diversos mecanismos de transducción de señales intracelulares. En la sustancia gris los astrocitos poseen distintos tipos de prolongaciones o procesos que interactúan con diferentes estructuras neuronales y no neuronales. Esto sugiere la existencia en un mismo astrocito de diferentes dominios que funcionan con relativa autonomía con respecto al cuerpo celular o a otras prolongaciones.

La activa participación de la astroglia en las funciones del tejido nervioso supone que estas células gliales han desarrollado mecanismos eficientes de comunicación que les posibilitan la interacción con otros tipos celulares e incluso con otros astrocitos. Es importante destacar que el astrocito se caracteriza por la presencia de numerosas uniones en hendidura, cuya subunidad proteica predominante, aunque no exclusiva, es la conexina 43 (Cx43). Esto se correlaciona con el elevado grado de acoplamiento intercelular que presentan estas células y que les permite mantener vías de intercomunicación dinámicas permeables a pequeñas moléculas (de peso molecular inferior a 1 kDa). En consecuencia, las células así acopladas pueden intercambiar una variedad de sustancias biológicas importantes, como iones, nucleótidos cíclicos, productos metabólicos, vitaminas y otros. La actividad funcional de estos canales ha sido demostrada mediante diferentes técnicas. Una de ellas es evaluar el grado de acoplamiento intercelular empleando la inyección intracelular de ciertos colorantes fluorescentes (amarillo Lucifer). Los datos disponibles indican que los astrocitos están fuertemente acoplados entre sí (expresan Cx43, Cx30, Cx45 y Cx40), los oligodendrocitos lo hacen menos fuertemente (expresan Cx32 y Cx45), mientras que el acoplamiento heterólogo entre astrocitos y oligodendrocitos es todavía más débil. Es interesante destacar que en este último caso la interacción es heterotípica, ya que se origina a partir de dos conexones o hemicanales diferentes. En estos casos, la facilidad de pasaje de sustancias del as-

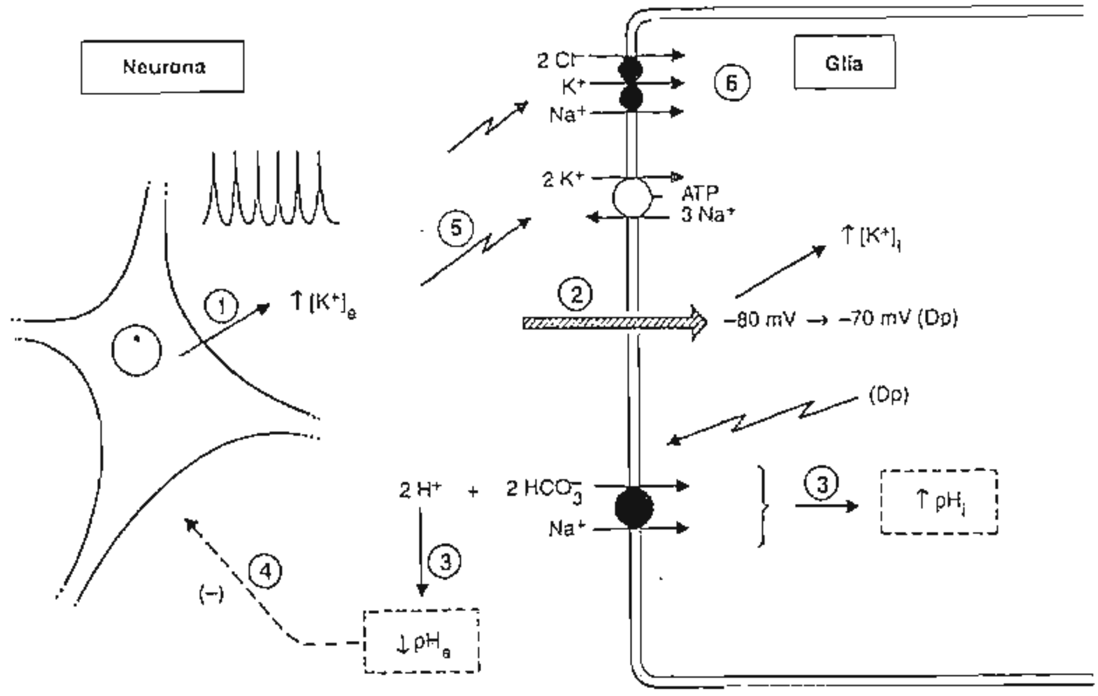


Fig. 60-6. Modulación del pH extracelular por la neuroglia. Diagrama esquemático de la interrelación neuronoglial mediada por variaciones del pH_e y de la $[K^+]_e$. La descarga neuronal desencadena un aumento de la $[K^+]_e$ (*1*). Esto produce la despolarización (*Dp*) de la célula glial vecina (2) y la estimulación del cotransporte electrogénico Na^+-HCO_3^-, que se traduce en alcalinización intracelular glial y acidificación extracelular (*3*). La disminución del pH extracelular modularía (inhibiría) la excitabilidad neuronal (*4*). El aumento de la $[K^+]_e$ incrementa también la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa y la captación glial de K^+ (*5*). El incremento de $[K^+]_i$ estimularía también el cotransporte Na^+-2 Cl^--K^+ (*6*). (Modificada de Ransom y Orkand, 1996.)

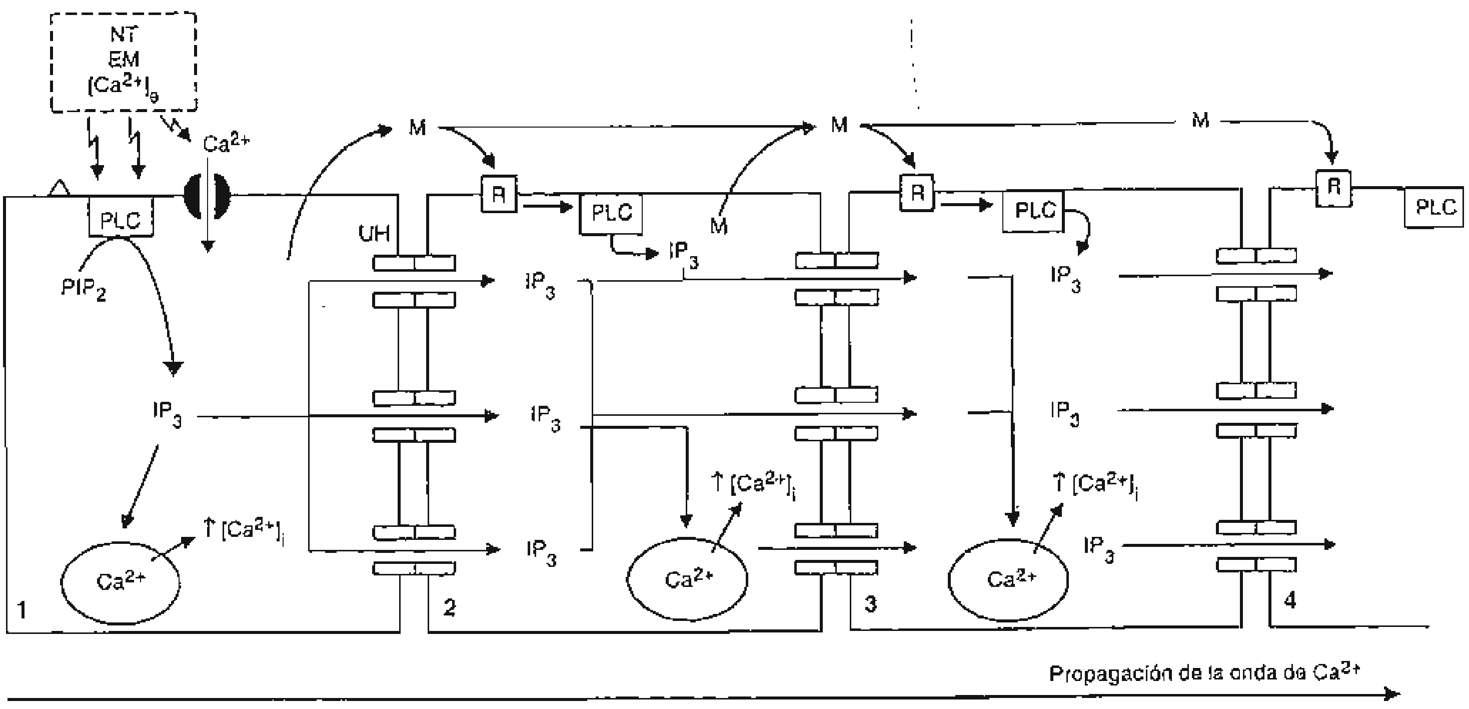


Fig. 60-7. Acoplamiento interglial de los astrocitos y propagación intercelular de ondas de Ca^{2+}. Modelo esquemático del mecanismo de génesis y propagación intercelular de ondas de Ca^{2+} en cuatro astrocitos acoplados por uniones en hendidura (*UH*). Distintos estímulos, por ejemplo, neurotransmisores (*NT*) como el glutamato o el ATP, estimulación mecánica (*EM*) o disminución de la $[Ca^{2+}]_e$, pueden generar aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. Este sería mediado por receptores específicos, a través de la formación de inositol-1,4,5-trisfosfato (*IP_3*) por activación de la fosfolipasa C (*PLC*), o por ingreso de Ca^{2+} en ciertos casos, al movilizarse el Ca^{2+} intraglial de los depósitos del retículo endoplasmático. El IP_3 parece ser no sólo el mediador del incremento de la $[Ca^{2+}]_i$, sino que actuaría como mensajero intercelular promoviendo la propagación de la onda de Ca^{2+} original a los astrocitos acoplados adyacentes. Se ha postulado que un mensajero extracelular (*M*) con capacidad de activar a la fosfolipasa C podría ser liberado por los astrocitos y contribuiría al mecanismo de propagación de esta señal. (Modificada de Charles, 1998.)

trocito al oligodendrocito es mayor que en dirección opuesta (rectificación química). Esto sugiere que existiría una organización jerárquica en el flujo de señales metabólicas entre células gliales.

Las células de Schwann presentan cierto grado de acoplamiento cuando no forman mielina y expresan Cx32; en las formadoras de mielina las uniones en hendidura se restringen a la región paranodal y a las incisuras de Schmidt-Lanterman. Otras células gliales, como los ependimocitos y la glía estrellada del lóbulo intermedio de la hipófisis, presentan también estas uniones y acoplamiento intercelular.

De lo mencionado previamente se deduce que la astroglía es la población glial más relevante para actuar como un verdadero sincicio o red celular a partir del tipo y grado de acoplamiento, sustentado en la existencia de las uniones en hendidura. Varias funciones generales han sido postuladas en relación a la existencia del acoplamiento intercelular glial. Entre ellas cabe mencionar la homeostasis intercelular, la coordinación de la actividad eléctrica y metabólica de poblaciones celulares, la transferencia y amplificación de señales de transducción, el control intrínseco de la capacidad proliferativa celular, etc. Este proceso de acoplamiento intercelular asociado a la presencia de uniones en hendidura provee a estas células gliales de un mecanismo de señalización de largo alcance que no sólo intercomunica a una población de astrocitos sino que también puede afectar a neuronas adyacentes.

Un ejemplo de este elevado grado de coordinación intercelular glial es la capacidad de estas células de comunicar y propagar a muchas otras circundantes los incrementos de la $[Ca^{2+}]_i$ producidos en una de ellas. Estas ondas u olas de Ca^{2+} intercelular pueden detectarse empleando la técnica de videoimágenes fluorescentes con sondas intracelulares de elevada afinidad por el Ca^{2+} (fura-2, fluo-3, indo-1, etc.). Corresponden a aumentos de la $[Ca^{2+}]_i$ originados espontáneamente o inducidos por diversos estímulos en una célula glial (glutamato, ATP, mecánicos, eléctricos focalizados, etc.), que pueden estar o no asociados con otras modificaciones oscilatorias intracelulares de Ca^{2+} que no necesariamente se propagan a células vecinas. Estas ondas se caracterizan por presentar diferentes formas y perfiles temporoespaciales de iniciación y de propagación, así como una heterogénea susceptibilidad farmacológica. Esto es compatible con la participación de distintos mecanismos intracelulares e intercelulares de señalización.

Las etapas secuenciales de la génesis y propagación de estas ondas incluyen la movilización de depósitos intracelulares de Ca^{2+} del retículo endoplasmático. En los astrocitos la fuente predominante de Ca^{2+} movilizable es el *pool* sensible al inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3). La presencia de canales permeables a este mensajero en las uniones en hendidura parece ser una condición esencial para que opere este mecanismo (fig. 60-7). Se ha postulado asimismo la posible participación de mensajeros extracelulares que se originarían en la célula inicialmente activada (mecanismos autocrinos y paracrinos) y que contribuirían al proceso de propagación intercelular de la onda. Esto está sustentado en la capacidad de los astrocitos (y neuronas) de liberar distintas sustancias (como glutamato, ATP, endotelina, etc.) y en la presencia en su membrana de receptores ionotrópicos y metabotrópicos específicos para ellas (generalmente asociados a la activación de la fosfolipasa C) (fig. 60-7).

Finalmente, el grado o amplitud de propagación sería regulado por una dinámica interacción de múltiples factores que actuarían modulando distintos niveles o sitios intracelulares. Entre los de mayor relevancia se encuentran los canales de unión intercelular, la fosfolipasa C, la densidad y ubicación estratégica de receptores de IP_3 del retículo, los depósitos intracelulares de Ca^{2+} y los mecanismos de amortiguación de la $[Ca^{2+}]_i$.

En síntesis, el mecanismo de propagación estaría sustentado por un eficiente mecanismo de acoplamiento intercelular glial y sostenido por un proceso regenerativo limitado y regulado que requiere la producción de nuevo IP_3 para que la onda se propague adecuadamente.

Se especula acerca de cuál es el rol de estos mecanismos en las diversas funciones astrocíticas, como la regulación de la concentración extracelular de K^+ (canales de K^+ Ca^{2+}-dependientes), el aporte y movilización de nutrientes a las células nerviosas, la regulación del volumen y proliferación celular así como los mecanismos de intercomunicación o diálogo glioglial y glioneuronal de tipo bidireccional. Cabe destacar que la actividad neuronal puede desencadenar señales de Ca^{2+} en células gliales y, recíprocamente, las modificaciones intracelulares de Ca^{2+} gliales pueden inducir respuestas en las neuronas. En este sentido, se ha postulado que el mecanismo de señalización descrito en la glía induciría señales de Ca^{2+} en las neuronas en forma directa por acoplamiento glioneuronal, o indirectamente a través de la liberación glial de un mediador como el glutamato que activaría receptores de la membrana neuronal.

En conclusión, desde un punto de vista fisiológico, los astrocitos constituyen redes o sincicios funcionales dinámicos sometidos a diversos factores de regulación temporoespacial del grado de acoplamiento intercelular. Esto ha llevado a considerar a los astrocitos no sólo como elementos gliales individuales, sino también como grupos celulares que actúan comunicados y coordinados por uniones en hendidura intercelulares. Dado que la glía no está equipada molecularmente para generar respuestas bioeléctricas regenerativas, la señalización por el Ca^{2+} podría ser el instrumento del que se valen estas células para integrar y propagar información en el SNC.

Tabla 60-1. Ejemplos de sistemas de inactivación de neurotransmisores presentes en las células gliales

Neurotransmisor	*Sistema de transporte*	*Enzimas gliales*
Acetilcolina	–	Colinesterasa inespecífica
Adenosina	+	Adenosina-desaminasa Adenosina-cinasa
Aspartato	+	Transaminasa glutámico-oxalacética
Dopamina	+	MAO COMT Fenolsulfotransferasa
GABA	+	GABA-transaminasa Semialdehído succínico-deshidrogenasa
Glutamato	+	Glutamina-sintetasa Glutamato-deshidrogenasa Transaminasas
Glicina	+	Sistema de clivaje de glicina
Histamina	+	Histamina-N-metiltransferasa
Noradrenalina	+	MAO COMT Fenolsulfotransferasa
Serotonina	+	MAO COMT Fenolsulfotransferasa

Glía y neurotransmisión sináptica

Las células gliales, los astrocitos en particular, envuelven a las sinapsis de forma tal que pueden participar interceptando moléculas transmisoras liberadas de las terminaciones nerviosas. La cantidad de transmisor que toma contacto con la glía depende de la eficiencia de los mecanismos neuronales de inactivación que intervienen en los distintos tipos de sinapsis (degradación enzimática, recaptación neuronal, difusión, etc.). Estas células captan una variedad de aminoácidos y de otros transmisores del entorno extracelular a través de sistemas de transporte acoplados al Na^+ y están equipadas con enzimas capaces de degradar a la mayoría de ellos (tabla 60-1).

Se infiere entonces que la astroglia estaría involucrada en el fenómeno de transmisión sináptica, en el que interviene por lo menos en cuatro funciones específicas:

1) Inactivación de neurotransmisores.

2) Protección neuronal por activación sináptica inapropiada.

3) Captación, metabolización, síntesis y transferencia de precursores neuronales de sustancias transmisoras.

4) Regulación de la neurotransmisión sináptica.

Esto implica que la glía contribuye al proceso de inactivación de neurotransmisores como el GABA y el glutamato. El aumento de glutamato extracelular o de otros aminoácidos estimula el cotransporte electrogénico de glutamato y Na^+.

Los astrocitos expresan distintos tipos de transportadores de alta afinidad por aminoácidos que actúan como neurotransmisores, neuromoduladores o son precursores de ellos. Dada la ubicación anatómica estratégica de los astrocitos en relación con las sinapsis, es muy posible que estas células desempeñen un importante papel tanto en el aporte de precursores de sustancias transmisoras así como en los mecanismos de inactivación de transmisores aminoacídicos. Esta última función adquiere especial relevancia especialmente para los aminoácidos excitatorios como el glutamato y el aspartato. El mantenimiento de concentraciones extracelulares relativamente bajas de estos aminoácidos (por debajo de 5 mmol/l) parece ser uno de los factores esenciales de protección neuronal frente a las potenciales acciones citotóxicas de estas sustancias. Además, precursores del glutamato como la glutamina (reacción catalizada por la glutamina-sintetasa), el α-cetoglutarato (por acción de la glutamato-deshidrogenasa) y la alanina son sintetizados en la glía y aportados a las terminaciones nerviosas presinápticas.

La captación glial de aminoácidos de tipo inhibitorio, como por ejemplo el GABA, ha adquirido también connotaciones funcionales. Si bien este mecanismo es menos eficaz que la recaptación neuronal, se ha observado que la inhibición de la captación glial de GABA incrementa la eficiencia de la transmisión gabaérgica, como lo sugiere además la actividad anticonvulsivante demostrable de estos inhibidores. El GABA captado por la glía es degradado por la GABA-transaminasa (GAT) en semialdehído succínico y luego transformado en ácido succínico por la semialdehído succínico-deshidrogenasa (SSD).

Afirmar que la neuroglia está involucrada en la regulación de la neurotransmisión sináptica carece por ahora de límites precisos. Sin embargo, se ha ido consolidando paulatinamente la idea de que los astrocitos, más allá de proveer precursores y remover transmisores sinápticos, ejercerían un rol funcional activo y serían uno de los factores determinantes de la eficacia del proceso de neurotransmisión. En la tabla 60-2 se resumen los diferentes factores gliales que intervendrían potencialmente regulando la eficacia y la plasticidad sináptica.

Papel de la glía en el aporte energético a las neuronas

Los astrocitos son las únicas células cerebrales que contienen depósitos apreciables de glucógeno y se encuentran metabólicamente acopladas a las necesidades energéticas de las diferentes regiones neuronales. Además, su estratégica ubicación, que por un lado los conecta con los capilares que irrigan el cerebro y por otro con las neuronas, con oligodendrocitos y con otros astrocitos, ha hecho que sean considerados los depósitos y plantas procesadoras de la energía metabólica cerebral. Estas células gliales pueden liberar sustratos metabólicos en forma de lactato de acuerdo con la demanda metabólica de las neuronas adyacentes. El lactato puede sustituir a la glucosa para mantener la integridad metabólica tanto de los axones como de las neuronas, ya que puede experimentar metabolismo oxidativo (incluido el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa). Es interesante recordar que dos moléculas de lactato formadas a partir de una de glucosa-6-fosfato (el producto de degradación del glucógeno en los astrocitos) puede generar 34 moléculas de ATP, apenas 2 menos que las producidas por el metabolismo completo de la glucosa (véase cap. 41).

En los tractos o vías nerviosos, la señal de acoplamiento metabólico sería el incremento de la $[K^+]_e$. Esto trae aparejado un aumento de la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa que se acompaña de disminución del contenido de ATP del astrocito. Esta caída de ATP desinhibe a la fosfofructocinasa, la enzima limitante de la glucólisis, y por ende se incrementa la producción y salida de lactato. Además, la despolarización produce alcalinización del astrocito, que también estimula a la fosfofructocinasa. Complementariamente, el incremento de la $[K^+]_e$ puede estimular el sistema de cotransporte Na^+-K^+-2 Cl^- (fig. 60-6). Cabe mencionar que los astrocitos pueden producir otros sustratos energéticos, como piruvato, cuerpos cetónicos, alanina, y en ciertas circunstancias captar ácido láctico y disponer de él por vía de la gluconeogénesis.

En aquellas áreas del tejido nervioso donde abundan las sinapsis, el acoplamiento metabólico glioneuronal sería mediado por la liberación presináptica de glutamato. La recaptación glial de glutamato, juntamente con el Na^+, estimularía la captación de glucosa de los capilares cerebrales y la glucólisis aeróbica, con aumento de la producción de lactato por los astrocitos. El lactato sería liberado y transferido luego a las neuronas, que lo incorporarían al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (fig. 60-8). Otros mediadores, como la noradrenalina, el VIP, la histamina y la adenosina, estimulan la glucogenólisis astrocítica e inducirían la movilización de reservas energéticas durante la actividad neuronal.

Tabla 60-2. Algunos de los factores o modificaciones inducidas por las células gliales que modificarían la actividad neuronal y la neurotransmisión sináptica
(Modificada de Müller, 1995)

Modificaciones o factores gliales →	*Modificaciones neuronales*
Variaciones del pH Cambios de la $[K^+]_e$ Liberación de NT Recaptación de NT Factores metabólicos Factores neurotróficos Factores tróficos inhibitorios Proteasas Crecimiento o regresión	→ Excitabilidad Conductancia iónica Densidad y sensibilidad de receptores Concentración de NT → Número de sinapsis Morfología sináptica Densidad de receptores

Productos metabólicos generados y liberados por los astrocitos, como el citrato, podrían estar involucrados en la modulación de la transmisión glutamatérgica. Dada su capacidad de quelar Zn^{2+}, se ha sugerido que el citrato facilitaría dicho proceso de transmisión al evitar el efecto modulador inhibitorio del Zn^{2+} sobre el receptor glutamatérgico NMDA.

Glía, canales iónicos y receptores

Clásicamente, los diferentes tipos celulares que componen la glía han sido considerados células inexcitables. Sin embargo, estas células expresan en su membrana diferentes canales iónicos operados por voltaje. Por ejemplo, a diferencia de los oligodendrocitos, las células de Schwann y los astrocitos expresan canales de Na^+ voltaje-dependientes similares a los que intervienen en la génesis de potenciales de acción en las células excitables. Se postula que este fenómeno estaría relacionado con:

1) La capacidad de la glía de transferir canales de Na^+ a las neuronas. La estratégica presencia de una elevada densidad de canales de Na^+ en los nodos de Ranvier se correlaciona con la capacidad de propagación saltatoria del impulso nervioso. En el SNP, las prolongaciones que envían las células de Schwann al nodo y que se encuentran en estrecha aposición con la región nodal se caracterizan por poseer canales de Na^+ operados por voltaje similares a los del axolema. Esto ha llevado a postular que las células de Schwann constituirían una fuente local de canales de Na^+, los cuales serían transferidos al axolema adyacente. Un hecho similar ha sido descrito en el SNC, donde los astrocitos fibrosos (astrocitos tipo 2) envían prolongaciones a los nodos de Ranvier. Estas prolongaciones, que forman pies terminales en la vecindad de los nodos centrales, presentan canales de Na^+ activados por voltaje y sensibles a la tetrodotoxina. La expresión de canales de Na^+ en células gliales sería un proceso dinámico pasible de ser regulado por factores de origen neuronal.

2) La potencialidad de la glía de sensar la actividad eléctrica en las neuronas vecinas y así participar en los mecanismos de comunicación neuroglial.

3) El ingreso de Na^+ a través de estos canales ejercería un rol activador y modulador de la Na^+,K^+-ATPasa y facili-

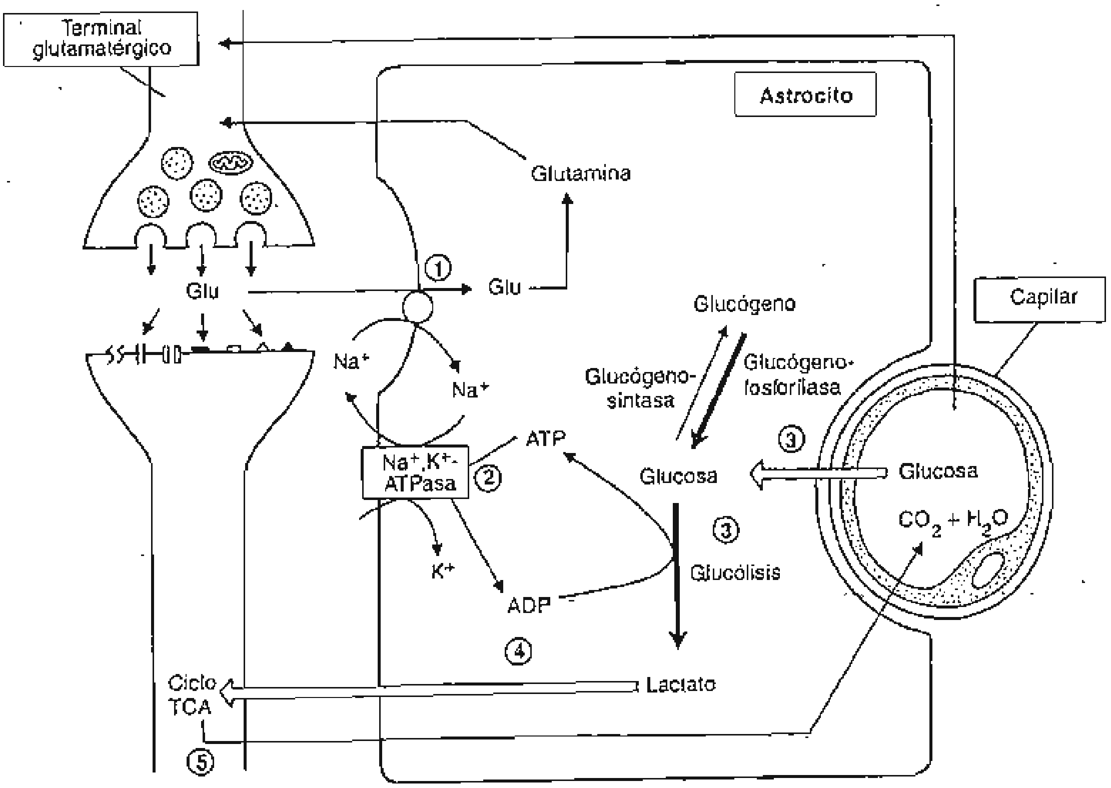


Fig. 60-8. Acoplamiento energético glioneuronal en una sinapsis glutamatérgica. El glutamato (*Glu*) liberado de la terminación presináptica estimula la glucólisis aeróbica en los astrocitos, los que proveen de lactato a las neuronas vecinas para suplir sus necesidades metabólicas. Las etapas de este proceso serían: *1*, captación glial de glutamato a través de transportadores Na⁺-dependientes (*GLAST*): *2*, activación de la Na⁺,K⁺-ATPasa por entrada de Na⁺; *3*, estimulación de la captación y utilización de glucosa por el astrocito; *4*, mayor formación de lactato que es liberado y transferido como sustrato a la neurona; *5*, incorporación del lactato al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (*TCA*) neuronal. Por razones de claridad se representa una sola molécula de lactato que se transfiere a la neurona postsináptica, pero el sustrato también puede incorporarse a la terminación presináptica. Se ilustra además el reciclaje de glutamina y la captación de glucosa neuronal en condiciones basales. (Modificada de Tsacopoulos y Magistretti, 1996.)

taría y regularía la captación de K⁺ desde el compartimiento extracelular.

La ausencia de excitabilidad que caracteriza en condiciones fisiológicas a las células gliales es atribuible a:

1) La menor densidad de canales de Na⁺ expresados en comparación con las neuronas y la mayor conductancia al K⁺ en reposo, lo cual determina un mayor potencial de membrana y menor resistencia de entrada. Estos dos factores restringen la capacidad glial de inducir una despolarización regenerativa.

2) La presencia de uniones en hendidura de acoplamiento intercelular en la mayoría de las células gliales, que provee una vía de cortocircuito de baja resistencia hacia células vecinas, tiende a fijar el potencial del sincicio celular acoplado y previene la génesis de una despolarización significativa de la membrana de estas células.

Es importante puntualizar que la expresión de canales iónicos por la glía no es uniforme. Variaciones filogenéticas y ontogenéticas, así como diferencias regionales y en el grado de asociación con elementos neuronales y de acoplamiento intercelular, participarían, entre otros factores, en la génesis de estas variaciones.

Concentraciones milimolares de glutamato son liberadas de axones y terminaciones nerviosas durante y después de la propagación de potenciales de acción. La expresión de distintos tipos de receptores glutamatérgicos (ionotrópicos y metabotrópicos) en células macrogliales —astrocitos y oligodendrocitos—, asociada a la peculiar disposición citoarquitectónica de estas células, permite suponer que dichos receptores gliales se activarían durante la actividad neuronal. De esta forma, la glía participaría en los procesos de procesamiento e integración de la información en el tejido nervioso. Los astrocitos, a partir de sus prolongaciones que se interdigitan con terminaciones nerviosas, serían responsables de sensar la actividad sináptica. Los oligodendrocitos responden al glutamato liberado a consecuencia de la actividad bioeléctrica de los axones.

Actualmente se considera que las consecuencias funcionales de la activación de receptores glutamatérgicos gliales (ionotrópicos y metabotrópicos) podría implicar modificaciones a corto plazo (cambios en la actividad de otros canales iónicos de la membrana, etc.) o a largo plazo (cambios en la transcripción génica) de las funciones de las células gliales.

Además, diversos datos derivados de estudios de la progenie de oligodendrocitos sugieren que en la regulación de la proliferación y diferenciación de las células de la glía estarían involucrados los aminoácidos excitatorios. Esto avalaría el concepto general de la participación de neurotransmisores en los mecanismos que controlan el número y desarrollo de las células gliales.

Los diferentes tipos de células gliales expresan una amplia variedad de receptores para distintos neurotransmisores y moduladores. La activación de estos receptores produce prominentes y complejas modificaciones de la concentración de calcio intracelular, que representan un estadio temprano de integración y procesamiento de la información aferente (véase Génesis y propagación intercelular de señales). Se desconoce cuáles son las señales de salida consecutivas a estos tipos de estimulación.

Glía y barrera hematoencefálica

El cerebro posee diferentes mecanismos de protección cuya finalidad es mantener la integridad estructural y funcional del tejido nervioso. En el control del acceso de sustancias al interior del SNC participan fundamentalmente tres estructuras: a) los capilares cerebrales; b) la membrana aracnoidea, y c) las vellosidades coroideas. Estas estructuras determinan la existencia de dos tipos de barreras:

a) Los capilares cerebrales, por sus características de permeabilidad y mecanismos de transporte asociados, conforman la barrera hematoencefálica, que controla directamente el pasaje de sustancias entre la sangre que irriga el SNC y el líquido intersticial del tejido nervioso.

b) Los plexos coroideos, la aracnoides y los tanicitos (en las cercanías de los órganos circunventriculares) actúan en forma conjunta como barrera entre el compartimiento vascular cerebral y el líquido cefalorraquídeo, es decir, la llamada barrera hematocefalorraquídea.

Barrera hematoencefálica. Hace ya más de un siglo se describió que ciertos colorantes como el azul de Evans o el azul tripano, inyectados por vía sistémica, se distribuían fácilmente por todo el organismo a excepción del sistema nervioso central. Experimentos complementarios, aplicando directamente estos colorantes en el cerebro, pusieron en evidencia que difundían exclusivamente en el tejido nervioso central, pero no accedían a otros compartimientos tisulares. Estas observaciones dieron lugar al concepto de barrera hematoencefálica (BHE), considerada como una estructura que opera en la interfase entre el compartimiento vascular y el tejido nervioso.

Morfología y fisiología de la BHE. El conocimiento morfológico de las distintas estructuras que conforman la BHE permite comprender racionalmente sus características funcionales. Esencialmente, la BHE está constituida por:

a) *Células endoteliales de los capilares cerebrales.* Las propiedades diferenciales que distinguen a los capilares cerebrales de otros capilares tisulares son el factor determinante de la existencia de la BHE. El endotelio del capilar cerebral se caracteriza por la existencia de uniones estrechas entre células endoteliales vecinas y entre los extremos de las prolongaciones de una misma célula endotelial que "abrazan la luz" del capilar. Es por ello que no existen hendiduras evidentes en la lámina celular endotelial cerebral, que conforma así un endotelio no fenestrado. Además, cada segmento vascular está formado por una única célula endotelial, que de manera concéntrica forma un tubo de paredes muy delgadas (fig. 60-9). El funcionamiento de la BHE depende sustancialmente de la mutua y estrecha aposición de las células endoteliales que conforman el capilar sanguíneo cerebral. Entre otras pruebas, ello está sustentado en la elevada resistencia eléctrica que presenta el revestimiento endotelial (2.000 ohm.cm^2). Esto no es más que el reflejo de las complejas uniones estrechas existentes entre estas células y explica por qué, en general, muy pocos metabolitos hidrofílicos atraviesan esta barrera.

En los capilares sistémicos, diferentes macromoléculas pueden atravesar la pared capilar y alcanzar el espacio intersticial mediante un mecanismo conocido como transcitosis. Este proceso puede ser llevado a cabo por un sistema específico (mediado por receptores), que implica el reconocimiento e interacción de la macromolécula con su receptor en la cara luminal del capilar y la consiguiente internalización en la célula endotelial, transporte a través de la célula del complejo confinado en una vesícula y descarga de la macromolécula en la cara opuesta o antiluminal. El proceso de transcitosis también puede producirse por un mecanismo no específico conocido como atrapamiento en fase fluida. Esto significa que vesículas de transporte originadas en la cara luminal se internalizan atrapando un pequeño volumen de plasma, se movilizan hacia la cara antiluminal y descargan el contenido vesicular en el compartimiento intersticial. En comparación con otros capilares del organismo, el capilar cerebral posee muy pocas vesículas pinocitóticas en su interior, lo cual refleja una restringida capacidad de transporte transcitótico.

Las células endoteliales cerebrales se caracterizan por presentar en su citoplasma un elevado número de mitocondrias, sustancialmente mayor que el observado en los capilares de otros territorios vasculares, lo cual se relaciona con

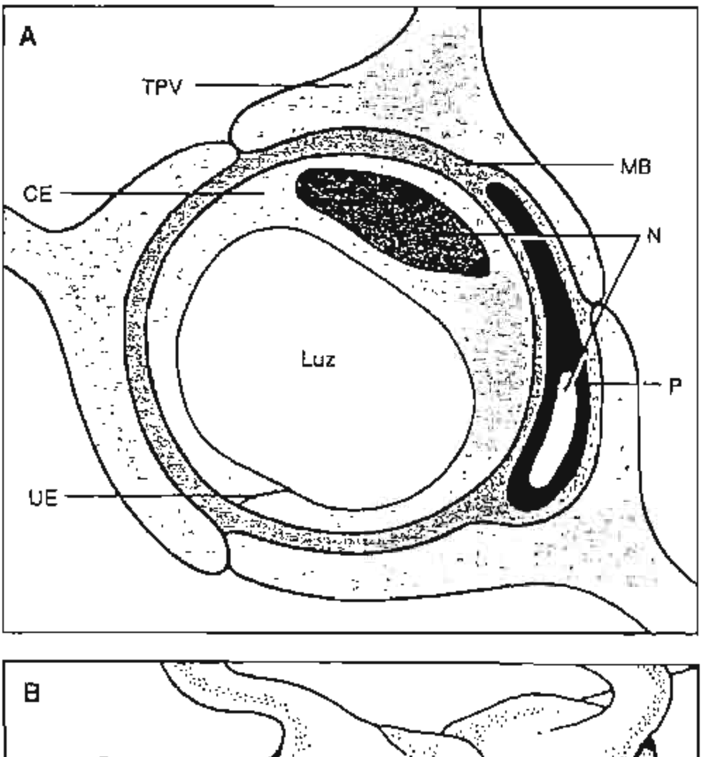


Fig. 60-9. Barrera hematoencefálica: estructura de un capilar sanguíneo cerebral. *A.* Sección transversal del capilar que ilustra la unión estrecha (*UE*) que une los bordes de la célula endotelial. El capilar está rodeado por una membrana o lámina basal (*MB*) sobre la que se adhieren las terminaciones perivasculares o podocitos (*TPV*) de los astrocitos, y en la cual están inmersos los pericitos (*P*). *CE*, célula endotelial; *N*, núcleo. *B.* Se representa la disposición espacial de las terminaciones perivasculares astrocíticas que recubren la pared externa del capilar cerebral. (Modificada de Schlosshauer, 1993.)

la existencia de múltiples sistemas selectivos de transporte que requieren energía metabólica celular para operar adecuadamente.

b) *Estructuras asociadas con los capilares cerebrales.* Rodeando a las células endoteliales por su cara externa se encuentran astrocitos, pericitos y células de la microglia (fig. 60-9, *A* y *B*). Las células endoteliales se encuentran recubiertas por una lámina basal gruesa sobre la cual asientan los pies terminales o prolongaciones perivasculares de los astrocitos, que cubren aproximadamente el 85% de la superficie endotelial. Los astrocitos son células gliales que no sólo sirven de soporte estructural y funcional de las neuronas, sino que también son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de la BHE. Los pericitos, células emparentadas con las células musculares lisas, aparentemente regularían la proliferación de las células endoteliales produciendo TGF-β (factor de transformación y crecimiento β). La relevancia funcional de la microglia en relación con la BHE aún debe esclarecerse.

Las principales diferencias comparativas entre los capilares cerebrales y los sistémicos (por ejemplo, los del hígado o el músculo) se encuentran resumidas en la tabla 60-3.

En relación con la relevancia funcional de la BHE es importante tener en cuenta que:

1) La BHE opera fundamentalmente como mecanismo de protección impidiendo que diferentes factores potencialmente dañinos para la actividad neuronal (cambios iónicos bruscos, sustancias extrañas, péptidos, neurotransmisores circulantes producidos periféricamente, factores tróficos neuronales y gliales) alcancen el intersticio del SNC. Por lo tanto, la BHE contribuye a mantener una estricta regulación del microambiente o entorno neuronal para garantizar la actividad bioeléctrica de las células nerviosas y en especial el proceso de neurotransmisión sináptica. Es importante destacar que la composición de la sangre comprometería seriamente la actividad neuronal, ya que, por ejemplo, las concentraciones de aminoácidos neurotransmisores como glutamato y glicina son aproximadamente 1.000 veces superiores a las existentes en el líquido intersticial cerebral, y por lo tanto neurotóxicas. Lo mismo ocurre con los tenores circulantes de otros productos neuroactivos como catecolaminas, serotonina, angiotensina, etcétera.

Tabla 60-3. Algunas caracteristicas y propiedades diferenciales de un capilar cerebral con respecto a uno sistémico no especializado

	Capilar cerebral	*Capilar sistémico*
Endotelio	No fenestrado	Fenestrado
Uniones estrechas	++++	±
Permeabilidad iónica	±	++++
Resistencia eléctrica transendotelial (ohm.cm^2)	2.000	10
Pinocitosis	±	+++
Mitocondrias	+++	+
K_f	÷	++++
Lámina basal	Gruesa	Delgada
Astrocitos	+++	–
GLUT1	+++	±
Neurotelina (HT7)	+++	–

K_f, coeficientes de ultrafiltración.

2) El endotelio representa la interfase que separa dos compartimientos muy diferentes, el sanguíneo y el intersticial neuronal, que tienen requerimientos metabólicos muy distintos. El aporte de nutrientes cerebrales depende de la presencia de sistemas de transporte caracterizados, entre otras propiedades, por su especificidad y por la dirección del componente movilizado a través de la BHE. Para algunos iones, la dirección del transporte está determinada por la distribución estratégica y polarizada de canales iónicos en la superficie de las células endoteliales. Estas, al igual que lo que acontece en otras interfases, como la del epitelio renal, presentan sistemas de transporte específicos y receptores localizados selectivamente en la cara luminal y antiluminal de la pared capilar. Por lo tanto, la BHE no sólo representa una barrera intercalada entre la sangre y el cerebro, sino que también implica la presencia de importantes mecanismos selectivos de transporte de sustancias esenciales para la actividad metabólica cerebral. Debe tenerse presente que las propiedades fisicoquímicas de éstas (peso molecular, solubilidad, carga, configuración) son factores determinantes de la velocidad de pasaje a través de esta barrera.

Los principales mecanismos de pasaje de sustancias a través de la BHE son: 1) difusión pasiva; 2) difusión facilitada; 3) transporte activo, y 4) transcitosis.

Difusión pasiva. Las sustancias liposolubles (como la nicotina y el diazepam) atraviesan la BHE mucho más fácilmente que las sustancias hidrofílicas. Difunden fácilmente a través de la membrana celular endotelial y acceden pasivamente al intersticio neuronal.

Sin embargo, existen en la BHE mecanismos que restringen el pasaje de algunas sustancias lipofílicas. Uno de estos mecanismos está sustentado por la presencia de la glicoproteína P, la cual exportaría activamente distintas sustancias lipídicas solubles a la luz capilar. Esta proteína sería la responsable de generar la resistencia a múltiples medicamentos antitumorales lipofílicos aplicados en el tratamiento de ciertos tumores cerebrales.

Difusión facilitada. Algunas sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular cruzan la BHE más fácilmente que lo teóricamente previsto de acuerdo con su coeficiente de partición lípidos/agua. Esto suele deberse a la presencia de transportadores específicos en la membrana endotelial. La glucosa es el ejemplo clásico de una sustancia muy hidrosoluble que atraviesa la BHE mediante un transportador específico insulinoindependiente, el GLUT1, localizado predominantemente en la cara antiluminal de la célula endotelial. El GLUT1 es esencial para el funcionamiento de las neuronas, ya que estas células dependen casi exclusivamente del aporte de glucosa para sus requerimientos metabólicos.

Para los aminoácidos se han identificado distintos transportadores fisiológicos que operan por mecanismos dependientes de la concentración del ligando, estereoespecíficos e inhibibles por antagonistas competitivos. Uno de estos sistemas de translocación, conocido como sistema A, es específico para pequeños aminoácidos neutros como la alanina. Este sistema se localiza en la cara antiluminal de la célula endotelial vascular y posibilita la rápida depuración de los aminoácidos inhibitorios GABA y glicina del entorno neuronal. Otro mecanismo, conocido como sistema L, transporta aminoácidos neutros de mayor tamaño, como leucina, fenilalanina, dihidroxifenilalanina (dopa), valina y triptófano, y se localiza en ambas caras del endotelio capilar.

Transporte activo. Las neuronas son células que requieren una regulación precisa de su entorno iónico para posibilitar el normal funcionamiento y expresión de sus propiedades bioeléctricas. El endotelio capilar cerebral bombearía activamente diferentes iones que se encuentran en distintas concentraciones en el plasma y en el líquido extracelular del SNC. Por ejemplo, la cara antiluminal del endotelio posee una elevada densidad de transportadores activos o bombas de Na^+-K^+, y los pies terminales astrocíticos poseen una alta concentración de canales de K^+, los cuales permitirían la remoción del K^+ acumulado en el intersticio por hiperactividad neuronal y su ulterior pasaje al medio interno.

Transcitosis. Si bien el proceso de transcitosis no tiene en la BHE la misma relevancia que en los capilares sistémicos, es un mecanismo de transferencia de diferentes proteínas a través de la BHE. Se han detectado diversas proteínas que atraviesan la BHE. Entre ellas figuran la transferrina, la neurotelina, receptores para la insulina, lipoproteínas de baja densidad y antígenos de función desconocida. La neurotelina o HT7 es una proteína (43 kDa) localizada casi con exclusividad en el endotelio cerebral que interactuaría con otras proteínas de membrana y estaría involucrada en mecanismos de adhesión celular y transporte de distintas sustancias a través de la BHE. El aporte de hierro al compartimiento neuronal dependería de su pasaje por transcitosis combinado con la transferrina. El hierro unido a la transferrina circulante en la sangre se combina con el receptor específico de superficie (dímero de 95 kDa) en la cara luminal del capilar cerebral; a continuación el complejo se internaliza en la célula endotelial mediante vesículas y es transferido por el polo celular opuesto al intersticio del tejido nervioso.

3) Además de la barrera microanatómica endotelial, en la BHE operan diferentes mecanismos enzimáticos que impiden el pasaje de algunas sustancias. Por ejemplo, la L-dopa (precursor metabólico del neurotransmisor dopamina), si bien puede penetrar en las células del endotelio favorecida por el sistema L de aminoácidos, es metabolizada en el interior de éstas por la dopa-descarboxilasa y la MAO. Ello explica la necesidad de administrar elevadas dosis de L-dopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Otras enzimas, como adenilato-ciclasa, fosfatasa alcalina, aminopeptidasas, guanilato-ciclasa, γ-glutamiltranspeptidasa, etc., han sido identificadas en la BHE.

4) La BHE se desarrolla progresivamente durante los primeros años de vida. Es por ello que los capilares cerebrales son más permeables en los recién nacidos en comparación con los adultos. Esto explica la susceptibilidad de los recién nacidos a la hiperbilirrubinemia que puede en ciertos casos generar un cuadro neurotóxico conocido como *kernicterus* como consecuencia del pasaje de los pigmentos biliares al SNC a través de la BHE.

En lo que respecta a la formación de la BHE, se ha postulado que durante el desarrollo cerebral se producirían complejas interacciones entre diferentes tipos celulares por contacto directo y por acción de factores difusibles. Las células gliales (astrocitos) inducirían la formación de la BHE actuando sobre las células endoteliales. La influencia recíproca de las células endoteliales sobre la glía y las neuronas es materia de controversia. En lo que concierne a la neurotelina, los astrocitos obviamente desempeñan un rol central, ya que suprimen la expresión de esta sustancia en las neuronas y la inducen en las células gliales.

5) Existen zonas localizadas del SNC irrigadas por capilares fenestrados que presentan mucho mayor permeabilidad que los capilares que integran la BHE. A estas áreas restringidas de elevada permeabilidad capilar se las agrupa bajo la denominación de *órganos circunventriculares* (OCV). Los OCV se hallan separados del LCR por células gliales ependimarias (tanicitos). Estas células se encuentran unidas por uniones estrechas que impiden el pasaje de sustancias entre los OCV y el LCR, y contribuyen así a la funcionalidad de la barrera hematocefalorraquídea.

La localización de los OCV se ilustra en la figura 60-10; ellos son: a) el órgano vascular de la lámina terminal; b) el órgano subfornical; c) el área postrema; d) el órgano subcomisural; e) la eminencia media hipotalámica; f) la neurohipófisis, y g) la glándula pineal.

Los OCV son considerados estructuras neurosecretorias, quimiorreceptoras y de integración neurohormonal entre la sangre y el SNC.

Barrera hematocefalorraquídea. Los plexos coroideos son los responsables de la formación del LCR. Dado que se encuentran irrigados por capilares fenestrados, debe existir una barrera que impida la comunicación entre estos capilares y las cavidades ventriculares. El epitelio coroideo desempeña esta función y da lugar a la denominada barrera hematocefalorraquídea (BHCR), que separa el compartimiento vascular del LCR. Además del epitelio coroideo, la aracnoides y los tanicitos vecinos a los OCV contribuyen a la conformación de esta barrera en otros sectores del SNC (fig. 60-11).

Líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo (LCR) baña el exterior del SNC. La mayor parte de su volumen se halla en el interior de los cuatro ventrículos o grandes cavidades del encéfalo. Dado que el LCR intercam-

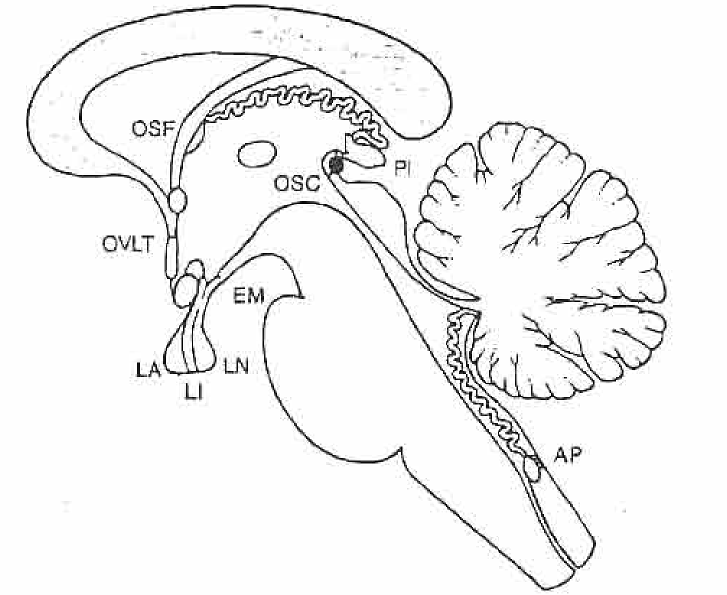


Fig. 60-10. Localización de los órganos circunventriculares (OCV) en el sistema nervioso central. *OSF,* órgano subfornical; *OVLT,* órgano vasculoso de la lámina terminal; *EM,* eminencia media; *Pi,* glándula pineal; *OSC,* órgano subcomisural, *AP,* área postrema; *LA,* lóbulo anterior de la hipófisis; *LI,* lóbulo intermedio de la hipófisis; *LN,* lóbulo posterior de la hipófisis. (Modificada de Johnson y Gross, 1993.)

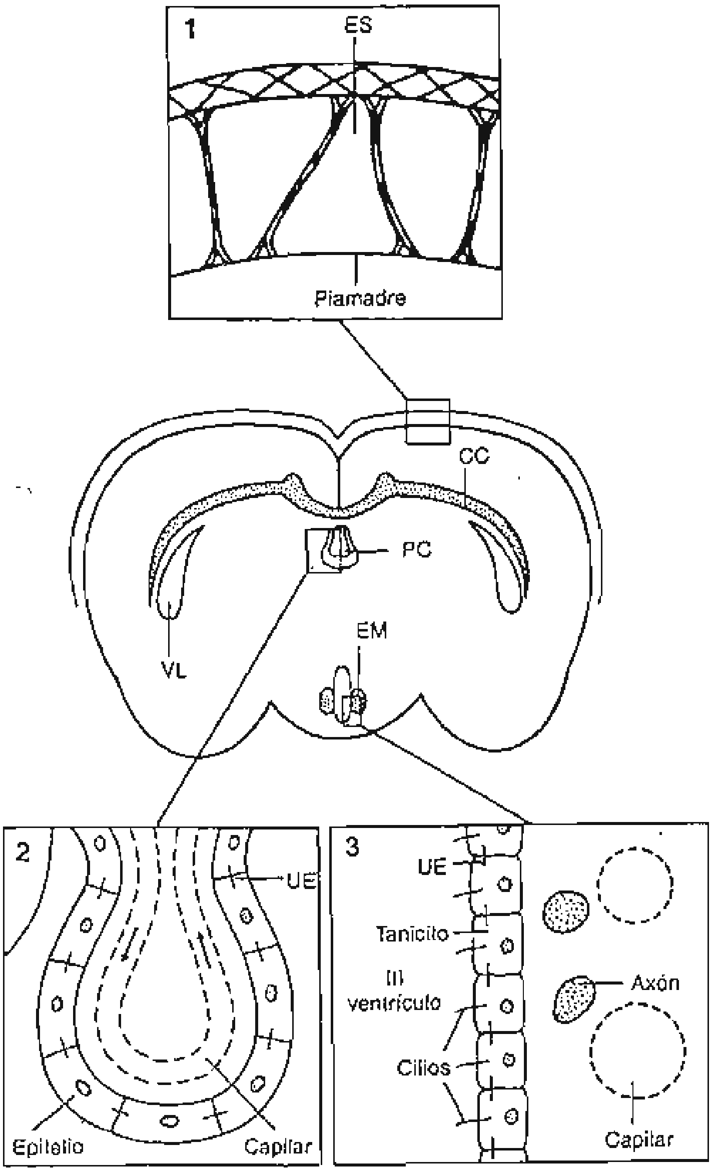


Fig. 60-11. Barrera hematocefalorraquídea, formada por la barrera meníngea en la superficie cerebral (*1*), los plexos coroideos (*2*) que forman el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la barrera hematocefalorraquídea en los órganos circunventriculares (OCV) como la eminencia media (*3*), donde los tanicitos conectados por uniones estrechas impiden el intercambio entre el LCR y los OCV. *ES*, espacio subaracnoideo; *CC*, cuerpo calloso; *PC*, plexos coroideos; *EM*, eminencia media; *VL*, ventrículo lateral; *UE*, unión estrecha. (Modificada de Wolburg y Risau, 1995.)

bia libremente sus componentes con los del intersticio del tejido nervioso, adquiere peculiar importancia la BHCR para resguardar el acceso de ciertas sustancias que circulan en el medio interno que pudiesen afectar la actividad neuronal. La mayor parte del LCR es producido por los plexos coroideos, los cuales se encuentran en el interior de los cuatro ventrículos, aunque adquieren especial desarrollo en los ventrículos laterales.

Los plexos se forman en una temprana edad del embrión a partir de una invaginación de la piamadre en lugares donde el tubo neural es muy delgado. En el feto adquieren un desarrollo prominente; ocupan la mayor parte de las cavidades ventriculares y cumplen un importante rol de nutrición del cerebro durante el desarrollo.

El LCR circula desde los ventrículos laterales hacia el tercer ventrículo por el agujero interventricular (o de Monro). Alcanza luego el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio y pasa al espacio subaracnoideo a través de los agujeros de Luschka y de Magendie. En el espacio subaracnoideo circula en sentido caudal por el conducto de la médula espinal y en sentido rostral alrededor del tronco encefálico y toda la convexidad cerebral. Sobre la superficie de la corteza cerebral, el LCR penetra en el interior de los surcos y en las prolongaciones del espacio subaracnoideo que acompañan a los vasos sanguíneos conocidas como espacios perivasculares de Virchow-Robin. A medida que se desplaza, el LCR va intercambiando con el intersticio tisular distintas sustancias. Es así como solutos y metabolitos de bajo peso molecular originados en el tejido nervioso central difunden desde el líquido intersticial hacia el LCR y atraviesan con facilidad el revestimiento ependimario ventricular.

En el ser humano se producen alrededor de 500 ml de LCR por día, aunque el volumen total presente en los ventrículos y en el espacio subaracnoideo es de 150 ml. Por lo tanto, el volumen total de LCR se renueva varias veces por día. A medida que se forma continuamente nuevo LCR, el más antiguo se desplaza hacia el seno sagital superior, donde es reabsorbido hacia la circulación venosa por las granulaciones aracnoideas (pequeñas evaginaciones de la aracnoides que hacen protrusión en los senos venosos dan lugar a las vellosidades aracnoideas, las que agrupadas conforman las granulaciones aracnoideas características del seno sagital superior). La reabsorción del LCR es unidireccional y sería consecuencia de una diferencia de presión hidrostática entre el espacio subaracnoideo (15 cm H_2O) y el seno venoso (8 cm H_2O).

Desde el punto de vista funcional, los plexos coroideos representan los "riñones del cerebro", ya que mantienen estable la composición del LCR en analogía con la actividad de los túbulos renales y la estabilidad química de la sangre. Son órganos de secreción que producen hasta el 90% del LCR; el resto, originado en los capilares cerebrales, es transferido a los ventrículos desde el intersticio cerebral.

Los plexos coroideos están constituidos por una red u ovillo de capilares densamente ramificados rodeados por un epitelio cuboide simple (fig. 60-12). Al igual que otros epitelios, como el renal y el intestinal, las células de estos plexos presentan una estructura polarizada. La cara o superficie basolateral se halla en relación con el plasma sanguíneo a través de una pared capilar fenestrada y muy permeable. La cara opuesta o apical toma contacto con el LCR ventricular a través de una superficie notoriamente aumentada por la presencia de microvellosidades. Las células epiteliales coroideas se encuentran selladas entre sí por uniones estrechas impermeables que impiden el pasaje de solutos hidrofílicos de bajo peso molecular y que representan la base anatómica que da origen a la BHCR.

El LCR se produce por dos procesos fundamentales: a) filtración capilar, y b) secreción epitelial (fig. 60-12).

a) El interior de las vellosidades coroideas está compuesto por tejido conectivo laxo y capilares fenestrados. Esto determina que la presión hidrostática capilar promueva un flujo neto de agua, solutos y en menor medida proteínas al espacio intersticial de la vellosidad.

b) Este fluido no difunde directamente a la cavidad ventricular dado que el epitelio coroideo presenta uniones estrechas impermeables que sellan el contacto entre sus células. El paso de agua y de solutos depende de los diferentes mecanismos de transporte que posee la célula coroidea.

Aproximadamente el 99% del LCR está constituido por agua, la cual es secretada por el epitelio coroideo siguiendo el gradiente osmótico promovido por el transporte de diversos iones y otros solutos. Los plexos coroideos representan además un importante punto de transferencia al SNC de micronutrientes como vitaminas (B_6, folatos, C), aminoácidos, nucleósidos e incluso ciertas proteínas (prealbúmina). Estos plexos también actúan depurando del LCR hacia la sangre ciertos productos metabólicos y de desecho producidos por el tejido nervioso.

El LCR y el líquido intersticial del tejido nervioso son fluidos extracelulares que poseen una composición similar, ya que sólo se hallan separados por una capa de células ependimarias que recubren la pared de los ventrículos. Estas células, a diferencia de las células epiteliales coroideas, son muy permeables y posibilitan un íntimo contacto entre ambos compartimientos líquidos.

La composición del LCR presenta algunas diferencias en relación con la del plasma (tabla 60-4). La concentración de proteínas del LCR es muy baja, el pH es más ácido y la concentración de glucosa es de alrededor del 65% del valor plasmático. Las concentraciones de Ca^{2+}, K^+ y HCO_3^- también son menores que las plasmáticas. Todas estas diferencias reflejan la participación de múltiples procesos de transporte asociados al proceso secretorio de LCR por el epitelio coroideo.

Funciones del LCR. El cerebro prácticamente flota en el LCR y en consecuencia reduce su peso efectivo unas 30 veces (de 1.400 g a menos de 50 g). Esto trae aparejada una disminución de la tracción sobre las estructuras vasculares y nerviosas que se hallan en contacto con el SNC. Esta función protectora del cerebro por parte del LCR se asocia con el efecto amortiguador que éste ejerce en los traumatismos craneoencefálicos, al evitar o reducir el golpe del cerebro contra la rígida caja craneana. Ello se complementa con la capacidad de deslizamiento de la aracnoides sobre la duramadre.

Tabla 60-4. Perfil comparativo de la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR) con la del plasma

Compuesto	*LCR*	*Plasma*	*LCR/plasma*
Agua (%)	99	92	—
Osmolaridad (mOsm/l)	290	290	—
pH	7,3	7,4	—
P_{CO_2} (mm Hg)	48	40	—
Proteínas (mg/dl)	35	7.000	0,005
Na^+ (mmol/l)	140	142	0,98
K^+ (mmol/l)	2,8	4,0	0,70
Ca^{2+} (mmol/l)	1,1	2,4	0,46
Mg^{2+} (mmol/l)	1,2	0,9	1,33
Cl^- (mmol/l)	118	103	1,15
HCO_3^- (mmol/l)	23	25	0,92
Glucosa (mg/dl)	64	100	0,64
Colesterol (mg/dl)	0,2	175	0,001
Urea (mg/dl)	12	15	0,8

Otra de las funciones del LCR está relacionada con la capacidad de incorporar distintos productos metabólicos neuronales que difunden libremente hacia él y que son depurados luego por los plexos coroideos y las vellosidades aracnoideas hacia la sangre. Este es uno de los múltiples mecanismos (glía, barreras, etc.) que contribuyen a mantener la adecuada composición del entorno de las neuronas y de las células gliales.

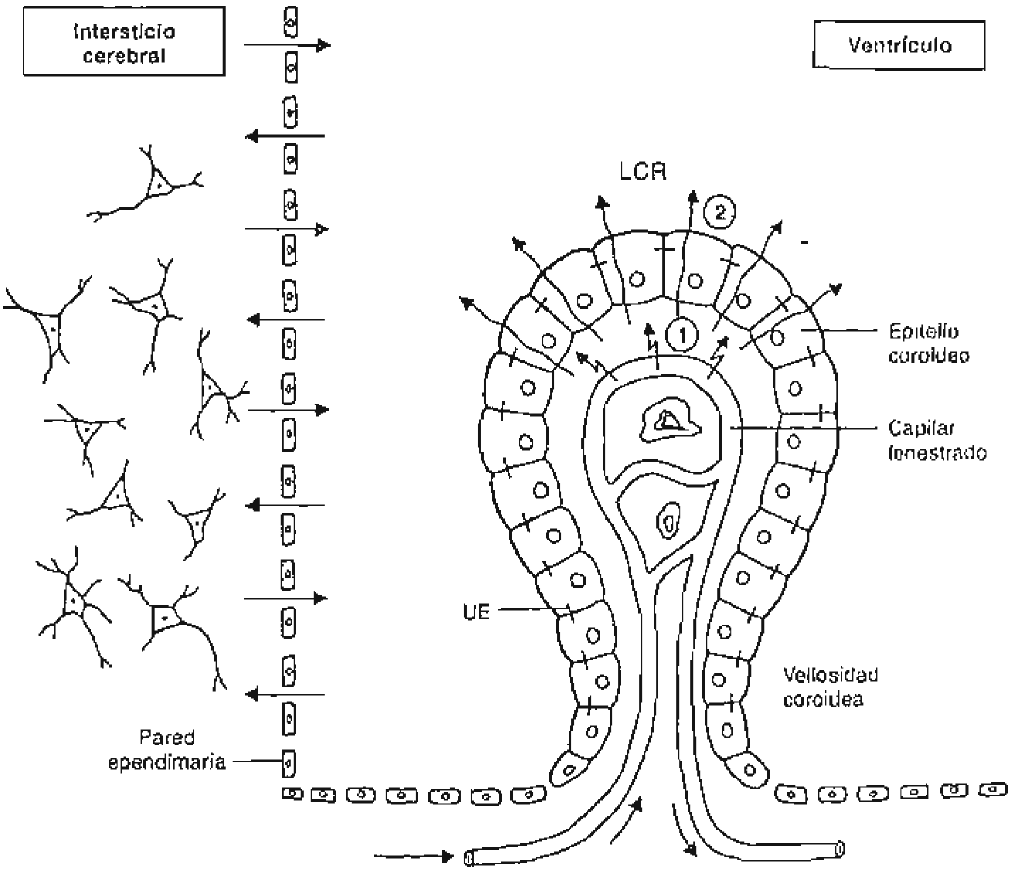


Fig. 60-12. Formación del líquido cefalorraquídeo (*LCR*) en las vellosidades coroideas. Los nutrientes esenciales alcanzan las células nerviosas y gliales atravesando la barrera hematoencefálica o la hematocefalorraquídea. Esta última está representada por las vellosidades coroideas, las que son irrigadas por capilares fenestrados que filtran al intersticio de la vellosidad (*1*). Dado que el epitelio coroideo posee uniones estrechas que impiden el libre pasaje de sustancias a la cavidad ventricular, transporta selectivamente diferentes sustancias y H_2O a la cavidad ventricular para formar el LCR a través de la barrera (*2*). El LCR puede difundir atravesando la pared ependimaria y alcanzar el intersticio que rodea a las neuronas y a las células gliales.

El LCR también puede ser un medio a través del cual se vehiculizan señales biológicas a distancia (hormonas, neurotransmisores, modificaciones del pH, etc.), las cuales actúan en sitios localizados del SNC y participan en la regulación de diversos mecanismos homeostáticos orgánicos (respiración, presión arterial, circulación cerebral, etc.).

Reactividad celular y actividad macrofágica en el tejido nervioso. Participación glial en los mecanismos de restauración y regeneración del tejido nervioso

La microglia en especial y otras células gliales poseen la capacidad de reaccionar frente a una lesión o injuria del tejido nervioso y eventualmente transformarse en células fagocíticas que eliminan el tejido desintegrado. La característica más prominente de las células microgliales es su rápida activación en respuesta a alteraciones patológicas del cerebro. En el SNC adulto pueden adoptar tres configuraciones o estadios morfológicos y funcionales diferentes:

1) Microglia en reposo o residente en el SNC normal.
2) Microglia reactiva presente en estados patológicos y que carece de actividad fagocítica.
3) Microglia fagocítica o macrófagos del SNC.

Las características diferenciales morfológicas y bioquímicas de estos estadios se sintetizan en la tabla 60-5.

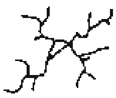
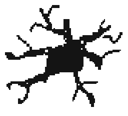
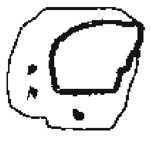
La microglia que se encuentra en el cerebro normal del adulto está conformada por células residentes pequeñas con ramificaciones que se adaptan a su entorno y un núcleo con una prominente heterocromatina. Poseen escasa actividad sin funciones reconocidas. La propiedad relevante de estas células es su temprana activación ante mínimas alteraciones patológicas del tejido nervioso, precediendo a las reacciones de cualquier otro tipo celular del SNC. Esto pone en evidencia que su aparente quietud no es más que un estado latente de vigilancia de cualquier modificación del medio extracelular. La activación microglial es un factor crucial en los mecanismos defensivos del parénquima nervioso que se ponen en juego frente a procesos inflamatorios, infecciosos, traumáticos, isquémicos, tumorales o neurodegenerativos. La transformación de la microglia residente en células con actividad fagocítica es un proceso gradual y sujeto *in vivo* a un estricto control.

En una primera etapa, y en respuesta a la alteración tisular u otras causas desencadenantes, las células microgliales proliferan, sufren cambios morfológicos (hipertrofia), bioquímicos y funcionales y migran hacia el sitio de lesión sin presentar actividad fagocítica. Diversos factores están involucrados en el mecanismo de señalización del proceso de activación glial. Entre ellos cabe mencionar a los complejos mayores de histocompatibilidad I y II (MHCI y MHCII), proteínas precursoras del amiloide, interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-6), TGF-β, CREB, los componentes del complemento y sus receptores, y los factores mitogénicos estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y la IL-3.

En una etapa posterior, y si existe un proceso de degeneración y muerte neuronal, las células microgliales se transforman en macrófagos cerebrales con actividad fagocítica y potencialidad citotóxica (tabla 60-5). Se ha demostrado *in vitro* que la microglia activada puede liberar diferentes sustancias potencialmente citotóxicas, como diversos intermediarios del oxígeno libre, proteasas, lipasas, derivados del ácido araquidónico, NO, aminoácidos excitatorios, ácido quinolínico y citocinas (IL-1, TNF α). El amplio espectro de productos neurotóxicos liberados por estas células representa el mecanismo patogénico común frente a una variedad de agentes y condiciones nocivos para el tejido nervioso. Los factores y mecanismos que regulan estos procesos no han sido dilucidados; en ellos participarían distintos agentes mitogénicos microgliales (citocinas, radicales libres, etc.) y diferentes factores de transcripción intracelulares.

Las células microgliales activadas no sólo se comportan

Tabla 60-5. Características comparativas de los tres estadios primordiales de la microglia
(Modificada de Streit, 1995)

Microglia	*Reposo* ——→	*Reactiva* ——→	*Fagocítica*
Morfología			
Proliferación	–	+	+
Migración	–	+	+
Vimentina	–	+	+
GAFP	–	–	–
Marcadores macrofágicos (ED1, ED2, OX-41)	–	±	±
Receptor de complemento (CR3)	+	++	++
Antígeno MHC clase I	–	+	+
Antígeno MHC clase II	±	+	+
Antígeno CD4	±	+	+
Antígeno leucocitario	–	+	+
Lectinas (α-D y β-D-galactosa)	+	++	++

GAFP, proteína glial fibrilar ácida.

fundamentalmente como macrófagos; intervienen además en los procesos de reparación y regeneración del tejido nervioso y, en ciertas condiciones en que no predomina la muerte celular, pueden desempeñar un rol protector tisular.

Las células de Schwann, al igual que el resto de la glía, pueden transformarse en glía reactiva y participar en los procesos inflamatorios y de injuria axónica. En determinadas condiciones (pérdida de contacto axónico luego de la sección nerviosa), ambos tipos de células de Schwann (mielinizante y no mielinizante) se desdiferencian y adquieren características celulares de estadios tempranos del desarrollo. A estas células se las conoce como reactivas. La versatilidad de la célula de Schwann se pone en evidencia en casos como la destrucción axónica distal (degeneración walleriana) consecutiva a la amputación del nervio. La remoción del axón y la mielina desintegrados es efectuada por estas células y por macrófagos infiltrados. Además, muchas de las células de Schwann muestran una etapa de proliferación y experimentan una modificación fenotípica caracterizada por la pérdida de su capacidad de síntesis de mielina, y comienzan a producir distintos factores tróficos (NGF, BDNF, NT3, PDGF, etc.). La conservación de la lámina basal aunada a la presencia de células de Schwann residentes parecen ser factores críticos en el proceso de crecimiento y regeneración en el SNP. En este sentido, la capacidad potencial demostrada por las células de Schwann aisladas, tomadas del SNP, de promover la regeneración axónica en el SNC bajo ciertas condiciones ha abierto expectativas en el tratamiento de diferentes enfermedades neurológicas.

La variedad de células no mielinizantes conocidas como células de Schwann "terminales" cubren la placa neuromuscular. Estas células sensan el proceso de neurotransmisión que acontece en la placa mioneural. Además modifican la expresión génica y sufren cambios morfológicos y funcionales en respuesta a perturbaciones de la actividad funcional de la unión neuromuscular. Una de las modificaciones más importantes consecutivas a la desnervación es la emisión de largas prolongaciones que participan activamente en el crecimiento y regeneración nerviosa de la placa, y que actúan además como sustrato o guía directriz de estos procesos. Por lo tanto, las células de Schwann participan activamente en el mantenimiento y reparación de las sinapsis neuromusculares.

Actividad trófica y guía directriz del crecimiento y migración de las células nerviosas durante el desarrollo

Las células gliales poseen la capacidad de:

a) liberar sustancias neuroactivas como neurotransmisores, factores neurotróficos, citocinas y otros moduladores;

b) segregar componentes de la matriz extracelular;

c) expresar moléculas de adhesión para la interacción neuronoglial y neurononeuronal;

d) proveer sustratos metabólicos neuronales.

La glía radial interviene activamente durante el desarrollo como sostén y guía directriz de las prolongaciones neuronales en crecimiento con el objeto de facilitar la interacción final con otras células nerviosas.

BIBLIOGRAFIA

Abbott, N. J. (ed.): Glial-neuronal interaction. Ann. N. Y. Acad. Sci. 633, 1991.

Barres, B. A.: New roles for glia. J. Neurosci. 11:3685-3694, 1991.

Barron, K. D.: The microglial cell. A historical review. J. Neurol. Sci. 134 (Suppl.):57-68, 1995.

Bellen, H. J.; Lu, Y.; Beckestead, R. and Bhat, M. A.: Neurexin, caspr and paranodin—Novel members of the neurexin family: encounters of axon and glia. TINS 21:444-449, 1998.

Bhat, N. R.: Signal transduction mechanisms in glial cells. Dev. Neurosci. 17:267-284, 1995.

Bradbury, M. W. E. (ed.): Physiology and Pharmacology of the Blood-Brain Barrier. Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 103, Springer-Verlag, 1992.

Cannon, J. R. and Menzies, S. L.: Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. Glia 17:83-93, 1996.

Charles, A.: Intercellular calcium waves in glia. Glia 24:39-49, 1998.

Chiu, S. Y. and Kriegler, S.: Neurotransmitter-mediated signaling between axons and glial cells. Glia 11:191-200, 1994.

Davis, E. J.; Foster, T. D. and Thomas, W. E.: Cellular forms and functions of brain microglia. Brain Res. Bull. 34:73-78, 1994.

Deitmer, J. and Rose, C. R.: pH regulation and proton signalling by glial cells. Prog. Neurobiol. 48:73-103, 1996.

Forsyth, R. J.: Astrocytes and the delivery of glucose from plasma to neurons. Neurochem. Int. 28:231-241, 1996.

Gallo, V. and Russell, J. T.: Excitatory amino acid receptors in glia: Different subtypes for distinct functions? J. Neurosci. Res. 42:1-8, 1995.

Gehrmann, J.; Matsumoto, Y. and Kreutzberg, G. W.: Microglia: intrinsic immuneffector cell of the brain. Brain Res. Rev. 20:269-287, 1995.

Giaume, C. and Venance, L.: Intercellular calcium signalling and gap junctional communication in astrocytes. Glia 24:50-64, 1998.

Golovina, V.; Bambrick, L.; Yarowsky, P.; Krueger, B. and Blaustein, M.: Modulation of two functionally distinct Ca stores in astrocytes: role of the plasmalemmal Na/Ca exchanger. Glia 16:296-305, 1996.

Guthrie, P. B.; Knappenberger, J.; Segal, M.; Bennett, M. V.; Charles, A. C. and Kater, S. B.: ATP released from astrocytes mediates glial calcium waves. J. Neurosci. 19:520-528, 1999.

Hopkins, S. J. and Rothwell, N. J.: Cytokines and the nervous system I: expression and recognition. TINS 18:83-88, 1995.

Hösli, E. and Hösli, L.: Receptors for neurotransmitters on astrocytes in the mammalian central nervous system. Prog. Neurobiol. 40:477-506, 1993.

Iadacola, C.: Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. TINS 20:132-139, 1997.

Jessen, K. R. and Richardson, W. D. (eds.): Glial Cell Development: Basic Principles and Clinical Relevance. BIOS Scientific Publishers, 1995, p. 225.

Johnson, A. and Grooss, P.: Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. FASEB J. 7:678-686, 1993.

Joó, F.: Endothelial cells of the brain and other organs systems: some similarities and differences. Prog. Neurobiol. 48:255-273, 1996.

Kang, J.; Jiang, L.; Goldman, S. A. and Nedergaard, M.: Astrocyte-mediated potentiation of inhibitory synaptic transmission. Nature Neurosci. 1:683-692, 1999.

Kettenmann, H. and Ransom, B. R. (eds.): Neuroglia. Oxford University Press, 1995, p. 1104.

Kimelberg, H. and Norenberg, M. D.: Astrocitos. Inv. Ciencia 153:44-55, 1989.

Lopachin, R. M. and Aschner, M.: Glial-neuronal interactions: relevance to neurotoxic mechanisms. Toxicol. Appl. Pharmacol. 118: 141-158, 1993.

Martin, D. L.: Synthesis and release of neuroactive substances by glial cells. Glia 5:81-94, 1992.

Mirsky, R. and Jessen, K. R.: Schwann cell development, differentiation and myelination. Curr. Opin. Neurobiol. 6:89-96, 1996.

Müller, C. M.: Glial cells and activity-dependent central nervous system plasticity. In Kettenmann, H. and Ransom, B. (eds.): Neuroglia. Oxford University Press, 1995, pp. 805-814.

Murphy, S. (ed.): Astrocytes: Pharmacology and Function. Academic Press, 1994, p. 169.

Newman, E. and Reichenbach, A.: The Müller cell: a functional element of the retina. TINS 19:307-312, 1996.

Perry, V. H.: Macrophages and the Nervous System. R.G. Landis Co., 1994.

61

Fisiología del sistema nervioso autónomo

Jorge E. B. Pinto

www.el12cirujano.blogspot.com

Las diferentes formas de vida multicelulares han desarrollado múltiples y heterogéneas estrategias para mantener constante su medio interno. Es a partir de esta característica que los organismos multicelulares han logrado alcanzar un mayor grado de independencia en relación con las frecuentes variaciones del medio en que se desenvuelven. El éxito de dichas estrategias está sustentado fundamentalmente en:

a) El grado de diferenciación y especialización celular.

b) El desarrollo coordinado de cada uno de los tejidos que constituyen dicho organismo multicelular.

c) La presencia de sistemas precisos, eficientes e integrados que regulan la actividad funcional de los diversos aparatos y sistemas orgánicos.

El sistema nervioso autónomo (SNA), sistema neurovegetativo o visceral, constituye uno de los principales mecanismos corporales que contribuyen al mantenimiento de un medio apto, constante y regulado. Para ello interviene, en muchos casos junto con el sistema endocrino, directamente en el control, coordinación y sincronización de la actividad visceral. La sola mención de algunas de las funciones orgánicas en cuyos mecanismos de control y regulación participa el SNA, como la actividad cardiovascular, el proceso digestivo, la termorregulación, el metabolismo corporal, la secreción exocrina y endocrina, pone en evidencia la ubicuidad anatómica y la relevancia fisiológica de este sector del sistema nervioso.

Es importante destacar que el control neurovegetativo de la actividad autonómica se ejerce prácticamente de modo subconsciente con poca o nula dependencia de la voluntad.

ORGANIZACION Y CARACTERISTICAS GENERALES DEL SNA

El SNA y el sistema nervioso somático comparten características y propiedades anatomofuncionales generales que merecen ser destacadas:

a) Ambos sistemas están bajo control y regulación de centros superiores. Esto implica que se encuentran bajo centros organizados en forma jerárquica cuyo grado de complejidad e importancia crece en sentido caudorrostral.

b) Al igual que el sistema nervioso somático, el funcionamiento del SNA está estructurado anatómicamente sobre la base del arco reflejo.

c) Los distintos mecanismos involucrados en la actividad tanto del sistema somático como del autónomo están sustentados en los mismos principios neurofisiológicos.

d) Estos dos sistemas son interdependientes. El SNC interviene en la coordinación e integración viscerosomática.

Esencialmente, la actividad refleja del SNA involucra la participación de las siguientes estructuras y etapas secuenciales:

1) Un receptor encargado de captar modificaciones energéticas del medio y de transformarlas en energía eléctrica (etapa de transducción biológica inicial). Algunas de las terminaciones sensitivas viscerales correspondientes a fibras de bajo diámetro pueden en ciertos casos liberar sustancias mediadoras (CGRP, taquicininas, etc.) involucradas en reflejos locales en ciertos tejidos (piel, pulmón, etc.).

2) Una vía aferente involucrada en la conducción de la información detectada por los receptores (etapa de conducción aferente).

3) Un centro integrador encargado de procesar la información aferente (etapa de integración y coordinación).

4) Una vía eferente a través de la cual se vehiculiza la descarga neuronal que generará la respuesta (etapa de conducción eferente).

5) Un efector, es decir, un tejido especializado en generar una determinada respuesta (etapa neuroefectora).

División anatómica del SNA

Actualmente puede ser subdividido tanto anatómica como funcionalmente en:

a) sistema simpático;

b) sistema parasimpático;

c) sistema nervioso entérico.

El sistema nervioso entérico (SNE) está constituido por los diferentes elementos nerviosos que se distribuyen en la pared del tubo gastrointestinal desde el esófago inferior hasta el ano. Posee todos los elementos nerviosos para procesar e integrar la actividad motora y secretora gastrointestinal. Actúa en forma coordinada con la inervación extrínseca (simpática y parasimpática) y asociado a un complejo mecanismo endocrino de regulación.

③ **Sistema simpático.** A este sector del SNA también se lo conoce como división toracolumbar del sistema neurovegetativo, dado que neuroanatómicamente las fibras preganglionares simpáticas emergen del SNC a través de las raíces ventrales de la médula espinal correspondientes a los segmentos medulares comprendidos entre la octava cervical y la segunda lumbar (fig. 61-1).

Las fibras preganglionares del simpático representan las prolongaciones axónicas de neuronas cuyos cuerpos se localizan en el asta intermediolateral toracolumbar de la médula espinal. Desde el SNC se extienden hacia la periferia hasta alcanzar el ganglio autonómico simpático donde se

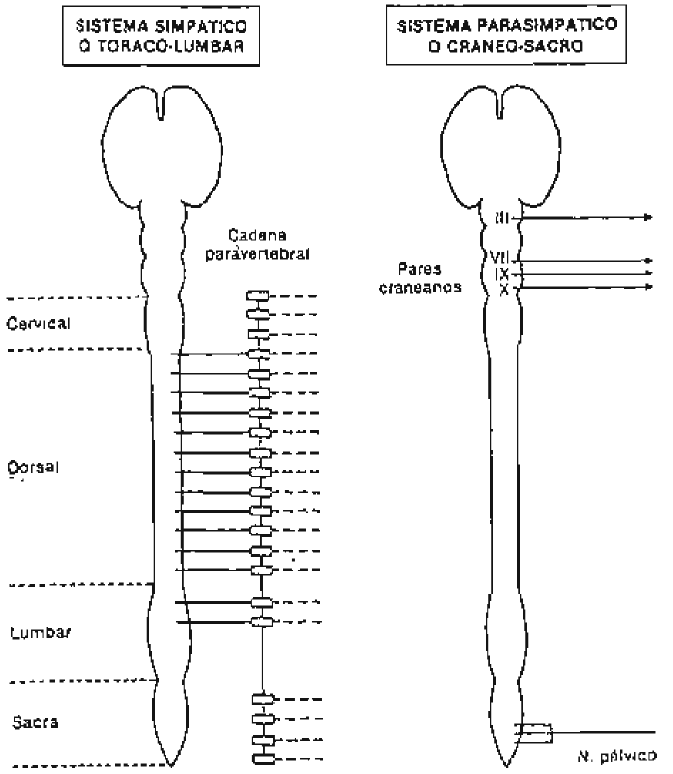


Fig. 61-1. Origen central de la vía eferente del sistema simpático y parasimpático.

produce la interacción sináptica con las células ganglionares, también conocidas como neuronas simpáticas posganglionares.

Anatómicamente, los ganglios simpáticos que contienen los cuerpos de las neuronas simpáticas posganglionares pueden estar ubicados:

a) A corta distancia de la médula espinal, dispuestos en forma bilateral y conformando las cadenas simpáticas ganglionares paravertebrales (fig. 61-1). Ambas cadenas están compuestas por un ganglio a cada lado de la médula espinal por cada uno de los segmentos medulares, a excepción de la región cervical donde se fusionan conformando solamente tres ganglios cervicales: superior, medio e inferior. Además, los últimos segmentos lumbares no poseen ganglios paravertebrales y a nivel sacro solamente se encuentran cuatro pares de ganglios pertenecientes a esta cadena (fig. 61-1). Los ganglios de la cadena paravertebral se hallan interconectados en sentido rostrocaudal tanto por fibras preganglionares ascendentes como descendentes.

	ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE
AR	Receptor adrenérgico (adrenoceptor)
β-ARK	β-Adrenoceptor-cinasa
BDNF	Factor neurotrófico de origen cerebral
CAT	Colina-acetiltransferasa
CRE	Elemento nuclear de respuesta al AMP cíclico
CREB	Proteína de unión al CRE
CREM	Modulador del CRE
GDNF	Factor neurotrófico derivado de células gliales
GRK	Proteína-cinasa de receptores asociados a proteína G
IGF	Factor de crecimiento de tipo insulina
NPY	Neuropéptido Y
NT3	Neurotrofina 3
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNE	Sistema nervioso entérico
VMAT	Transportador de aminas de la membrana vesicular

b) A una distancia intermedia entre el SNC y el órgano efector, constituyendo los ganglios simpáticos colaterales o prevertebrales (ganglio celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior, aorticorrenal). Al igual que la cadena paravertebral, los ganglios colaterales están interconectados entre sí por fibras nerviosas. La médula suprarrenal puede considerarse como un verdadero ganglio colateral neuroendocrino, si se tiene en cuenta que el tejido cromafín adrenal está inervado por fibras preganglionares simpáticas. Las fibras preganglionares que terminan en estos ganglios prevertebrales poseen una mayor longitud con respecto a aquellas que finalizan en la cadena paravertebral (fig. 61-2).

c) Alejados del SNC y a corta distancia del órgano efector. Se trata de ganglios simpáticos del sistema urogenital: uréter, conducto deferente, uretra, útero. A diferencia de las fibras preganglionares que inervan la cadena paravertebral, las prolongaciones nerviosas que suplen estos ganglios son muy largas. Como contrapartida, las fibras posganglionares que emergen de ellos son muy cortas.

Las fibras preganglionares simpáticas abandonan el SNC incorporadas a las raíces anteriores toracolumbares de la médula espinal y se proyectan hacia la cadena ganglionar paravertebral a través de los ramos comunicantes blancos (fig. 61-3, *A*). Una vez que alcanzan el ganglio paravertebral segmentario correspondiente, pueden seguir alguno de los siguientes trayectos alternativos:

1) Terminar en el ganglio paravertebral correspondiente al mismo segmento medular del cual se originaron en el SNC, haciendo sinapsis con la neurona simpática posganglionar. Las fibras o axones posganglionares se incorporan en este caso al nervio espinal a través de los llamados ramos comunicantes grises (fig. 61-3, *A*).

2) Atravesar el ganglio paravertebral sin efectuar un relevo sináptico y proseguir hasta los ganglios colaterales o del sistema urogenital (fig. 61-3, *B*).

3) Divergir en sentido caudal, rostral o ambos, para finalizar en el ganglio o ganglios de la cadena paravertebral correspondiente a otros segmentos medulares superiores o inferiores a aquel en que tuvieron origen (fig. 61-3, *C*). Esto posibilita la interconexión anatómica de ganglios paravertebrales, como los cervicales y sacros, que carecen de ramos comunicantes blancos. Se ha estimado que una fibra simpática preganglionar puede dividirse y activar hasta ocho segmentos ganglionares distintos.

La peculiar divergencia de las fibras preganglionares a lo largo de la cadena ganglionar paravertebral, aunada al hecho de que el número de neuronas simpáticas posganglionares es superior al de las fibras preganglionares (en una relación variable que puede alcanzar un valor de 30:1), sienta las bases anatómicas que explican la capacidad funcional del sistema simpático para descargar en forma difusa y generalizada en ciertas circunstancias.

Algunas fibras posganglionares simpáticas viajan en el organismo incorporadas a los nervios somáticos. Otras lo hacen en forma independiente conformando nervios de pequeño calibre (por ejemplo, nervio esplénico) o plexos que generalmente transcurren alrededor de los vasos (plexo carotídeo, etc.).

Sistema parasimpático. Al igual que lo que acontece con el simpático, el sistema parasimpático presenta en su vía eferente neuronas preganglionares y posganglionares.

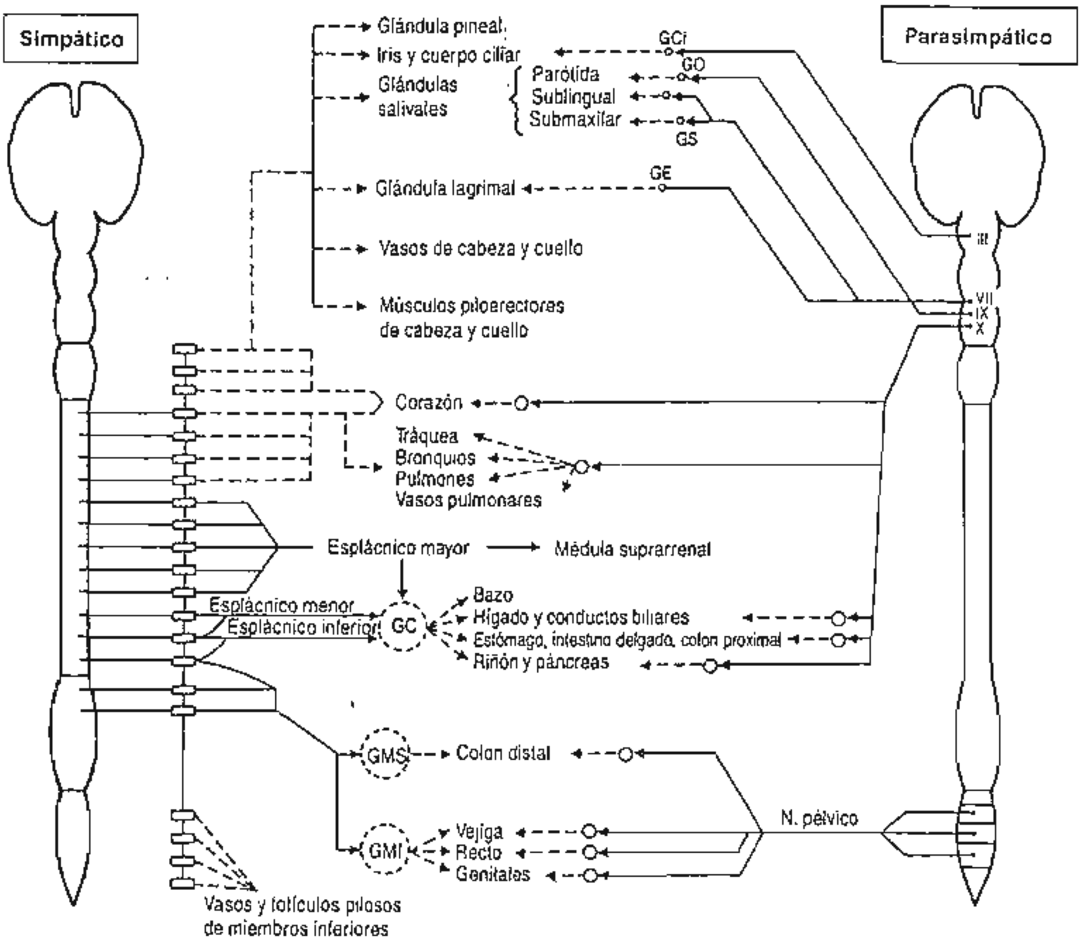

Simpático
Parasimpático
Glándula pineal
Iris y cuerpo ciliar
Glándulas salivales
Parótida
Sublingual
Submaxilar
GCi
GO
GS
GE
Glándula lagrimal
Vasos de cabeza y cuello
Músculos piloerectores de cabeza y cuello
III
VII
IX
X
Corazón
Tráquea
Bronquios
Pulmones
Vasos pulmonares
Esplácnico mayor
Médula suprarrenal
Esplácnico menor
Esplácnico inferior
GC
Bazo
Hígado y conductos biliares
Estómago, intestino delgado, colon proximal
Riñón y páncreas
GMS
Colon distal
N. pélvico
GMI
Vejiga
Recto
Genitales
Vasos y folículos pilosos de miembros inferiores

Fig. 61-2. Efectores autonómicos inervados por fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas. En este esquema no se hallan representadas las fibras simpáticas que inervan los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas ecrinas (colinérgicas) y apocrinas (noradrenérgicas) y el músculo liso vascular del tronco y extremidades superiores. - - -, fibras preganglionares; ——, fibras posganglionares; *GCi*, ganglio ciliar; *GO*, ganglio ótico; *GS*, ganglio submaxilar; *GE*, ganglio esfenopalatino; *GC*, ganglio celíaco; *GMS*, ganglio mesentérico superior; *GMI*, ganglio mesentérico inferior.

Las fibras preganglionares se originan en cuerpos neuronales ubicados en el SNC a nivel del mesencéfalo y bulbo raquídeo (porción craneal) y en la región sacra medular (porción sacra) (fig. 61-1). Estas fibras se proyectan a larga distancia hasta alcanzar los ganglios parasimpáticos, los cuales se localizan cerca de la pared del órgano efector o se hallan incluidos dentro de ella (intramurales). En algunas ocasiones las neuronas posganglionares de este sistema se encuentran dispersas en la pared del efector.

a) La *porción craneal* del sistema parasimpático está constituida por prolongaciones nerviosas que se originan en cuatro pares craneanos (fig. 61-4):

1) El motor ocular común (III par), que inerva la musculatura lisa del ojo y cuyas fibras preganglionares nacen en el núcleo de Edinger-Westphal para terminar en el ganglio ciliar.

2) El facial (VII par), que suple la glándula lagrimal, algunas glándulas salivales (sublingual y submaxilar) y la mucosa de las cavidades nasal, oral y faríngea.

3) El glosofaríngeo (IX par), que inerva la parótida y glándulas mucosas orales. Las fibras preganglionares hacen relevo sináptico en el ganglio ótico.

4) El vago (X par), que inerva el corazón, la tráquea, el árbol bronquial, el esófago, el estómago, el intestino delgado, la parte proximal del intestino grueso, el páncreas, el hígado, la vesícula biliar y el riñón. Además de poseer fibras preganglionares, el vago contiene numerosas fibras aferentes viscerales que penetran en el SNC a nivel del bulbo raquídeo y cuyos cuerpos neuronales se encuentran en el ganglio nodoso.

b) La *porción sacra* se compone de fibras preganglionares originadas en el segundo, tercero y cuarto segmento

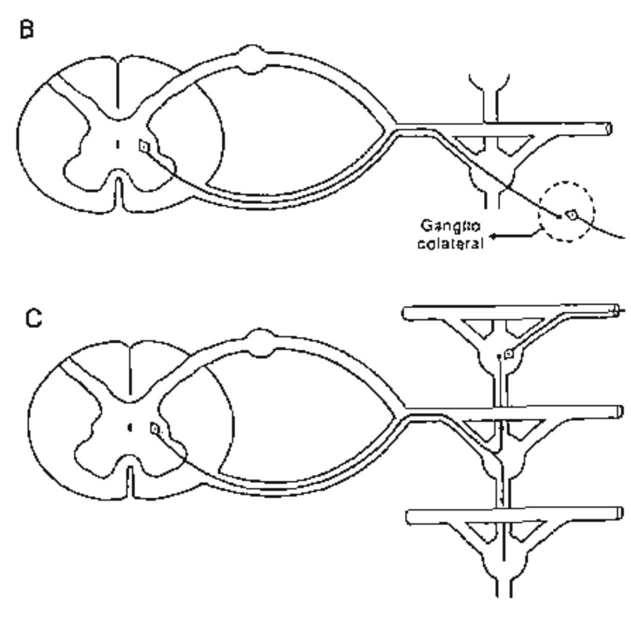

A
Ganglio de la raíz dorsal
Cadena ganglionar paravertebral
Nervio espinal
Columna intermediolateral
Ramo comunicante blanco
Ramo comunicante gris
B
Ganglio colateral
C

Fig. 61-3. Trayectos neuroanatómicos de las fibras simpáticas posganglionares (véase la explicación en el texto).

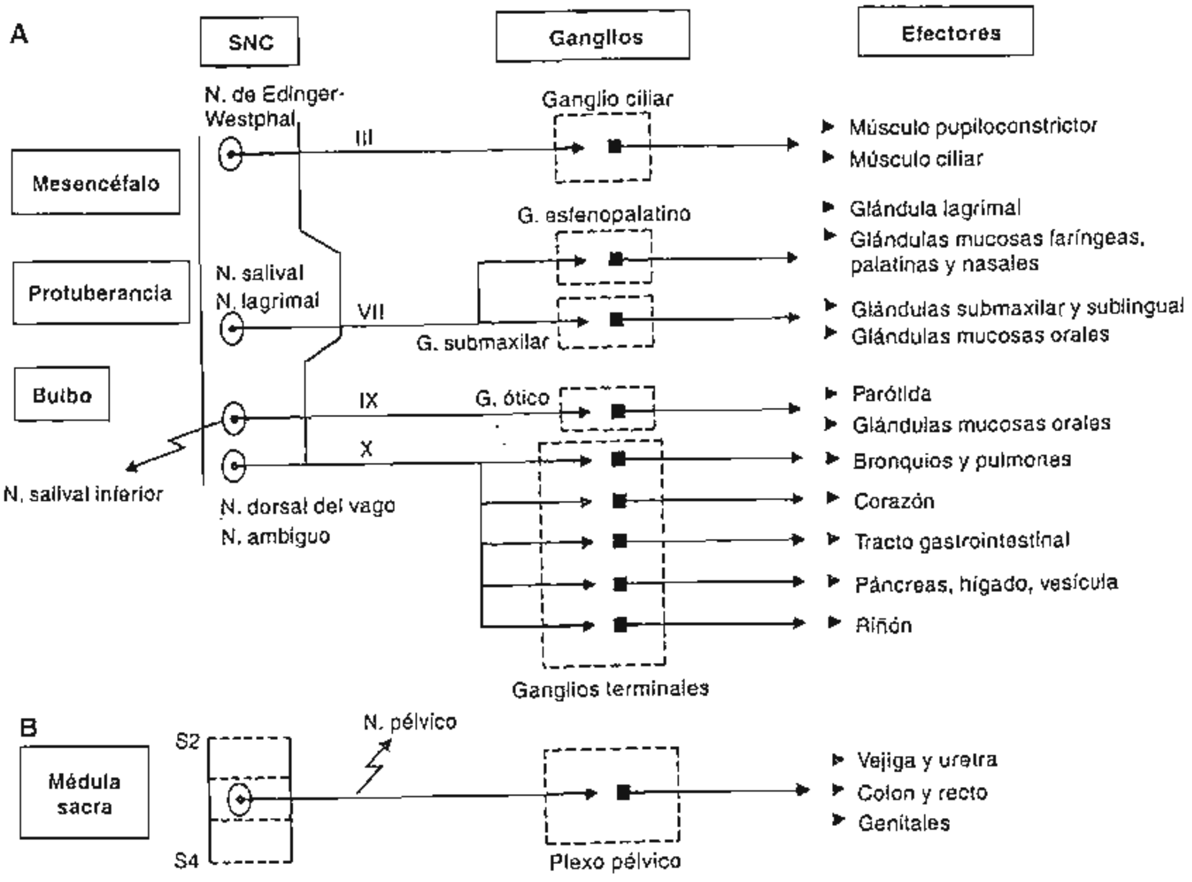

A
SNC
Ganglios
Efectores
N. de Edinger-Westphal
Ganglio ciliar
III
Músculo pupiloconstrictor
Músculo ciliar
Mesencéfalo
G. esfenopalatino
Glándula lagrimal
Glándulas mucosas faríngeas, palatinas y nasales
Protuberancia
N. salival
N. lagrimal
VII
G. submaxilar
Glándulas submaxilar y sublingual
Glándulas mucosas orales
Bulbo
IX
G. ótico
Parótida
Glándulas mucosas orales
X
Bronquios y pulmones
N. salival inferior
N. dorsal del vago
N. ambiguo
Corazón
Tracto gastrointestinal
Páncreas, hígado, vesícula
Riñón
Ganglios terminales
B
S2
N. pélvico
Médula sacra
Vejiga y uretra
Colon y recto
Genitales
S4
Plexo pélvico

Fig. 61-4. Componentes craneal (*A*) y sacro (*B*) del sistema parasimpático (véase la explicación en el texto).

medular correspondiente. Las fibras preganglionares se unen para formar el nervio pélvico, mientras que las posganglionares se distribuyen para inervar la porción distal del colon y el aparato urogenital, así como la musculatura lisa vascular de los genitales externos.

Las prolongaciones axónicas de las neuronas parasimpáticas posganglionares son cortas, en su gran mayoría amielínicas y de baja velocidad de conducción; pertenecen al grupo C de fibras nerviosas.

Características diferenciales de los sistemas simpático y parasimpático. En la tabla 61-1 se enumeran las principales características que diferencian al sistema simpático del parasimpático.

Ambos componentes autonómicos se complementan a fin de asegurar un ajuste apropiado de la actividad visceral y adaptar dicho funcionamiento a las necesidades fisiológicas del sistema nervioso somático. Es el caso, por ejemplo, de las modificaciones respiratorias y cardiovasculares que se producen durante el desarrollo del ejercicio muscular.

Las características neuroanatómicas del sistema simpático le confieren la potencialidad de responder en ciertas situaciones en forma sincronizada y difusa. Este tipo de respuesta es lo que indujo a Cannon a proponer al sistema simpático como el componente autonómico que prepara al organismo "para la lucha o la huida". Dicho concepto se

Tabla 61-1. Diferencias anatomofuncionales del sistema nervioso simpático y parasimpático

	Parasimpático	*Simpático*
Origen de las eferencias	Craneosacro	Toracolumbar
Localización ganglionar	Generalmente muy cerca del efector	Variable, en general lejos del efector
Relación entre el número de fibras posganglionares y preganglionares	Cercana a 1	Variable: mayor de 1
Distribución de las fibras nerviosas en los tejidos efectores	Más circunscrita	Más amplia
Neurotransmisor periférico	Acetilcolina	Noradrenalina*
Características de las respuestas	Predominantemente localizadas	Generalmente difusas
Implicancia fisiológica	Conservación y restauración energética	Incremento de la transformación de energía
Sistema de refuerzo funcional o sinergista	No	Sí: secreción hormonal (catecolaminas) de la médula suprarrenal

* Un pequeño número de fibras simpáticas posganglionares son colinérgicas (véase el texto).

encuentra sustentado en la activación simultánea de múltiples efectores periféricos que, ante una situación de alarma, desencadenan una descarga simpática generalizada. Esta masiva reacción neurovegetativa se hace manifiesta por la aparición sincrónica de:

a) Dilatación pupilar que incrementa el campo visual.

b) Taquicardia y aumento de la presión arterial.

c) Redistribución de la circulación sanguínea que favorece el flujo hacia la musculatura esquelética.

d) Movilización de sustratos metabólicos de alto valor energético, lo que se traduce en una elevación de ácidos grasos libres y de la glucemia en el medio interno.

e) Broncodilatación asociada al aumento de la ventilación pulmonar.

f) Incremento de la secreción sudorípara.

En ciertos casos, este tipo de respuesta generalizada se acentúa y prolonga por la acción sinérgica promovida por el aumento de la concentración de catecolaminas circulantes, consecutiva a la estimulación simpática de la actividad secretoria adrenomedular.

Cabe señalar que si bien el simpático puede, en ciertos casos, dar lugar a una reacción generalizada, en condiciones normales interviene regulando en forma más precisa y localizada la actividad de cada uno de los efectores bajo su control.

A diferencia del sistema simpático, el parasimpático actúa de un modo más circunscrito y limitado, promoviendo en general efectos vegetativos asociados a la conservación y restauración energética.

NEUROTRANSMISION AUTONOMICA

Como se ha descrito previamente, la vía eferente autonómica, tanto del sistema simpático como del parasimpático, presenta dos sinapsis consecutivas ubicadas en el ganglio autonómico y en la unión neuroefectora periférica. Los mediadores químicos clásicos que intervienen en el proceso de neurotransmisión autonómica se mencionan en los párrafos que siguen:

a) Las terminaciones nerviosas de las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, liberan acetilcolina.

b) Las uniones neuroefectoras autonómicas se diferencian por el neurotransmisor liberado por sus respectivas terminaciones nerviosas posganglionares.

c) La mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares biosintetizan, almacenan y liberan noradrenalina. Estas fibras simpáticas han recibido la denominación de *fibras adrenérgicas*. Un grupo reducido de fibras simpáticas posganglionares son *colinérgicas:* inervan a ciertas glándulas (glándulas ecrinas) y al lecho vascular de la musculatura esquelética, donde su acción se acompaña de un efecto simpático vasodilatador.

d) La acetilcolina es el neurotransmisor que se libera en la unión neuroefectora posganglionar parasimpática.

e) En el SNA, al igual que lo que ocurre en otras partes del sistema nervioso, muchas de las acciones involucran a más de una sustancia neurotransmisora (fenómeno de cotransmisión) o en ciertos casos a mediadores distintos de los previamente mencionados. Esto también ha derivado en el concepto de la existencia de *fibras no adrenérgicas, no colinérgicas* (NANC) para designar aquellas respuestas autonómicas que no serían mediadas por ninguno de los neurotransmisores clásicos antes nombrados.

f) La coexistencia de dos o más sustancias neuroactivas en una misma neurona autonómica así como la presencia en ciertos efectores de fibras que no responden al esquema clásico colinérgico-noradrenérgico pone de relieve la complejidad y multiplicidad de factores involucrados en el control de los efectores del SNA. En asociación con ello deberá tenerse presente la multiplicidad de tipos y subtipos de receptores que pueden participar potencialmente en la génesis y modulación de estas respuestas.

Los efectores autonómicos (músculo liso y cardíaco, glándulas exocrinas y endocrinas, etc.) pueden poseer monoinervación, biinervación o inervación múltiple. El músculo liso vascular en general, la cápsula esplénica y el músculo piloerector de los folículos pilosos se encuentran inervados únicamente por el simpático. El tejido cardíaco recibe tanto fibras de origen simpático como parasimpático, mientras que el músculo liso gastrointestinal es considerado un efector con inervación múltiple. Es por ello que la frecuencia de descarga basal o tono, que varía de un tipo de efector a otro, es un factor fisiológico relevante que hay que tener en cuenta en el mecanismo de control y en la evaluación de las respuestas autonómicas.

Estructura de la unión neuroefectora autonómica

Las uniones neuroefectoras del sistema nervioso autónomo, constituidas por las terminaciones posganglionares y la estructura efectora correspondiente (músculo liso, miocardio, célula glandular), poseen rasgos morfológicos y funcionales que las distinguen de otros tipos de sinapsis químicas. Las principales características de este tipo de unión se delinean a continuación:

a) Las uniones autonómicas periféricas parecerían estar especializadas para garantizar una acentuada amplitud en el área de distribución y la consecuente acción postsináptica del neurotransmisor liberado. Para ello los axones terminales de las neuronas posganglionares se ramifican profusamente en axones más delgados que se entrecruzan con las ramificaciones de otras neuronas y forman el plexo o retículo terminal. El grado de ramificación y la superficie efectora inervada por cada neurona posganglionar varían considerablemente de un tejido a otro. Lo mismo ocurre con la densidad de inervación de cada efector autonómico.

b) Los axones terminales se distinguen por presentar múltiples ensanchamientos o varicosidades, comunicadas entre sí por segmentos axónicos intervaricosos de menor diámetro (fig. 61-5). Las varicosidades son los sitios de liberación presináptica del neurotransmisor autonómico

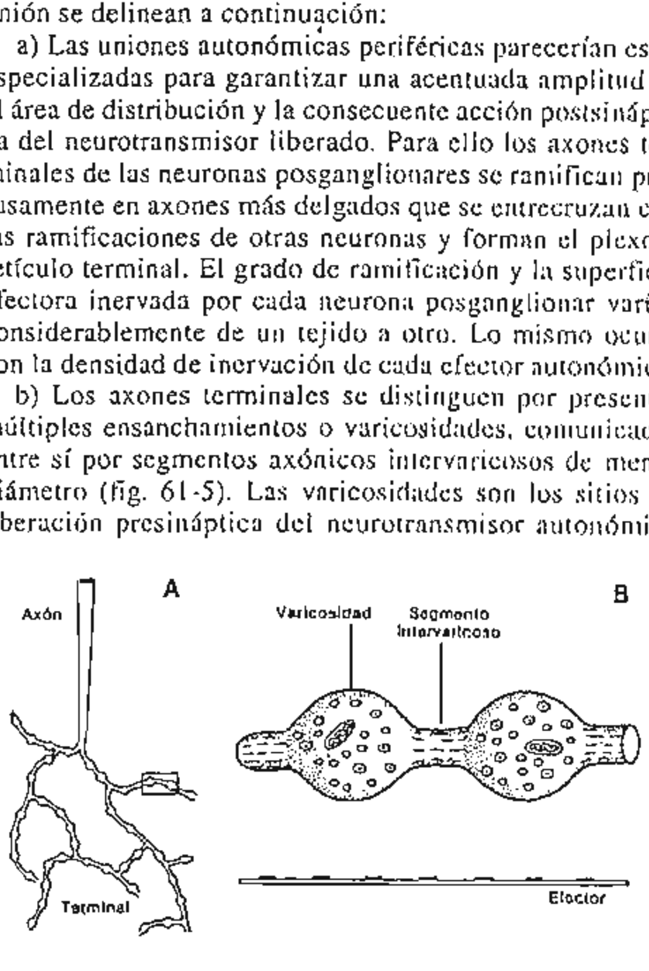


Fig. 61-5. Unión neuroefectora autonómica periférica. *A.* Esquema de las terminaciones nerviosas posganglionares. *B.* Configuración ultraestructural de la sinapsis autonómica periférica.

posganglionar y, a diferencia de otros tipos de sinapsis, carecen de zonas densas o sitios activos. Tampoco las vesículas sinápticas parecerían poseer una orientación preferencial en relación con la membrana presináptica durante el proceso de liberación.

c) Otra característica relevante de las uniones neuroefectoras autonómicas de diferentes tejidos es la ostensible variabilidad del espacio sináptico que separa a la terminación presináptica de la célula efectora. En algunos efectores, como el conducto deferente o el músculo esfinteriano de la pupila, este valor es de solamente 10 a 30 nm. Incluso pueden observarse en distintas zonas de un mismo tejido marcadas diferencias en el espacio de la unión neuroefectora. Por ejemplo, en el músculo liso vascular la distancia neuromuscular en las arteriolas y venas de pequeño calibre es del orden de 80 a 120 nm, mientras que en las arterias de mediano a gran calibre este espacio oscila entre 200 y 500 nm. En arterias elásticas de mayor diámetro que poseen escasa inervación el espacio sináptico puede alcanzar valores de hasta 2.000 nm.

d) En general, los efectores autonómicos no presentan estructuras postsinápticas especializadas. Se han descrito zonas de mayor densidad electrónica en la membrana postsináptica y cisternas cercanas a la superficie en ciertos efectores como el conducto deferente, que posee una elevada densidad de inervación y un espacio sináptico reducido.

La profusa ramificación de los axones terminales, la multiplicidad de sitios de liberación del neurotransmisor provisto por las varicosidades y en general la notoria distancia del espacio sináptico configuran las bases morfológicas que posibilitan una acción difusa de las fibras posganglionares sobre los efectores autonómicos.

Neurotransmisión noradrenérgica

La neurotransmisión noradrenérgica no escapa a los fundamentos fisiológicos generales que caracterizan al proceso de transmisión sináptica química. Esquemáticamente, dicho proceso puede subdividirse, entonces, en las siguientes etapas secuenciales (fig. 61-6): 1) biosíntesis de noradrenalina; 2) almacenamiento del neurotransmisor adrenérgico; 3) liberación del mediador simpático posganglionar; 4) interacción con los receptores adrenérgicos específicos, y 5) inactivación biológica del neurotransmisor.

1) **Biosíntesis de noradrenalina.** La formación de noradrenalina en las varicosidades simpáticas se halla diagramada en la tabla 61-2. Se inicia con la captación del aminoácido tirosina hacia el interior de la varicosidad mediante un sistema de cotransporte de aminoácidos aromáticos Na^+-dependiente. Este proceso biosintético involucra la participación secuencial de tres enzimas: tirosina-hidroxilasa (TH), descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DAA) y dopamina-β-hidroxilasa (DBH). Las dos primeras son citoplasmáticas, mientras que la última se localiza en las vesículas adrenérgicas. Estas enzimas se sintetizan en el soma de la neurona simpática y se movilizan hacia las terminaciones nerviosas acopladas al mecanismo de transporte axónico anterógrado.

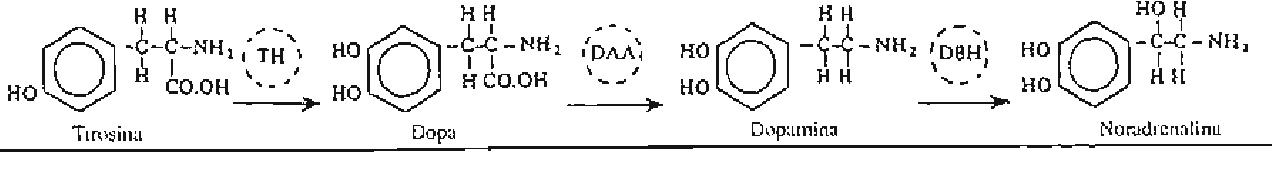
La tirosina es transformada sucesivamente en 3,4-L-dihidroxifenilalanina (L-dopa) y en dopamina por acción de la TH y de la DAA, respectivamente. La dopamina es el precursor de la formación de noradrenalina; esta última etapa involucra un doble proceso secuencial: 1) El pasaje o translocación de la dopamina desde el compartimiento citoplasmático al interior de la vesícula noradrenérgica, mediado por un mecanismo de transporte conocido como captación vesicular de aminas. Este depende de la presencia de un transportador de aminas (VMAT) y es impulsado por un gradiente protónico (y de potencial) generado por una ATPasa translocadora de H^+ que mantiene un pH intravesicular ácido. La captación vesicular de aminas por este mecanismo involucraría un contratransporte de aminas por H^+ (véase más abajo). 2) En la cara interna de la membrana granular, la dopamina es hidroxilada en el carbono β de su cadena lateral por acción de DBH para dar lugar a la formación de noradrenalina. La DBH posee Cu^{2+} en su molécula y requiere la presencia de ácido ascórbico y O_2 para catalizar esta reacción.

El tejido cromafín medular, a diferencia de la varicosidad simpática, puede sintetizar adrenalina dado que contiene la enzima citoplasmática feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT), que emplea como cofactor a la S-adenosilmetionina.

Del análisis de esta cadena biosintética multienzimática es importante señalar que la enzima limitante (más lenta) es la tirosina-hidroxilasa, la cual representa el epicentro de los mecanismos de regulación de la síntesis de noradrenalina. Diversos factores o condiciones pueden aumentar la

Tabla 61-2. Biosíntesis de la noradrenalina

Paso	*Transformación sustrato-producto*	*Enzima*	*Modificación estructural*	*Ubicación de la enzima y lugar de la reacción*	*Cofactores enzimáticos*
1	Tirosina → Dopa	Tirosina-hidroxilasa (TH)	Hidroxilación del carbono 3 del anillo fenólico	Citoplasma	Tetrahidrobiopteridina + Fe^{2+} + O_2
2	Dopa → Dopamina	Descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (DAA)	Descarboxilación de la cadena lateral	Citoplasma	Fosfato de piridoxal
3	Dopamina → Noradrenalina	Dopamina-β-hidroxilasa (DBH)	Hidroxilación del carbono β de la cadena lateral	Membrana vesicular	Acido ascórbico + O_2



actividad de la TH sin que se produzcan modificaciones de la cantidad de ella presente en el terminal nervioso. Estos mecanismos rápidos o de baja latencia son consecuencia de la fosforilación en diferentes sitios de la subunidad reguladora de la enzima, ya que ésta es sustrato de distintas proteína-cinasas (PKA, PKB, PKC, PKG) que dan lugar a modificaciones de sus propiedades cinéticas. Este mecanismo sería responsable del incremento agudo de la síntesis de catecolaminas consecutivo a la estimulación nerviosa simpática o del tejido cromafín adrenomedular. Por contrapartida, el aumento de la concentración de noradrenalina y otros productos o metabolitos catecólicos en el axoplasma reduce la actividad de la TH y la velocidad de síntesis de noradrenalina. A este mecanismo se lo conoce como retroinhibición por producto final.

Mecanismos más lentos determinan inducción de la síntesis de TH en el soma de la neurona noradrenérgica posganglionar. La estimulación prolongada de la vía eferente simpática o la administración de factor de crecimiento nervioso (NGF) se acompaña de incremento de la síntesis de TH y de DBH, pero no de DAA.

2) **Almacenamiento de noradrenalina.** El almacenamiento vesicular posibilita la preparación final del neurotransmisor previamente a su ulterior liberación regulada y el mantenimiento de un contenido endógeno elevado en la varicosidad. Asimismo, representa un mecanismo de protección intraneuronal que evita la pérdida o metabolización neuronal del transmisor sintetizado. Además, al reducir la concentración de neurotransmisor libre en el citoplasma, facilita la generación de gradientes que permiten la captación neuronal de noradrenalina.

El transporte vesicular de aminas (dopamina, noradrenalina, serotonina, etc.) es mediado por un transportador ubicado en la membrana vesicular (VMAT). Es una glicoproteína integral de membrana que posee 12 α-hélices transmembrana y que es sensible a la acción de la reserpina y la tetrabenazina. El transportador actúa utilizando el gradiente protónico generado por una ATPasa translocadora de H^+ de tipo vacuolar que acidifica y vuelve electropositivo al compartimiento intravesicular. Por cada amina transportada al interior vesicular se produce la salida de 2 H^+ al citoplasma.

En las varicosidades noradrenérgicas se distinguen ultraestructuralmente dos tipos de vesículas: a) grandes de centro denso (70-90 nm de diámetro; 5 a 40%), y b) pequeñas de centro denso (40-55 nm de diámetro; 60 a 95%). La presencia de estos dos tipos vesiculares en las terminaciones simpáticas varía proporcionalmente de acuerdo con el tejido, la especie y el grado de maduración neuronal.

Las vesículas noradrenérgicas de gran tamaño se forman en el soma neuronal y emergen en forma inmadura del aparato de Golgi. A continuación se acoplan al transporte axónico anterógrado rápido, hasta alcanzar las varicosidades simpáticas. Su composición bioquímica se asemejaría a la del gránulo cromafín, es decir, contienen en su interior, además de noradrenalina, ATP, cromograninas, dopamina-β-hidroxilasa, diferentes péptidos encefalinosímiles, ácido ascórbico y algunos cationes.

En conclusión, el proceso de almacenamiento vesicular es un proceso dinámico íntimamente relacionado tanto con el mecanismo de biosíntesis como con el de liberación del neurotransmisor noradrenérgico (fig. 61-6).

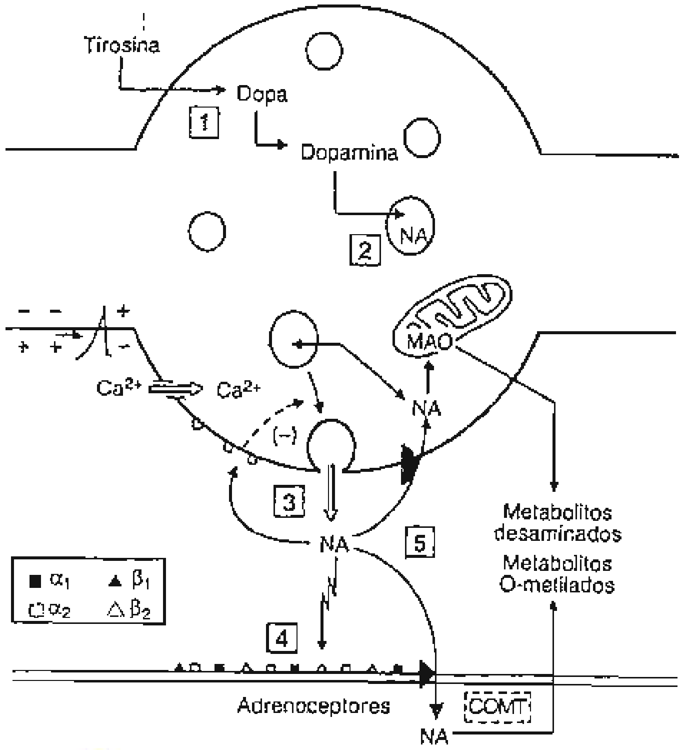


Fig. 61-6. Neurotransmisión noradrenérgica periférica. Se ilustran las principales etapas secuenciales de este proceso: *1*, biosíntesis de noradrenalina (*NA*); 2, almacenamiento vesicular; *3*, liberación inducida del mediador simpático, que incluye la retroinhibición por autorreceptores α_2; *4*, interacción con adrenoceptores; *5*, inactivación del neurotransmisor.

3) **Liberación del mediador simpático posganglionar.** El fenómeno de liberación inducida comienza con la despolarización de la varicosidad y finaliza con la secreción del componente soluble vesicular al espacio sináptico. Al igual que otros procesos de secreción regulada neuronal, el factor primordial desencadenante de la liberación es el ingreso de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes activados por la despolarización de la varicosidad. Sin excluir a otros subtipos, los canales N de Ca^{2+} serían aquellos que participarían primordialmente en este proceso. El incremento transitorio de la concentración de calcio libre en el interior de la terminación nerviosa activa el aparato secretorio que da lugar a la liberación exocitótica del contenido soluble granular. La constitución y organización molecular del aparato secretorio no parece diferir sustancialmente respecto de las identificadas en otras sinapsis centrales y periféricas. Este proceso de liberación en la varicosidad noradrenérgica y en la célula cromafín como modelo ha sido confirmado y evaluado en forma reciente por medio de la detección electroquímica con microelectrodos de fibra de carbono de la noradrenalina (o catecolaminas) liberada de un solo gránulo o secretada por la aplicación de un solo pulso de estimulación. Existen evidencias ultraestructurales que respaldan la participación de ambos tipos de vesículas noradrenérgicas (de pequeño y gran tamaño) en el proceso de secreción del neurotransmisor simpático.

El proceso fisiológico de liberación inducida es transitorio, y está limitado temporalmente por los distintos y variados mecanismos que intervienen amortiguando gradualmente la concentración de Ca^{2+} libre en el axoplasma.

Diversos mecanismos modulan localmente la liberación de noradrenalina. Las varicosidades están equipadas con una variedad de receptores presinápticos que intervienen en este proceso y que varían de acuerdo con el tejido o es-

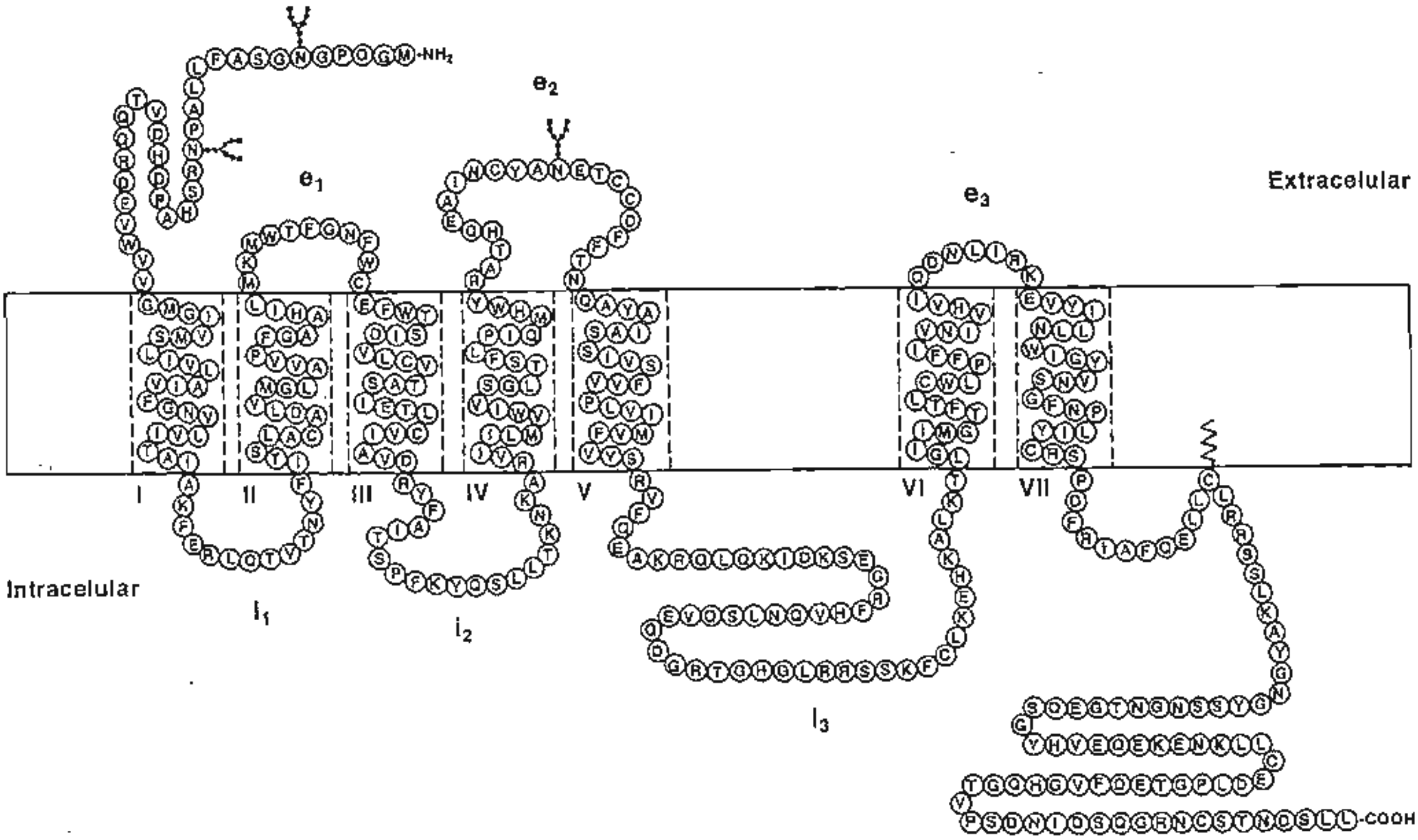


Fig. 61-7. Estructura del adrenoceptor β humano. Se esquematiza la secuencia primaria de aminoácidos, la topografía en relación con la membrana celular y algunos de los dominios estructurales. *e_1, e_2* y *e_3*, puentes hidrofílicos extracelulares; *i_1, i_2* e *i_3*, enlaces intracelulares; *I, II, III, IV, V, VI* y *VII*, dominios hidrofóbicos transmembrana; Y, sitios de glicosilación; ≀, palmitolización de la cisteína 341 (C 341).

pecie considerados. Se destacan en primer lugar los autorreceptores o receptores que responden al transmisor o los transmisores liberados por la propia terminación nerviosa. El mecanismo fisiológico más importante en la varicosidad simpática es la activación de autorreceptores α_2 presinápticos (fig. 61-6); esto determina que se estimule un mecanismo de retroinhibición local que atenúa la liberación del neurotransmisor simpático. Como contrapartida, algunas terminaciones noradrenérgicas poseen adrenoceptores β_2 facilitatorios de la liberación de noradrenalina; estos receptores presinápticos parecen ser activados por la adrenalina circulante en el medio interno.

El control de la liberación presináptica de noradrenalina también es modulado por la existencia de heterorreceptores, es decir, receptores diferentes de los activados por el neurotransmisor simpático. Esto implica que sustancias liberadas de terminaciones nerviosas vecinas, circulantes en la sangre o producidas por células cercanas a las varicosidades puedan también modular (facilitar o inhibir) el proceso de liberación de noradrenalina. Diversos receptores específicos para acetilcolina (muscarínico), adenosina y ATP (A_1, $P_{2\gamma}$), prostaglandinas (PG_3), histamina (H_3), neuropéptido Y (NPY_2) y otros actúan inhibiendo la liberación por estimulación nerviosa. Un número más reducido de heterorreceptores, como el colinérgico nicotínico y el AT_1 para la angiotensina II, facilitarían este proceso.

Se ha postulado que este mecanismo presináptico modularía la actividad de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes que participan en el fenómeno de liberación, aunque no se descarta la existencia de otros procesos y sitios adicionales de regulación.

4) **Interacción con los receptores adrenérgicos específicos.** Fisiológicamente la activación del sistema simpático desencadena numerosos y diferentes tipos de respuestas orgánicas. Estas respuestas son el resultado de la interacción de la noradrenalina (o catecolaminas adrenales) con entidades macromoleculares específicas presentes en la membrana plasmática de las células efectoras, conocidas genéricamente como *receptores adrenérgicos* o *adrenoceptores* (AR). Las principales acciones evocadas por la estimulación simpática así como los receptores involucrados se describen en la tabla 61-3.

Muchos de los adrenoceptores han sido clonados y sus secuencias aminoacídicas indican que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a las proteínas G. Estructuralmente son glicoproteínas integrales de membrana que se caracterizan por presentar siete dominios hidrofóbicos transmembrana (TM) o α-hélices unidos entre sí por puentes o cadenas hidrofílicas. Los siete segmentos TM se hallan conectados por tres puentes extracelulares (e_1, e_2, e_3) y tres puentes o cadenas citoplasmáticas (i_1, i_2, i_3); sus extremos aminoterminal y carboxiloterminal se localizan, respectivamente, en el compartimiento extracelular e intracelular (fig. 61-7). El extremo aminoterminal presenta en general diferentes sitios potenciales de N-glicosilación. Del lado extracelular se forman puentes disulfuro entre residuos cisteína. En general, los segmentos TM II, IV, V y VI se pliegan formando un hueco o surco de unión para los agonistas adrenérgicos, mientras que las cadenas hidrofílicas intracelulares poseen zonas de interacción con las proteínas G y sitios (serinas/treoninas) que potencialmente pueden ser fosforilados por diferentes proteína-cinasas.

Tabla 61-3. Efectos autonómicos consecutivos a la estimulación simpática posganglionar o a la secreción de catecolaminas adrenomedulares

Efector	*Respuesta*	*Adrenoceptor*	*Relevancia fisiológica*
Ojo			
Músculo radial del iris	Contracción (midriasis)	α_1	++
Músculo ciliar	Relajación (visión lejana)	β_2	+
Glándulas lagrimales	↑ Secreción	α	+
Corazón			
Nódulo sinoauricular	↑ Cronotropismo	β_1, β_2	++
Tejido auricular	↑ Contractilidad y velocidad de conducción	β_1, β_2	++
Nódulo AV y sistema de His-Purkinje	↑ Automatismo y velocidad de conducción	β_1, β_2	++
Miocardio ventricular	↑ Contractilidad, velocidad de conducción, automatismo y frecuencia de marcapasos idioventriculares	β_1, β_2	++
Arteriolas			
Piel y mucosas	Constricción	α_1, α_2	+++
Músculo esquelético	Constricción	α_1	++
	Dilatación	β_2	++
Coronarias	Constricción	α_1, α_2	+
	Dilatación	β_2	++
Cerebrales	Constricción	α_1	+
Pulmonares	Constricción	α_1	+
	Dilatación	β_2	+
Esplácnicas	Constricción	α_1	+++
	Dilatación	β_2	+
Renales	Constricción	α_1, α_2	+++
	Dilatación	β_1, β_2	+
Venas sistémicas	Constricción	α_1, α_2	++
	Dilatación	β_2	++
Pulmón			
Músculo liso bronquial	Relajación	β_2	+
Glándula bronquial	↑ Secreción	β_2	+
	↓ Secreción	α_1	+
Estómago			
Músculo liso	↓ Motilidad y tono	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	+
Esfínteres	Contracción	α_1	+
Intestino			
Músculo liso	↓ Motilidad y tono	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	+
Esfínteres	Contracción	α_1	+
Glándulas intestinales	↓ Secreción	α_2	+
Piel			
Músculo piloerector	Contracción	α_1	++
Glándulas sudoríparas (palmas de las manos)	↓ Secreción localizada	α_1	+
Bazo			
Cápsula esplénica	Contracción	α_1	+++
	Relajación	β_2	+
Hígado	Glucogenólisis	α_1, β_2	+++
	Gluconeogénesis	α_1, β_2	+++
Tejido adiposo	Lipólisis	$\alpha_2, \beta_1, \beta_3$?	+++
Utero			
Músculo liso	Relajación	β_2	+
	Contracción (embarazo)	α_1	+
Páncreas			
Células B	↑ Secreción de insulina	β_2	+
	↓ Secreción de insulina	α_2	+++
Células A	↓ Secreción de glucagón	α_2	++
	↑ Secreción de glucagón	β_2	+
Acinos exocrinos	↑ Secreción	α	+

Tabla 61-3. **Efectos autonómicos consecutivos a la estimulación simpática posganglionar o a la secreción de catecolaminas adrenomedulares (*cont.*)**

Efector	*Respuesta*	*Adrenoceptor*	*Relevancia fisiológica*
Glándulas salivales	↑ Secreción de amilasa	β	+
	↑ Secreción de agua y potasio	α_1	+
Músculo esquelético	↑ Contractilidad, glucogenólisis, captación de K^+	β_2	++
Riñón			
Células yuxtaglomerulares	↑ Secreción de renina	β_1	++
	↓ Secreción de renina	α_1	+
Túbulo proximal	Gluconeogénesis	α_1	+
	↑ Reabsorción de Na^+	α_1	+
Vejiga			
Trígono y esfínter interno	Contracción	α_1	++
Detrusor	Relajación	β_2	+
Uréter	↑ Tono y motilidad	α_1	+
Vesícula y conductos biliares	Relajación	β_2	+
Genitales masculinos	Eyaculación	α_1	+++
Glándula pineal	↑ Síntesis y secreción de melatonina	β	+
Hipófisis posterior	Secreción de ADH	β	+
Sistema inmune			
Tejidos linfoides	Modulación de la formación de anticuerpos	β	?
	↓ Respuesta inmune	α	?

En contraste con la clasificación tradicional de los receptores adrenérgicos en dos tipos: α y β, actualmente es preferible dividirlos en tres tipos mayores: α_1, α_2 y β. Esta clasificación está sustentada en los siguientes hechos:

1) Los agonistas selectivos identificados para cada uno de estos tipos de receptores poseen una afinidad mucho menor (1.000 a 10.000 veces menos) por los otros dos tipos de adrenoceptores. En contraste, los agonistas que definen a los subtipos generalmente tienen una selectividad comparativa del orden de 10 a 50 veces.

Tabla 61-4. **Principales características de los subtipos de adrenoceptores α_1**
(Modificada de Graham y col., 1996)

	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}
Aminoácidos	466	515	561
Localización cromosómica	C8	C5	C20p13
Acoplados a	G_q/11/14	G_q/11/14/16, G_h	G_q/11
Producen	Incremento de $[Ca^{2+}]_i$, activación de PLC, PLA_2, PLD, otros		
Fosforilación	PKA	PKA	?
Antagonista no selectivo	Prazosin	Prazosin	Prazosín
Antagonista selectivo	5-Metil-uradipilo	AH1110H	BMY7378
Localización	Corazón, próstata, pulmón, hígado, SNC, etc.	Bazo, pulmón, riñón, aorta, SNC	Aorta, próstata, SNC

2) Cada uno de estos tipos de receptores se encuentra acoplado a un sistema de segundos mensajeros a través de una familia diferente de proteínas G: los α_1 a las G_q; los α_2 a las G_i, y los β a las G_s.

3) En lo que respecta a su estructura molecular, la secuencia aminoacídica de cada uno de estos tres tipos de receptores indica que tanto los α_1 como los β tienen un tercer puente intracelular corto y un extremo terminal COOH largo, mientras que los α_2 poseen un tercer puente intracelular largo y un extremo COOH largo. Además, el grado de identidad estructural entre los tres tipos es similar, de modo que no existe una base molecular para considerar a los α_1 más estrechamente ligados a los α_2 que cada uno de ellos con los β-adrenoceptores.

Adrenoceptores α_1. Los adrenoceptores α_1 representan sitios moleculares de interacción y activación específica para las catecolaminas endógenas, noradrenalina y adrenalina. La estructura de estos receptores es similar a la de la rodopsina, de la bacteriorrodopsina y de los adrenoceptores β. Sin embargo, existe un bajo grado de homología estructural entre los α_1 y los receptores mencionados.

Fisiológicamente estos receptores median importantes respuestas simpáticas especialmente involucradas en la homeostasis cardiovascular, como la constricción del músculo liso arteriolar (tabla 61-3). Actualmente se reconoce la existencia de diversos subtipos de adrenoceptores α_1 (tabla 61-4). La clonación de tres subtipos de estos adrenoceptores ha permitido identificar molecular y farmacológicamente a los subtipos α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. Estos receptores poseen una elevada afinidad por el antagonista α_1 prazosín. Además, se ha sugerido la existencia de otros subtipos adicionales, molecularmente no clonados todavía, cuya característica predominante es su baja afinidad por el prazosín.

Diferentes proteínas G acoplan los adrenoceptores α_1 a sus efectores intracelulares. Estos receptores se encuentran predominantemente acoplados a la familia de proteínas G_q/11 (PTX-insensibles); existe cierta selectividad entre los subtipos de receptores por los distintos miembros de esta familia. Se ha demostrado también que los receptores α_1 pueden acoplarse en ciertos casos a proteínas G PTX-sensibles (G_o o G_i) y dar lugar a la activación de múltiples efectores. Además, el subtipo α_{1B} puede acoplarse a un tipo de proteína G multifuncional, de alto peso molecular, PTX-insensible, conocida como G_h.

La activación de la fosfolipasa C (PLC) consecutiva a la estimulación de los receptores α_1 lleva a la formación de los segundos mensajeros inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 interactúa con receptores intracelulares ubicados en el retículo endoplasmático y da lugar a la liberación de Ca^{2+}. El DAG activa a la proteína-cinasa C (PKC), la que a su vez fosforila distintos sustratos celulares, entre los cuales figuran canales de Ca^{2+}, y activa además la transcripción de varios genes.

Los adrenoceptores α_1 no sólo movilizan Ca^{2+} de depósitos intracelulares, sino que también pueden aumentar el ingreso del catión a través de canales de Ca^{2+} dependientes o independientes de voltaje. Además de estar acoplados a la activación de la PLC, estos receptores promueven la activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2) y de la fosfolipasa D (PLD). Los adrenoceptores α_1 estimulan la transcripción y transducción génica y dan lugar a un aumento de la síntesis de proteínas, por lo cual se los ha involucrado en el proceso de crecimiento e hipertrofia miocárdica neonatal.

A diferencia de los genes de los adrenoceptores α_2, β_1 y β_2 y de muchos otros receptores acoplados a proteínas G, los de los receptores adrenérgicos α_1 poseen un solo intrón. Por lo tanto, cada uno de los genes de cada subtipo de adrenoceptor α_1 está compuesto por dos exones separados por un largo intrón que interrumpe la región codificante al final del sexto dominio transmembrana.

Adrenoceptores α_2. Estos receptores fueron inicialmente descritos como receptores presinápticos modulatorios de la liberación de noradrenalina, pero actualmente está fehacientemente demostrada su localización tanto presináptica como postsináptica. La existencia de diferentes subtipos de receptores α_2 se halla fundamentada por el clonado y secuenciamiento de varios de ellos, el desarrollo de agentes farmacológicos subtipo-selectivos y la caracterización de líneas celulares que expresan un único subtipo de adrenoceptor α_2.

Estudios de biología molecular han revelado la existencia de por lo menos tres genes distintos que pueden expresar adrenoceptores α_2. Se los conoce como los subtipos α_{2A}, α_{2B} y α_{2C} (tabla 61-5). Como todos los receptores acoplados a G_i, los α_2 poseen un puente i_3 de unión largo y un extremo COOH corto. El i_3 largo es pasible de ser fosforilado por la β-adrenoceptor-cinasa (β-ARK).

Todos los subtipos de adrenoceptores α_2 son activados por la noradrenalina y la adrenalina, y bloqueados por antagonistas como la yohimbina y la rauwolscina, agentes que, marcados con tritio, son empleados como radioligandos de estos receptores.

Los receptores α_2 están acoplados fundamentalmente a la adenilato-ciclasa por medio de la proteína G_i; por tanto, modifican la actividad celular reduciendo la concentración intracelular de AMP cíclico (cAMP). Alternativamente pueden, por acción directa, modificar la actividad de ciertos canales iónicos de K^+ o Ca^{2+}, o el sistema de contratransporte Na^+/H^+.

Los adrenoceptores α_2 median múltiples funciones tanto en órganos periféricos como en el sistema nervioso central (tabla 61-3). A nivel periférico se destaca la inhibición presináptica de la liberación nerviosa de noradrenalina. Este mecanismo neuromodulatorio prácticamente opera en todos los tejidos que reciben inervación simpática y parece desempeñar un importante papel en el control del tono simpático. Además, los α_2 inhibirían la liberación presináptica de otros transmisores (acetilcolina, serotonina, etc.). Otros efectos periféricos consecutivos a la activación de estos receptores son la vasoconstricción arterial y venosa, el incremento de la excreción urinaria de Na^+ y H_2O, la inducción de la agregación plaquetaria, la disminución de la secreción de insulina por las células B del páncreas, la estimulación de la liberación del factor de relajación endotelial, la disminución de la lipólisis en adipocitos, la disminución de la contracción neurogénica parasimpática del estómago y el intestino, así como la inhibición de la secreción gástrica e intestinal. Estos últimos efectos serían mediados por receptores presinápticos inhibitorios de la liberación de acetilcolina en terminaciones posganglionares parasimpáticas que inervan el tracto gastrointestinal.

En el SNC, la activación de receptores α_2 en el bulbo lateral se acompaña de hipotensión arterial y bradicardia. Este efecto es resultado de una disminución de la descarga simpática y un incremento de la actividad parasimpática. Además, la estimulación de receptores α_2 centrales produce sedación, analgesia e incremento de la liberación de hormona de crecimiento (por aumento de la liberación de GHRH).

Adrenoceptores β. Actualmente se reconocen y se han clonado tres subtipos distintos de receptores β-adrenérgicos: β_1, β_2 y β_3, que pueden ser activados por la noradrenalina y la adrenalina (tabla 61-3). Existirían otros subtipos de adrenoceptores β, como el receptor β_4 (clonado en el pavo), aunque las pruebas al respecto son aún incompletas.

A diferencia de los αAR, las catecolaminas endógenas poseen diferentes afinidades por los distintos subtipos de adrenoceptores β. La adrenalina y la noradrenalina son prácticamente equipotentes para activar a los receptores β_1, los cuales se hallan regulados fisiológicamente por los nervios simpáticos. Los adrenoceptores β_2 son preferentemente activados y regulados por la adrenalina circulante. Los receptores β_3, también conocidos como receptores β atípicos, fueron los últimos en ser clonados y se encuentran li-

Tabla 61-5. Clasificación y propiedades de los receptores adrenérgicos α_2 en el ser humano

	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Potencia	A ≥ NA	A ≥ NA	A ≥ NA
Cadena de AA	450	450	461
Agonista α_2 no selectivo	⟵	Clonidina	⟶
Antagonista α_2 no selectivo	⟵	Yohimbina	⟶
Proteína G	G_i/G_s	G_i/G_s	G_i/G_s
Efecto predominante	↓ cAMP	↓ cAMP	↓ cAMP
Gen	c10	c2	c4

A, adrenalina; *NA*, noradrenalina; *AA*, aminoácidos.

Tabla 61-6. Clasificación y propiedades de los adrenoceptores β en el ser humano
(Modificada de Donny Strosberg, 1997)

	β_1	β_2	β_3
Potencia	Iso > NA ≥ A	Iso > A > NA	Iso = NA > A
Cadena de AA	477	413	408
Intrones	No	No	1
Ubicación del gen	c10	c5	c8
Sitios de fosforilación	Sí	Sí	No
Agonista no selectivo	⟵	Isoproterenol	⟶
Agonista selectivo	Xamoterol	Procaterol	BRL37344
Antagonista selectivo	Atenolol	ICI 118,551	SR58894
Proteína G	G_s	G_s	G_s
Efecto	↑ cAMP	↑ cAMP	↑ cAMP
Localización típica	Corazón	Músculo liso bronquial	Tejido adiposo

A, adrenalina; *NA*, noradrenalina; *AA*, aminoácidos; *Iso*, isoproterenol.

gados a la regulación de la actividad lipolítica y otras funciones. Las principales diferencias que surgen de comparar el β_3AR con los β_1 y β_2 se mencionan a continuación (tabla 61-6):

a) poseen baja afinidad (atípica) por los antagonistas β-adrenérgicos clásicos;

b) presentan baja estereoselectividad (atípica) por los enantiómeros de los agonistas y antagonistas β-adrenérgicos;

c) los agonistas patrones presentan baja potencia en este receptor;

d) compuestos descritos como potentes activadores lipolíticos muestran elevada potencia al interactuar con el receptor β_3, y

e) ciertos antagonistas β_1/β_2 poseen actividad como agonistas parciales de estos receptores.

Los efectos orgánicos desencadenados por la activación de los distintos adrenoceptores β se encuentran descritos en la tabla 61-3.

Los receptores β_1 median el aumento de la actividad inotrópica y cronotrópica cardíaca, la estimulación de la secreción de renina, la relajación de las arterias coronarias y la relajación del músculo liso gastrointestinal. Los β_2 inducen relajación de la musculatura lisa bronquial, vascular y uterina, y a nivel presináptico facilitan la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas. La activación de los β_3AR promueve la lipólisis en el tejido adiposo blanco y la termogénesis en el tejido adiposo pardo. Además, contribuyen a la estimulación de la secreción de insulina del páncreas, la inhibición de la glucogenogénesis en el músculo esquelético y la inhibición de la actividad contráctil de la musculatura lisa gastrointestinal.

Todos los βAR pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G que contienen siete dominios transmembrana hidrofóbicos en su estructura molecular, una cadena N-terminal extracelular glicosilada y una región C-terminal intracelular (fig. 61-7). Como ocurre con otros receptores de esta superfamilia, los subtipos difieren pronunciadamente entre sí en la longitud y secuencia de las cadenas N-terminales y C-terminales así como en el tercer puente intracelular (i_3). El grado de homología de la secuencia aminoacídica entre los subtipos de βAR de una misma especie es del orden del 40 al 50%.

De todos los receptores acoplados a proteínas G, el β_2AR es aquel en que mejor y más exhaustivamente se ha evaluado la interrelación entre la estructura molecular y la función. Los sitios de interacción o ligadura con las catecolaminas se encuentran en un área delineada por los dominios transmembrana de estos receptores, los cuales forman un hueco o bolsillo por donde se introduce el ligando. Los sitios del β_2AR humano importantes para su interacción con el ligando incluyen al Asp^{79} en TM II y Asp^{113} y Asp^{130} en TM III. Residuos de serina pertenecientes al quinto dominio hidrofóbico (Ser^{204} y Ser^{207}) y uno del TM IV (Ser^{165}) estarían involucrados, respectivamente, en la interacción con el grupo amino catiónico de la cadena lateral y el hidroxilo catecólico del agonista adrenérgico. Estos sitios moleculares se hallan conservados en casi todos los adrenoceptores identificados hasta el presente. Esto se ilustra en la figura 61-8, donde residuos análogos a los descritos para el β_2AR participan en la interacción del receptor β_3 con la noradrenalina. Entre ellos se destacan el

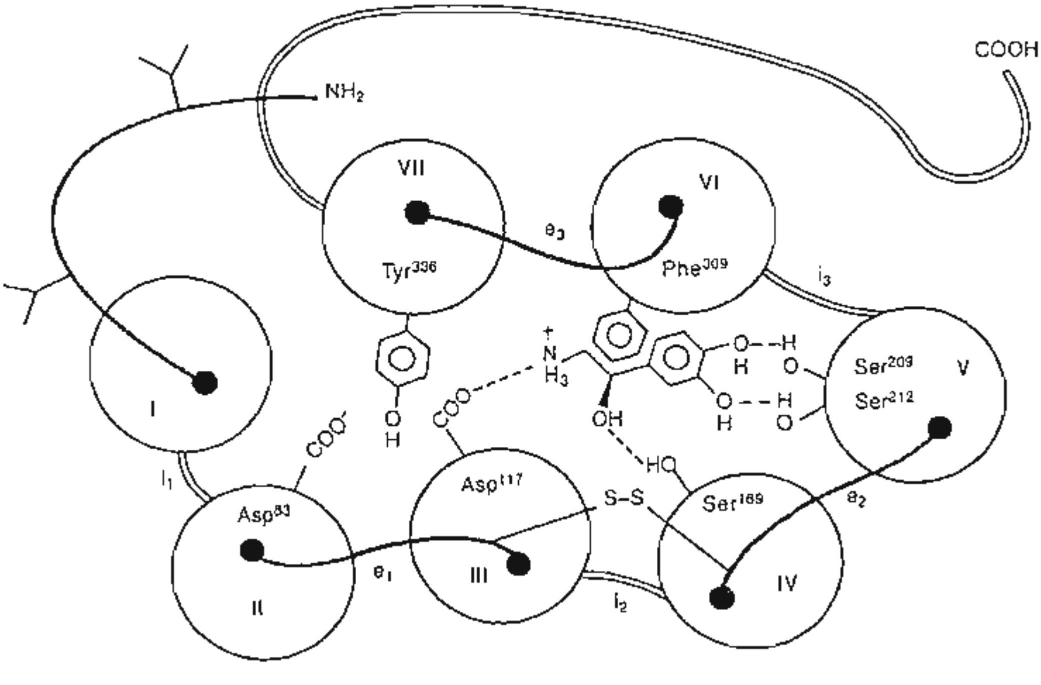


Fig. 61-8. Diagrama del mecanismo de interacción de la noradrenalina con un adrenoceptor β_3 visto desde el espacio extracelular. El agonista adrenérgico se encuentra en la hendidura formada por los siete dominios hidrofóbicos transmembrana (TM) rodeado por diversos aminoácidos que participan en el mecanismo de interacción ligando-receptor. Los de mayor importancia serían el Asp^{117} en el TM III, la Ser^{209} y Ser^{212} en el TM V, y la Tyr^{336} en el TM VII. Se representa además el esencial puente disulfuro que une la Cys^{110} en e_1 con la Cys^{189} en e_2. (Modificada de Donny Strosberg, 1997.)

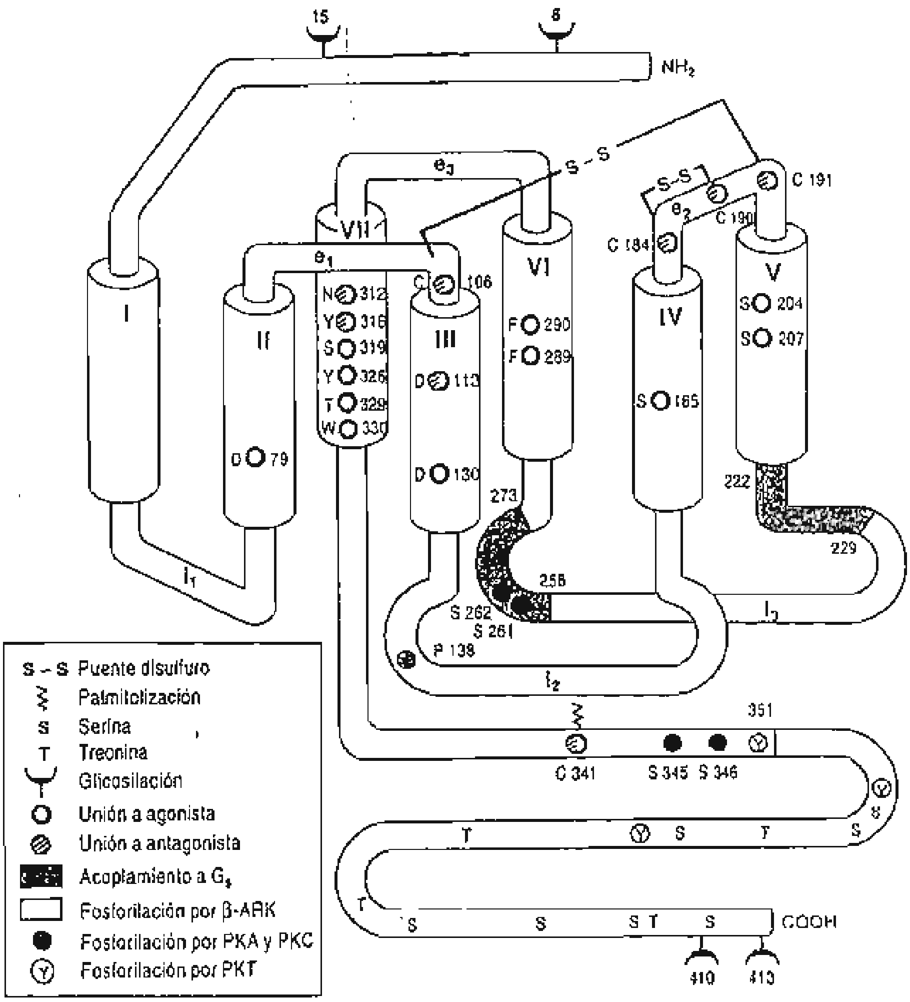


Fig. 61-9. Esquema de los sitios y dominios funcionales primordiales del adrenoceptor β_2. Los aminoácidos se encuentran identificados por el código de letras. *β-ARK*, β-adrenoceptor-cinasa; *PKA*, proteína-cinasa A; *PKC*, proteína-cinasa C; *PKT*, tirosina-cinasas. (Modificada de Summers, Kompa y Roberts, 1997.)

Asp^{117} de TM III, que resulta esencial para la combinación de cualquier amina con el receptor; la Ser^{169} de TM IV, que formaría un puente de hidrógeno con el OH de la cadena lateral etanolamina del agonista; la Ser^{209} y la Ser^{212} pertenecientes a TM V, que formarían puentes de hidrógeno con hidroxilos de la cadena lateral catecólica, y la Phe^{309} ubicada en TM VI, que interactuaría en forma hidrofóbica con el anillo aromático de la catecolamina.

Los puentes hidrofílicos intracelulares y en especial el i_3 están implicados en el proceso de interacción de los βAR con la subunidad α_s de la proteína estimuladora G_s. El asa i_3 contiene una secuencia de aminoácidos cargados capaces de activar a la proteína G_s; la sustitución de un solo residuo aminoacídico da como resultado un receptor mutante con continua actividad constitutiva sobre esta proteína G. Se ha postulado que estos receptores, en condiciones de no combinación con su agonista, poseen regiones críticas en su estructura molecular para minimizar el acoplamiento con la proteína G_s. Otras zonas del receptor que estarían involucradas en este acoplamiento son i_2 y porciones de TM V. En la figura 61-9 se esquematiza un modelo de Summers y colaboradores que procura recopilar los principales sitios y dominios funcionales de un adrenoceptor, tomando como marco de referencia al adrenoceptor β_2.

Todos los βAR están acoplados a la proteína G_s, cuya estimulación produce la activación de la subunidad α_s (unión a GTP y disociación de las subunidades β y γ), la que a su vez activa a la adenilato-ciclasa. La estimulación de esta enzima da lugar a un incremento de la conversión de ATP intracelular en cAMP. Este segundo mensajero activa a la PKA (en ciertos casos también a la PKG), enzima responsable de la fosforilación de ciertas proteínas involucradas en la génesis de las respuestas celulares (canales iónicos, enzimas, transportadores, transcripción génica, etc.) características de cada tipo celular. En este sentido, el cAMP puede inducir en el núcleo la transcripción de diversos genes por medio de la fosforilación de la proteína CREB (proteína de unión al CRE), la cual actúa como factor de transcripción. La CREB activada es translocada al núcleo, donde se une al CRE (elemento de respuesta al cAMP) ubicado en la secuencia promotora del gen respectivo. Uno de estos genes interviene en la expresión de los adrenoceptores β_2. Se han descrito otros factores de modulación conocidos como CREM (moduladores de CRE) que bloquean las acciones de transcripción de la CREB.

El proceso de interacción del neurotransmisor simpático y de las hormonas adrenomedulares con receptores específicos es otra etapa sujeta a distintos mecanismos de regulación. Conceptualmente, es necesario destacar que el control de la función receptora puede llevarse a cabo a través de dos formas conocidas como regulación *homóloga* y *heteróloga*. La primera, también conocida como regulación *homoespecífica*, corresponde a la modulación de un determinado tipo de receptor producida por agentes agonistas que interactúan normalmente con dichos receptores. La regulación heteróloga involucra a aquellos mecanismos mediados a través de compuestos que ejercen su acción regulatoria sin combinarse directamente con el sistema de receptores sujeto a control.

La mayoría de los receptores de membrana reducen su respuesta cuando se los expone en forma continua o repetida a un agonista, fenómeno conocido como *desensibiliza-*

ción. El fenómeno de desensibilización o atenuación de la respuesta β_2 adrenérgica consecutiva a la exposición previa a un agonista adrenérgico (adrenalina, isoproterenol, etc.) es un ejemplo de regulación de la función adrenoceptora. Este es un fenómeno recurrente en múltiples sistemas biológicos de transducción y suele representar un mecanismo de adaptación a estímulos intensos o persistentes. La desensibilización puede en ciertos casos adquirir relevancia clínica, ya que puede ser un factor primario o que contribuye a la disfunción orgánica en un estado patológico o un factor limitante de la respuesta terapéutica al administrar un fármaco agonista por períodos prolongados.

Para el adrenoceptor β_2 se reconocen por lo menos tres mecanismos secuenciales involucrados en el fenómeno de desensibilización del receptor cuando es expuesto durante cierto tiempo a un agonista (fig. 61-10): 1) fosforilación del receptor; 2) secuestro del receptor, y 3) disminución de la expresión del receptor (*down regulation*).

1) En etapas iniciales o con bajo período de latencia (segundos a minutos), la desensibilización involucra la fosforilación del receptor β_2 adrenérgico sin modificaciones de la localización o la expresión génica del receptor. Esto hace que el adrenoceptor se desacople rápidamente de la proteína G_s. Por lo menos dos tipos diferentes de proteína-cinasas de residuos serina/treonina —la PKA y la proteína-cinasa del receptor β-adrenérgico (β-ARK)— intervienen en este mecanismo (fig. 61-10). La β-ARK, una cinasa no dependiente del cAMP, del cGMP ni del Ca^{2+}, puede producir la rápida desensibilización por fosforilación de residuos serina y treonina del extremo carboxílico terminal del receptor β_2 adrenérgico. Este es un mecanismo dependiente de la interacción del agonista con el adrenoceptor y requiere para activarse una elevada ocupación de la población de receptores por el agonista. La β-ARK no es específica de los adrenoceptores β, ya que puede fosforilar otros receptores como los colinérgicos muscarínicos y los taquicininérgicos. Además, se ha comprobado que la β-ARK es sólo una de varios miembros de una familia multigénica de proteína-cinasas de proteínas G (GRK). La β-ARK (o GRK2), la GRK3 y posiblemente la GRK5 podrían fosforilar a estos adrenoceptores. La interacción de una catecolamina (agonista) con el receptor β-adrenérgico activa a la subunidad α_s, mientras que el complejo βγ disociado actúa como anclaje de la β-ARK a la membrana para así fosforilar al receptor combinado con el agonista. La fosforilación del β_2AR por la β-ARK no es suficiente para desacoplarlo de la proteína G_s. Una vez fosforilado, se requiere que el adrenoceptor se combine con una proteína citosólica, la β-arrestina, para producir entonces su desacoplamiento de la proteína G_s (fig. 61-10). Dado que estas cinasas sólo reconocen al receptor combinado con su agonista, se cree que este mecanismo estaría involucrado en el fenómeno de desensibilización homóloga.

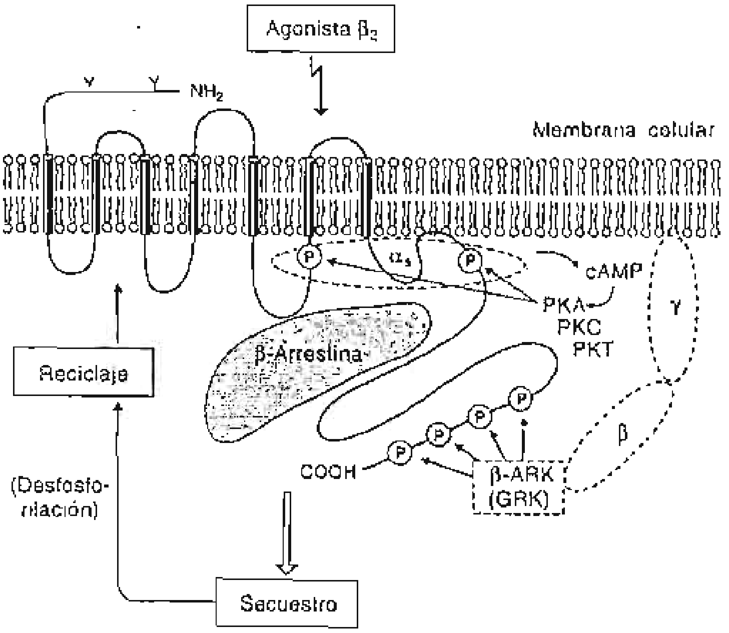


Fig. 61-10. Fosforilación, desacoplamiento y secuestro de adrenoceptores β_2. La activación del receptor por un agonista desencadena su fosforilación por la β-adrenoceptor-cinasa (*β-ARK*) y otras proteína G-cinasas (*GRK*) en los residuos serina y treonina del extremo terminal carboxílico intracelular (desensibilizacion homóloga). La actividad catalítica de la β-ARK se ve favorecida por su anclaje a la membrana a través del complejo βγ liberado al activarse la proteína G_s. La fosforilación del adrenoceptor determina su combinación con el cofactor β-arrestina. El complejo así formado se internaliza y sufre secuestro en el compartimiento vesicular intracelular asociado con la clatrina (compartimiento endosómico). Los receptores pueden, luego, desfosforilarse, resensibilizarse y reinsertarse en la membrana celular. La proteína-cinasa A (*PKA*) activada por el incremento del AMP cíclico (*cAMP*) también fosforila al receptor en otros sitios de i_3 y de la cola carboxílica y lo desacopla (desensibilización heteróloga). Además, la proteína-cinasa C (*PKC*) y las tirosina-cinasas (*PKT*) pueden fosforilar e inducir el desacoplamiento. (Modificada de Barnes, 1995.)

Concentraciones bajas del agonista adrenérgico estimulan la formación de cAMP y la consecutiva activación de la PKA, la cual fosforila residuos serina/treonina del asa i_3 y del inicio de la cola terminal carboxílica del β_2AR. Este proceso representa un verdadero mecanismo de retroalimentación negativa que modula la capacidad de respuesta del receptor. Dado que el incremento del cAMP por mecanismos alternativos (como la activación de un receptor distinto del β_2AR acoplado a G_s como el histamínico H_2 o la estimulación directa por forskolina) puede fosforilar y desacoplar al adrenoceptor β_2, este proceso representa una posible forma heteróloga de regulación de los β_2AR. La PKC también puede fosforilar y desacoplar estos receptores (fig. 61-10).

Los β_2AR pueden también ser pasibles de fosforilación de residuos tirosina por activación de receptores tirosina-cinasa específicos para la insulina y para el factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1). No se ha aclarado la implicancia fisiológica de este mecanismo.

2) Un segundo mecanismo de desensibilización desencadenado por la exposición crónica al agonista implica la disminución del número de sitios receptores de la membrana por internalización y secuestro de éstos (fig. 61-10). Representa una verdadera translocación de receptores a un compartimiento intracelular endosómico. En algunas células se ha detectado el secuestro de hasta el 70% de los receptores luego de su exposición al agonista. Este proceso requiere la activación del receptor por el agonista, su fosforilación y subsiguiente unión a la β-arrestina. Las β-arrestinas son proteínas solubles que se unen a receptores acoplados a proteínas G fosforilados (como por ejemplo el β_2AR activado) y que participan en el mecanismo de desacoplamiento e internalización de dichos receptores. El fenómeno de desensibilización descrito previamente puede tener lugar independientemente del secuestro de receptores. Estos receptores desacoplados e internalizados pueden ser reciclados nuevamente hacia la membrana una vez que

el agonista ha sido removido y posiblemente luego de un proceso de desfosforilación (resensibilización).

3) La exposición más prolongada a un agonista determina la pérdida irreversible de los receptores de la membrana, fenómeno más lento asociado a su internalización y degradación intracelular (*down regulation*). Además, este proceso estaría acompañado de una disminución de la síntesis de adrenoceptores β_2 consecutiva a una menor estabilidad de su mRNA y a una disminución de la transcripción génica producto de la menor activación del factor CREB.

Es interesante mencionar que se ha descrito la existencia en seres humanos de formas polimórficas de receptores β_2 con marcadas modificaciones de su comportamiento operacional, lo que explicaría la variabilidad de la respuesta individual a la activación simpaticoadrenal o su diferente forma de regulación en ciertos estados patológicos como el asma y otras afecciones.

Los adrenoceptores pueden ser regulados en forma independiente y diferente por múltiples mecanismos. Por ejemplo, los tres subtipos de receptores β no son igualmente sensibles al fenómeno de desensibilización. Los β_1 poseen menos sitios de fosforilación y, por lo tanto, son menos propensos a la desensibilización que los β_2. Los β_3 son prácticamente resistentes a la desensibilización a corto plazo, ya que no son pasibles de sufrir fosforilación por la PKA ni por la β-ARK dado que presentan una cadena carboxílica terminal muy corta. Los glucocorticoides incrementan la expresión génica de receptores β_2 y reducen la expresión de adrenoceptores β_1 y β_3.

Receptores imidazolínicos. Los receptores imidazolínicos constituyen una familia de sitios de unión no adrenérgicos de alta afinidad para la clonidina, el idazoxán y agentes relacionados que además se combinan específicamente con los adrenoceptores α_2. Distintas evidencias bioquímicas, farmacológicas y biológicas indican que los receptores imidazolínicos son entidades moleculares distintas de los receptores adrenérgicos α_2. Diferencias en la selectividad y afinidad por los ligandos, en la estructura de las proteínas receptoras, en los mecanismos intracelulares de transducción y en la distribución celular y subcelular de algunos de los subtipos respaldan esta conclusión.

Se distinguen por lo menos dos grandes subtipos de receptores imidazolínicos, conocidos como I_1 e I_2, cuyas características primordiales se enumeran en la tabla 61-7. Los sitios I_1 son moléculas ubicadas en membranas no mitocondriales, acopladas a proteínas G, cuyos mecanismos de transducción intracelular se desconocen y que estarían involucradas en el efecto hipotensor de agentes clonidinasímiles. Los receptores I_2, de amplia distribución en diferentes tejidos, son mitocondriales, no acoplados a proteínas G, y sus efectos posiblemente estén asociados con la actividad de diversos canales iónicos.

El rol funcional de estos receptores no ha sido totalmente aclarado; se han postulado varias acciones, como regulación presináptica de la liberación de noradrenalina, incremento de la secreción de insulina, modulación de la MAO mitocondrial, etcétera.

Se han descrito en los tejidos y en el suero diferentes ligandos endógenos de estos receptores, conocidos como CDS (sustancias que desplazan a la clonidina). La agmatina (arginina descarboxilada) ha sido identificada como uno de los ligandos endógenos con capacidad de interactuar con todos los subtipos de receptores imidazolínicos y de adrenoceptores α_2. La presencia de agmatina y de su enzima biosintética (arginina-descarboxilasa) en el suero, en sinaptosomas y en ciertas poblaciones neuronales sugiere que podría tratarse de una sustancia neurotransmisora y/o de una hormona.

5) **Inactivación biológica.** Este término incluye a todos los procesos que reducen la concentración efectiva de noradrenalina en el espacio sináptico o biofase; consecuentemente, tales procesos limitan temporalmente las acciones presinápticas y postsinápticas evocadas por el mediador liberado. Los principales mecanismos de inactivación biológica de la noradrenalina en la unión neuroefectora simpática periférica (fig. 61-6) son: a) captación neuronal, presináptica o captación 1; b) captación extraneuronal o captación 2, y c) difusión del mediador en el espacio extracelular.

Captación neuronal o captación 1. Constituye la forma primordial de inactivación del neurotransmisor simpático posganglionar. Consiste en el pasaje o recaptación de la noradrenalina liberada desde la hendidura sináptica al interior de la terminación presináptica. Esto posibilita el reciclaje del neurotransmisor noradrenérgico y su ulterior disponibilidad para ser incorporado al interior vesicular o degradado por la MAO mitocondrial.)

Este proceso es mediado por un transportador de alta

Tabla 61-7. Clasificación y caracterización de los receptores imidazolínicos (Modificada de Regunathan y Reis, 1996)

	I_1	I_2
Radioligandos	^{3}H-p-Aminoclonidina	^{3}H-Idazoxán
Afinidad	Clonidina = Idazoxán > Moxonidina	Ciralozina > Idazoxán >> Clonidina
Localización subcelular	Membrana plasmática	Membrana mitocondrial y plasmática
Acoplado a proteínas G	Sí	No
Transducción	Liberación de prostaglandinas (?)	?
Ligando endógeno	Agmatina, CDS	Agmatina, CDS
Distribución tisular	Circunscrita	Amplia
Funciones (?)	Hipotensión	↓ Liberación de NA ↑ Secreción de insulina Modulación de la MAO Prevención de la isquemia cerebral

afinidad localizado en la membrana presináptica que requiere Na^+ y Cl^- extracelular, sensible a la acción inhibitoria de la cocaína y de los antidepresivos tricíclicos. Estas drogas, al bloquear el transportador de aminas, producen potenciación y prolongación de las respuestas evocadas por la estimulación nerviosa simpática. El transportador de noradrenalina está emparentado con los de otras aminas, como dopamina y serotonina, y con los de transmisores aminoacidérgicos. Pertenece desde el punto de vista estructural a una amplia familia de transportadores de membrana cuya estructura se dispone formando 12 hélices o segmentos transmembrana y cuyos extremos se encuentran localizados en el interior celular. Este sistema no sólo posibilita el transporte de catecolaminas como noradrenalina y adrenalina, sino que es la vía de entrada de compuestos como tiramina, efedrina, anfetaminas y otras drogas que pueden afectar la actividad de la terminación noradrenérgica.

b) *Captación extraneuronal o captación* 2. Implica la translocación del mediador simpático desde la biofase hacia el compartimiento intracelular de la célula efectora (músculo liso, cardíaco o glandular) o hacia otras células o estructuras no neuronales vecinas (glía, tejido conectivo, etc.). Este sistema inactivador es de menor relevancia fisiológica que la captación 1 y presenta marcadas diferencias con ésta. En ese sentido, cabe señalar que la noradrenalina posee mucho menor afinidad por la captación extraneuronal, pues esta última carece de estereoselectividad. Además, a diferencia de la captación presináptica, la extraneuronal es sensible a la acción inhibitoria de la normetanefrina y de diversos esteroides, no así a la de la cocaína y de otros bloqueadores de la captación 1. La captación extraneuronal adquiere especial importancia en aquellos efectores simpáticos que poseen baja densidad de inervación. A diferencia de la captación neuronal, la extraneuronal no es afectada por la desnervación simpática.

c) *Difusión del mediador.* Una vez liberado, el neurotransmisor simpático difunde en el espacio sináptico y se diluye progresivamente. Esto adquiere relevancia cuando la distancia que separa a las varicosidades de las células efectoras es considerable. Es el caso de ciertos sectores de la musculatura lisa vascular.

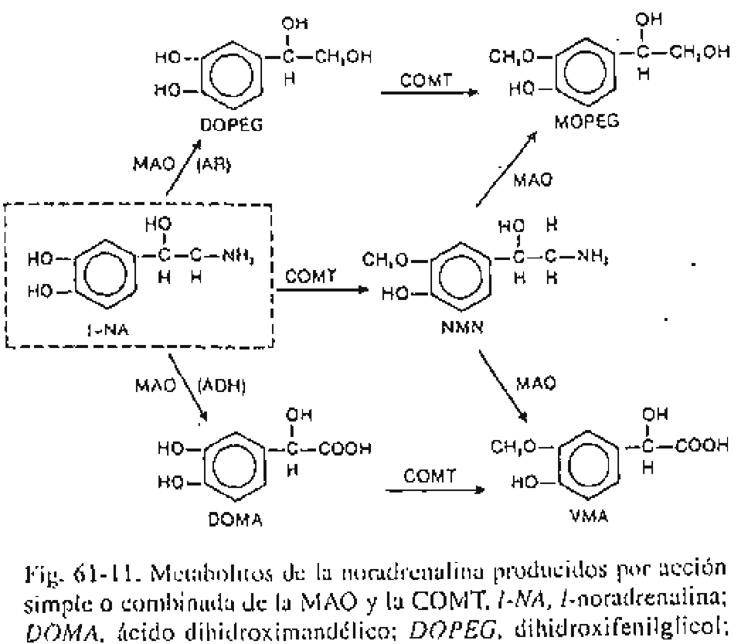


Fig. 61-11. Metabolitos de la noradrenalina producidos por acción simple o combinada de la MAO y la COMT. *l-NA*, *l*-noradrenalina; *DOMA*, ácido dihidroximandélico; *DOPEG*, dihidroxifenilglicol; *MOPEG*, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; *NMN*, normetanefrina; *VMA*, ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico; *AR*, aldehído-reductasa; *ADH*, aldehído-deshidrogenasa.

Las captaciones neuronal y extraneuronal, además de actuar en la inactivación de la noradrenalina, son mecanismos que aseguran el acceso de este compuesto polar a sistemas enzimáticos intracelulares de biodegradación. Una vez incorporada al compartimiento intracelular, ya sea neuronal o extraneuronal, la noradrenalina es biotransformada en gran medida por dos sistemas metabolizadores: el de la monoaminooxidasa (MAO) mitocondrial, el de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) preferentemente citoplasmática, o ambos en forma concurrente. Los metabolitos formados por la acción de cada una de esas enzimas se hallan ilustrados en la figura 61-11. En general, del total de noradrenalina recaptada neuronalmente, una parte es desaminada por la MAO presináptica (MAO-A), mientras que otra fracción es reincorporada al componente soluble intravesicular a través del sistema de transporte vesicular de aminas. El mediador noradrenérgico captado en forma extraneuronal es predominantemente O-metilado por acción de la COMT. Esta enzima se localiza en diversos tejidos como el hepático, donde posee un papel importante en la biotransformación de las catecolaminas endógenas circulantes o administradas por vía parenteral.

Neurotransmisión colinérgica posganglionar

La inervación terminal parasimpática, al igual que la noradrenérgica, está compuesta por largas cadenas de fibras nerviosas que contienen numerosas varicosidades. La unión neuroefectora colinérgica posganglionar, en general, no presenta un elevado grado de especialización sináptica como la observada en la placa mioneural, el ganglio autonómico o el SNC. Las características más relevantes del proceso de neurotransmisión en esta unión neuroefectora se ilustran en la figura 61-12. Esquemáticamente, este proceso puede subdividirse en cinco etapas, similares a las enumeradas para la neurotransmisión noradrenérgica.

1) **Biosíntesis de acetilcolina.** La acetilcolina es el único neurotransmisor de bajo peso molecular que no deriva o no tiene como precursor directo a un aminoácido. La biosíntesis de acetilcolina involucra una sola reacción enzimática, específica para las neuronas colinérgicas, que es catalizada por la colina-acetiltransferasa (CAT). Esta enzima promueve la transferencia del grupo acetilo de la acetilcoenzima A (acetil-CoA) a la colina de acuerdo con la siguiente reacción:

$$\text{Acetil-CoA} + \text{Colina} \overset{\text{CAT}}{\rightleftharpoons} \text{Acetilcolina} + \text{CoA}$$

Esta reacción es reversible, pero el equilibrio normalmente se encuentra desplazado hacia la derecha. La CAT es sintetizada en el cuerpo neuronal y transferida ulteriormente a las terminaciones nerviosas por el sistema de transporte axónico anterógrado lento. En las varicosidades presinápticas la mayor parte de la CAT, si no toda, se localiza en el axoplasma, por lo que este último sería el lugar donde se lleva a cabo la síntesis de acetilcolina. El neurotransmisor colinérgico es luego transportado y almacenado en las vesículas sinápticas.

El origen de los dos sustratos que intervienen en este proceso, la acetil-CoA y la colina, se reseña a continuación:

La acetil-CoA es sintetizada dentro de las mitocondrias a partir de la glucosa y del piruvato por acción del complejo enzimático de la piruvato-deshidrogenasa o de la tioacetato-cinasa.

Por otro lado, la colina proviene:

a) del plasma: la concentración plasmática es del orden de 10 a 30 µmol/l, valor que supera holgadamente el K_t del mecanismo de captación de colina de alta afinidad (K_t = 0,5 a 2,0 µmol/l) de las terminaciones nerviosas colinérgicas;

b) del metabolismo de ciertos fosfolípidos que contienen colina (fosfoglicéridos de colina), y

c) de la recaptación presináptica de la colina formada por hidrólisis enzimática de la acetilcolina liberada previamente.

Aparentemente, la unión neuroefectora presináptica depende menos de la colina originada por degradación de la acetilcolina que otras sinapsis colinérgicas, como la del ganglio autonómico.

La colina extracelular es captada por la membrana plasmática neuronal; en tal sentido, se reconocen dos sistemas de transporte cinéticamente bien diferenciados:

1) *Captación de colina de elevada afinidad.* Es un proceso saturable, dependiente de la presencia de Na^+ y Cl^- en el medio y muy sensible a la acción bloqueadora del hemicolinio 3. Este mecanismo de captación se localiza preferentemente en las terminaciones colinérgicas, no así en la membrana celular del pericarion neuronal. Normalmente, y de acuerdo con las concentraciones de colina usuales en el plasma, este mecanismo actuaría en condiciones de saturación.

2) *Captación de colina de baja afinidad.* Es un mecanismo de transporte de alta capacidad y pobre afinidad por la colina (K_t > 30 µmol/l). No depende de la concentración de Na^+ extracelular y es menos sensible a la acción del hemicolinio 3.

Actualmente, las pruebas reunidas indican que el modelo de equilibrio de regulación es el que mejor se adapta para explicar la modulación de la síntesis de acetilcolina. En dicho modelo se admite que la reacción catalizada por la CAT en el terminal nervioso se encuentra cercana al equilibrio y, de acuerdo con la ley de acción de las masas, la concentración de acetilcolina dependerá de las concentraciones de los otros dos sustratos.

Es interesante destacar que el incremento de la liberación inducida de acetilcolina trae aparejada una reducción en la concentración del mediador colinérgico en el compartimiento de síntesis (citoplasma) como consecuencia de su mayor transferencia al compartimiento de liberación (vesículas). Esto produce automáticamente un aumento de la velocidad de síntesis, hasta alcanzar un nuevo equilibrio de la reacción mediada por la CAT. La captación presináptica de colina es uno de los pasos limitantes de este mecanismo de regulación. Por último, cabe acotar que la captación de colina es voltaje-dependiente, es decir, la despolarización del terminal colinérgico incrementa la actividad de este sistema de transporte.

2) **Almacenamiento del neurotransmisor.** Al igual que lo que acontece en la varicosidad noradrenérgica, la terminación presináptica colinérgica posganglionar contiene una elevada densidad de vesículas sinápticas. Ultraestructuralmente, estas últimas se caracterizan por ser esféricas, de pequeño diámetro (30 a 60 nm) y electrotranslúcidas. Además de acetilcolina y ATP, el componente soluble intravesicular contiene Ca^{2+}, Mg^{2+} e H^+, en tanto que el interior de la vesícula es más ácido que el citoplasma circundante. Gran parte de estos cationes se encuentran neutralizados por un próteoglicano de tipo heparansulfato que es específico de la vesícula colinérgica. En la membrana vesicular se han identificado una ATPasa Ca^{2+}-Mg^{2+}-dependiente, una translocasa de ATP/ADP, una ATPasa translocadora de protones y un sistema transportador de acetilcolina sensible al vesamicol.

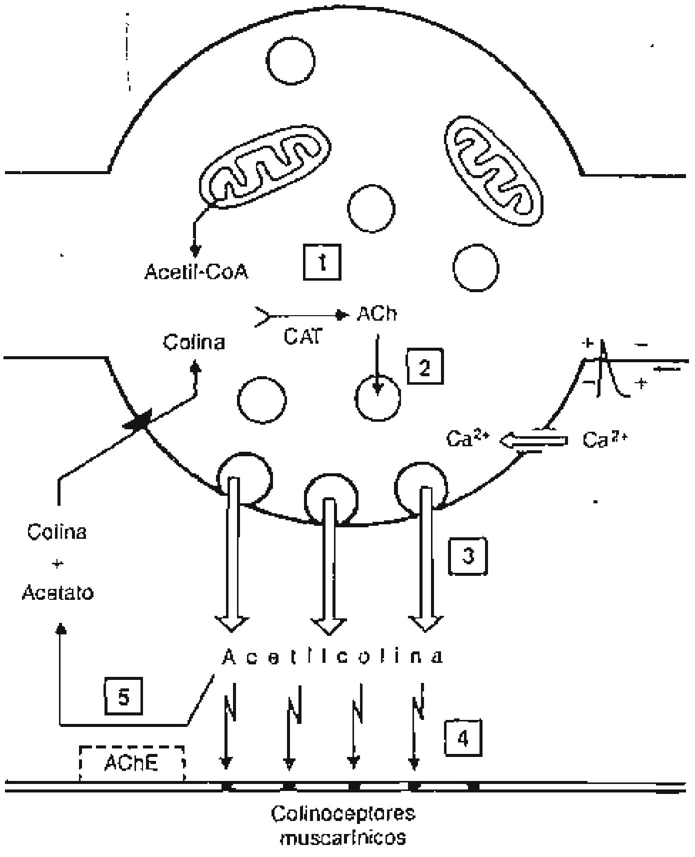


Fig. 61-12. Neurotransmisión colinérgica posganglionar. Se hallan diagramadas las diferentes etapas de la transmisión en la unión neuroefectora parasimpática: *1*, biosíntesis de acetilcolina; *2*, almacenamiento vesicular; *3*, liberación inducida del mediador; *4*, interacción específica con la célula efectora; *5*, inactivación del transmisor colinérgico.

3) **Liberación colinérgica posganglionar.** El fenómeno de liberación colinérgica posganglionar no escapa a los principios generales del proceso de acoplamiento estímulo-secreción observado en otras sinapsis químicas. Es un proceso exocitótico, cuántico y dependiente del ingreso transitorio de Ca^{2+} extracelular. A diferencia de la placa mioneural, en la que los principales canales de calcio voltaje-dependientes involucrados en el proceso de liberación de acetilcolina son los del subtipo P, en las terminaciones nerviosas parasimpáticas participarían los canales cálcicos de tipo N.

Recientemente se postuló que diversos tejidos no neurales (células epiteliales, mesoteliales, endoteliales, plaquetas y células inmunes) podrían contener y liberar acetilcolina. Esta acetilcolina no neuronal participaría en la regulación local de funciones elementales celulares tales como la división celular, la locomoción, el automatismo celular, la actividad ciliar, el contacto intercelular, la reabsorción, la secreción, etcétera.

Entre los posibles mecanismos de regulación de la liberación de acetilcolina posganglionar figuran:

a) *Modulación por variaciones en la frecuencia de descarga.* Es el control fisiológico más relevante de la concentración de acetilcolina en la biofase y, por ende, de la respuesta efectora.

b) *Regulación a través de receptores presinápticos.* Se ha postulado la existencia, en algunas uniones neuroefectoras, de receptores presinápticos moduladores de la liberación inducida de acetilcolina posganglionar. En mamíferos, por ejemplo, se ha descrito la presencia de autorreceptores muscarínicos en las terminaciones autonómicas parasimpáticas que inervan diferentes efectores (corazón, pulmón, vejiga, intestinos, iris, etc.). Su activación durante la descarga repetitiva neuronal inhibe la liberación de acetilcolina por estímulo nervioso y previene la sobreestimulación de las células efectoras. El subtipo de receptor muscarínico involucrado variaría con el tejido y con la especie.

Tabla 61-8. Efectos de la estimulación de receptores muscarínicos en distintos efectores

Efector	*Respuesta*	*Receptor*	*Relevancia fisiológica*
Ojo			
Esfínter del iris	Contracción (miosis)	M_1	+++
Músculo ciliar	Contracción (acomodación)	M_1	+++
Glándulas lagrimales	Estimulación de la secreción	M_3	+++
Corazón			
Nódulo sinoauricular	↓ Cronotropismo (bradicardia)	M_2	+++
Tejido auricular	↓ Contractilidad ↑ Velocidad de conducción	M_2	++
Nódulo AV	↓ Velocidad de conducción	M_2	+++
Músculo liso vascular			
Piel y mucosas	Vasodilatación	M	+
Músculo esquelético	Vasodilatación	M_2	++
Glándulas salivales	Vasodilatación	M	++
Coronarias	Vasoconstricción	M	+
Endotelio vascular	Liberación de NO	M_3	+++
Pulmón			
Músculo liso bronquial	Contracción	M_3	++
Secreción glandular	Estimulación	M_3	+++
Estómago e intestino			
Motilidad y tono	Incremento	M_3	+++
Secreción	Estimulación	M_3	+++
Vesícula y conductos biliares	Contracción	M	++
Glándulas sudoríparas			
Secreción	Estimulación	M_3	+++
Glándulas salivales			
Secreción (acuosa)	Estimulación	M_3	+++
Vejiga			
Detrusor	Contracción	M_3	+++
Trígono y esfínter interno	Relajación	M_3	++
Genitales masculinos	Erección	M_2	+++
Médula suprarrenal			
Secreción de catecolaminas	Estimulación	M_1	+

c) *Comodulación.* En ciertos efectores autonómicos que reciben inervación parasimpática se han reunido evidencias que denotan la coexistencia de otras sustancias neuroactivas (péptidos, ATP) en algunas terminaciones colinérgicas. Estas sustancias se coliberan juntamente con la acetilcolina y pueden participar como cotransmisores o comoduladores (presinápticos o postsinápticos) en el proceso de neurotransmisión. En glándulas salivales de mamíferos se ha identificado la coexistencia del péptido intestinal vasoactivo (VIP) en fibras colinérgicas posganglionares. Este neuropéptido actuaría intensificando la acción vasodilatadora glandular que acompaña a la respuesta secretora de saliva y, además, modulando el proceso de neurotransmisión parasimpática tanto a nivel presináptico como postsináptico.

d) *Modulación axoaxónica.* Se fundamenta en la acción de transmisores liberados de fibras nerviosas no colinérgicas adyacentes o vecinas a la varicosidad parasimpática posganglionar. Este tipo de interacción adquiere relevancia en aquellos efectores que poseen biinervación o poliinervación autonómica (corazón, intestino, pulmón, etc.). Se ha descrito la presencia de heterorreceptores presinápticos (α_2, prostanoides, purinérgicos, etc.) de carácter inhibitorio en las terminaciones posganglionares parasimpáticas, lo cual confirmaría este tipo de interacción.

e) *Regulación transináptica o en sentido retrógrado.* Se ha señalado que la liberación de sustancias por las células efectoras modularía potencialmente la actividad de la terminación colinérgica posganglionar.

4) **Interacción de la acetilcolina con los efectores autonómicos.** Las principales respuestas de los efectores autonómicos inervados por el sistema parasimpático se describen en la tabla 61-8. Tales respuestas se caracterizan por su lento comienzo y desarrollo. Son el resultado de la interacción de la acetilcolina con receptores colinérgicos muscarínicos ubicados en la membrana celular de la célula efectora. Los receptores muscarínicos en el organismo se localizan en:

a) los efectores autonómicos inervados por el sistema parasimpático (músculo liso, corazón, glándulas);

b) los ganglios autonómicos;

c) ciertos tejidos que carecen de inervación colinérgica posganglionar (por ejemplo, el endotelio vascular: la activación de los receptores muscarínicos endoteliales promueve la liberación de factor de relajación endotelial, responsable de la acción vasodilatadora de la acetilcolina; véase cap. 23);

d) algunas terminaciones nerviosas autonómicas (simpáticas y parasimpáticas); la estimulación de estos receptores presinápticos inhibe la liberación inducida del neurotransmisor correspondiente;

e) las células cromafines (su densidad e importancia varían con la especie), y

e) diversas poblaciones neuronales del SNC (corteza, núcleo caudado, putamen, etc.).

Las propiedades y características primordiales de los receptores muscarínicos, así como el posible mecanismo de acoplamiento receptor-efector, se describen en los párrafos que siguen.

Todos los receptores muscarínicos se agrupan dentro de la gran familia de receptores acoplados a proteínas G y poseen estructuralmente siete segmentos o cadenas hidrofóbicos que atraviesan la membrana celular. Se han determinado por clonación cinco subtipos de receptores muscarínicos (M_1 a M5) y caracterizado desde el punto de vista farmacológico solamente tres de ellos (M_1, M_2 y M_3).

Los receptores M_1 se ubican en los ganglios autonómicos pertenecientes al sistema parasimpático localizados en los órganos efectores. Estos receptores son activados selectivamente por el McN-A-343 y bloqueados por la pirenzepina.

Los receptores M_2 se encuentran fundamentalmente en el tejido cardíaco y en algunos músculos lisos y terminaciones presinápticas. Entre los antagonistas selectivos de estos receptores se cuentan la metoctramina, el AF-DX 116 y la galamina.

Los receptores M_3 y M_4 se ubican asociados a la musculatura lisa y a las glándulas salivales y lagrimales. A los M_3 también se los encuentra en las células endoteliales, donde favorecen la síntesis y liberación de NO (óxido nítrico). Los M_3 son antagonizados por el compuesto hexahidrosialodifenidol.

Las terminaciones posganglionares pueden presentar autorreceptores presinápticos M_2, M_3 o M_4 moduladores de la liberación de acetilcolina. El SNC posee todos los subtipos de receptores muscarínicos mencionados.

Los subtipos M_1, M_3 y M_5 se hallan acoplados a la proteína G_q/11. Su activación promueve la formación intracelular de IP_3 y DAG. Ello determina un aumento de la liberación del Ca^{2+} intracelular almacenado en el retículo endoplasmático que promueve la contracción del músculo liso y la secreción glandular. El DAG asociado al aumento de la concentración de Ca^{2+} libre intracelular participa activando a la PKC.

Los subtipos M_2 y M_4 se acoplan a las proteínas G_i y G_o y dan lugar a distintas respuestas, como la inhibición de la adenilato-ciclasa, la activación de canales de K^+ operados por receptores (por el complejo $\beta\gamma$ de la proteína G_i), así como la supresión de la actividad de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes en algunas células efectoras. Todos estos mecanismos sirven para explicar la acción cronotrópica e inotrópica del parasimpático en el miocardio.

La arquitectura molecular de estos receptores es similar a la de los adrenoceptores. Contienen siete dominios transmembrana conectados por tres puentes extracelulares y tres puentes citoplasmáticos intracelulares. Se detecta un grado elevado de homología a nivel de los dominios transmembrana y, por otra parte, es muy extensa y variable entre los subtipos de receptores la cadena del puente intracelular i_3.

Al igual que lo descrito para los adrenoceptores, el sitio de unión de la acetilcolina estaría ubicado en una cavidad o bolsillo formado por los dominios hidrofóbicos del receptor, donde interactuaría con ciertos residuos involucrados directamente en la interacción con el agonista. Estos receptores son pasibles de ser fosforilados por diferentes proteína-cinasas, tales como la PKA, la PKC y la β-ARK, y presentan el fenómeno de desensibilización.

5) **Inactivación de la acetilcolina.** Al igual que lo que ocurre en la placa mioneural esquelética, la acetilcolina liberada por las fibras parasimpáticas en la unión neuroefectora autonómica es inactivada por la acetilcolinesterasa. Esta enzima es una glicoproteína de elevado peso molecular que hidroliza al neurotransmisor colinérgico en colina y ácido acético. La colina es 1.000 a 100.000 veces menos potente que la acetilcolina. De las distintas formas moleculares de la acetilcolinesterasa, la forma globular tetramérica (conocida como G_4) es la que predominaría en el sistema nervioso autónomo. Es importante señalar que, a diferencia de lo que sucede en la sinapsis neuromuscular esquelética, la acetilcolina se degradaría mucho más lentamente en los efectores autonómicos periféricos. La difusión del mediador colinérgico también contribuiría al mecanismo de inactivación del mediador parasimpático. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa o anticolinesterásicos potencian y prolongan las respuestas evocadas por la estimulación nerviosa parasimpática. Los ésteres de colina circulantes son degradados por la butirilcolinesterasa o seudocolinesterasa, que se localiza fundamentalmente en el hígado y en el plasma.

Cotransmisión autonómica

Durante muchos años los únicos neurotransmisores reconocidos en el SNA fueron la acetilcolina y la noradrenalina. El control neuronal de los efectores autonómicos puede involucrar la participación de diferentes sustancias de bajo o alto peso molecular, que ejercen efectos excitatorios o inhibitorios, de duración variable, liberadas a diferentes frecuencias de estimulación, que reflejan la complejidad del proceso de neurotransmisión autonómica. Los compuestos neuroactivos que se coliberan con alguno de los dos mediadores clásicos participan potencialmente como cotransmisores o comoduladores en el proceso de neurotransmisión autonómica. Actualmente se acepta la existencia de numerosos posibles cotransmisores ampliamente distribuidos en las neuronas autonómicas de todas las clases anatómicas y funcionales. La contribución de cada uno de ellos puede variar sustancialmente de un sistema neuroefector a otro.

En las fibras nerviosas simpáticas posganglionares, el ATP y el neuropéptido Y (NPY) serían los cotransmisores que más frecuentemente se coliberan con la noradrenalina por un proceso exocitótico dependiente de Ca^{2+}(fig. 61-13). El ATP, al igual que el neurotransmisor noradrenérgico, se almacena en vesículas sinápticas y es liberado en forma cuántica. El ATP activa receptores postsinápticos ionotrópicos P_{2X} que producen entrada de Ca^{2+}, despolarización y contracción de la musculatura lisa (vasos, conducto deferente). Además, en la terminación presináptica interactúa con receptores metabotrópicos P_{2Y} que inhiben la liberación de transmisores. El ATP liberado es degradado por una ecto-ATPasa en productos como la adenosina, que actúa también inhibiendo la liberación presináptica a través de un receptor adenosínico metabotrópico A_1. El NPY es sintetizado en el soma neuronal a partir de una proteína precursora, almacenado en vesículas de centro denso de gran diámetro y transportado axónicamente a las varicosidades simpáticas. Luego de su liberación, el NPY puede activar receptores postsinápticos (Y_1), que movilizan Ca^{2+} intracelular, inhiben la formación de cAMP y dan lugar a la contracción del músculo liso vascular. También activa receptores Y_2 presinápticos, por medio de los cuales reduce la liberación por estímulo nervioso. El NPY es removido por difusión y por degradación enzimática.

A menudo las respuestas autonómicas desencadenadas

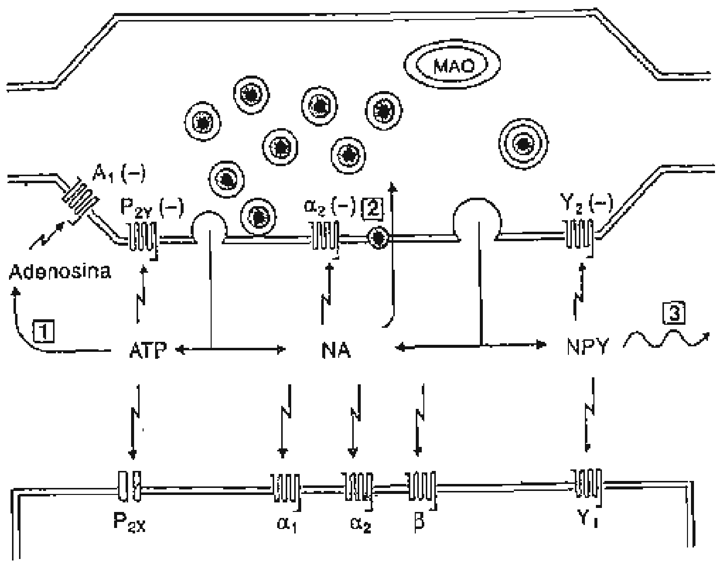


Fig. 61-13. Fenómeno de cotransmisión en la unión neuroefectora simpática periférica. Esquema tentativo de algunas interacciones presinápticas y postsinápticas que se originarían a partir de la coliberación de noradrenalina (*NA*), ATP y neuropéptido Y (*NPY*) de la varicosidad: *1*, degradación del ATP en adenosina por acción de una ecto-ATPasa; *2*, recaptación neuronal de noradrenalina; *3*, difusión del NPY (véase la explicación en el texto).

por la estimulación nerviosa consisten en varias fases con una secuencia temporal que las distingue, cada una de ellas mediada por un cotransmisor distinto. En el ejemplo mencionado, estos tres mediadores podrían tener un perfil temporal de acción diferente: el ATP actúa en milisegundos (genera el potencial de acción excitatorio rápido), la noradrenalina en segundos y el NPY en minutos, dependiendo del tipo y características del receptor involucrado así como de la velocidad de inactivación del transmisor en la biofase. Además, el NPY requiere una frecuencia de estimulación más elevada para ser liberado.

Otro hecho de importancia es que los cotransmisores generalmente interactúan con múltiples sitios presinápticos/postsinápticos, lo cual amplía el rango de acción en la unión neuroefectora autonómica.

En las fibras parasimpáticas posganglionares, distintos mediadores (variables según la especie y el tejido) coexistirían con la acetilcolina. Entre ellos figuran ciertos neuropéptidos (VIP, PACAP, etc.) y el óxido nítrico (NO). Tanto el NO como el VIP participarían en respuestas autonómicas como vasodilatación, relajación del músculo liso no vascular (bronquial, gastrointestinal, uretral), incremento de la secreción exocrina (salival, pancreática).

La neurotransmisión ganglionar es otro ejemplo del fenómeno de cotransmisión en el SNA (véase a continuación).

Conceptualmente, la cotransmisión representa un mecanismo fundamental empleado por las neuronas autonómicas para lograr un control preciso y eficiente de sus efectores, lo que les permite cubrir un amplio espectro de demandas fisiológicas.

Neurotransmisión ganglionar

Una de las características distintivas del SNA es la existencia de una estación sináptica ganglionar en la vía motora eferente. Anatómicamente, los grupos de ganglios autonómicos (simpáticos y parasimpáticos) están representados por: a) la cadena ganglionar paravertebral; b) los ganglios prevertebrales o colaterales, y c) los ganglios periféricos o terminales (intramurales y extramurales).

La población celular de estos ganglios es muy variable. Presentan, esencialmente, los siguientes tipos celulares:

a) *Células ganglionares principales.* Son elementos de 20 a 30 µm de diámetro constituidos fundamentalmente por el soma y el árbol dendrítico de la neurona autonómica posganglionar. Los ganglios parasimpáticos muestran mayor heterogeneidad celular y diferencias en las propiedades electrofisiológicas de sus neuronas ganglionares.

b) *Células pequeñas intensamente fluorescentes* (células SIF). Son células de menor diámetro circunscritas a la estructura ganglionar que poseen un elevado contenido endógeno de catecolaminas. Se las ha descrito en los ganglios simpáticos; su número, distribución y características son muy variables de acuerdo con el ganglio y la especie. Las células SIF se comportarían fisiológicamente como interneuronas moduladoras de la neurotransmisión ganglionar, como estructuras quimiorreceptoras o, eventualmente, como elementos neuroendocrinos.

c) *Células de la glía.* Corresponden a las clásicas células de Schwann y a estructuras celulares que rodean o encapsulan totalmente a las neuronas ganglionares.

d) *Células conectivas.* En general, los ganglios autonómicos poseen una importante y variable proporción de células pertenecientes al tejido conectivo.

El proceso de neurotransmisión ganglionar se fundamenta en la interacción funcional de las fibras preganglionares con las correspondientes neuronas posganglionares. La mayor parte de la información reunida acerca de este proceso se obtuvo, por razones metodológicas, de diversos ganglios simpáticos pertenecientes a diferentes especies. Los conocimientos adquiridos en estas últimas décadas han consolidado la idea de que los ganglios autonómicos deben ser considerados como "pequeños cerebros" capaces no sólo de procesar e integrar información heterogénea, sino también de organizar y desencadenar diferentes tipos de respuestas.

El fenómeno de neurotransmisión ganglionar involucra un mecanismo múltiple y complejo en el que participa más de un neurotransmisor resultante de la activación de diversos receptores postsinápticos. Como consecuencia de dicho fenómeno es posible registrar e identificar varios potenciales postsinápticos que poseen una polaridad, secuencia temporal, mecanismos iónicos y otras características que los distinguen. Tales potenciales pueden ser registrados tanto extracelularmente como intracelularmente.

La descarga de las fibras preganglionares promueve modificaciones ganglionares que se registran con electrodos extracelulares como pequeñas variaciones del potencial de superficie. Estas fluctuaciones consisten en una onda negativa inicial (onda N) seguida de otra positiva (onda P), a la que le sigue una onda negativa lenta o tardía (onda LN) que a veces se continúa con otra también negativa de aparición muy lenta o muy tardía (LLN). Los registros intracelulares permitieron demostrar que estos potenciales extracelulares se corresponden con potenciales postsinápticos que se desencadenan secuencialmente en las neuronas ganglionares principales, consecutivos a la estimulación de las fibras preganglionares. A estos potenciales postsinápticos se los ha denominado, de acuerdo con la modificación bioeléctrica y su secuencia temporal:

a) potencial postsináptico excitatorio rápido (corresponde a la onda N);

b) potencial postsináptico inhibitorio lento (corresponde a la onda P);

c) potencial postsináptico excitatorio lento (corresponde a la onda LN), y

d) potencial postsináptico excitatorio muy lento (corresponde a la onda LLN).

Es importante destacar que los potenciales postsinápticos lentos no se producen necesariamente en todos los ganglios o en todas las células ganglionares de un mismo ganglio.

De los cuatro potenciales postsinápticos ganglionares que pueden ser evocados por estimulación preganglionar, el potencial postsináptico excitatorio rápido es el de menor latencia (1,5 a 2 mseg) y representa el mecanismo bioeléctrico primordial del proceso de transmisión en los ganglios autonómicos. Se produce como resultado de la interacción de la acetilcolina con receptores nicotínicos neuronales, ubicados en la membrana plasmática de las células ganglionares. Esto determina un incremento breve y transitorio de la conductancia iónica postsináptica (al Na^+ y al K^+), que se traduce en la aparición de una leve despolarización local de baja latencia conocida como potencial postsináptico excitatorio rápido. En caso de que este potencial alcance el umbral de descarga, se genera un potencial de acción en la neurona ganglionar y se hace efectivo el proceso de neurotransmisión ganglionar. Este potencial es sensible al hexametonio y al trimetafán.

Consecutivamente a la aparición del potencial postsináptico excitatorio rápido es posible a veces detectar una hiperpolarización transitoria conocida como potencial postsináptico inhibitorio lento. Esta hiperpolarización posee un período de latencia de 25 a 100 mseg y su duración puede extenderse por varios segundos. Existen todavía controversias acerca del mecanismo que interviene en la génesis de este potencial lento, así como sobre su verdadero significado fisiológico. Los modelos más conocidos respecto de este potencial inhibitorio son los que postulan que es mediado por una vía monosináptica colinérgica muscarínica o por una vía bisináptica (trineuronal) que involucra la participación de una interneurona dopaminérgica.

El potencial postsináptico excitatorio lento es una respuesta despolarizante tardía (100 a 400 mseg de latencia) y cuya duración oscila entre 10 y 20 seg. Distintas evidencias indican que esta respuesta bioeléctrica ganglionar es mediada por la acetilcolina a través de la activación de receptores muscarínicos M_1 sensibles a la pirenzepina. En los últimos años se ha aclarado el mecanismo iónico responsable de la génesis de este potencial. Sería consecuencia de la inhibición selectiva de la denominada "corriente M" en la neurona ganglionar autonómica. La corriente M es la resultante de la activación de canales de K^+ voltaje-dependientes y tiempo-dependientes, diferentes de aquellos que participan en el mecanismo de repolarización de esta célula nerviosa. Fisiológicamente, esta corriente M de iones K^+ actúa amortiguando la velocidad de despolarización inducida en el espectro o franja de potencial que va desde el potencial de membrana hasta niveles cercanos al umbral de descarga neuronal (−60 mV a −25 mV). A consecuencia de la activación de dicha corriente, se produce una reducción de la excitabilidad y una limitación de la frecuencia de descarga neuronal. Es por ello que la activación del colinoceptor muscarínico postsináptico lento, al deprimir la corriente M, se acompaña de aumento de la excitabilidad y facilitación de la descarga neuronal.

En algunos ganglios autonómicos, la estimulación preganglionar desencadena un cuarto potencial postsináptico que se caracteriza por ser excitatorio y de muy prolongada latencia. A esta respuesta bioeléctrica se la conoce como potencial postsináptico excitatorio muy lento o tardío, cuya latencia es de 1 a 5 seg y su duración de varios minutos. Este potencial postsináptico es mediado por un transmisor "no colinérgico" que difiere según la especie. Entre los mediadores que intervendrían en este proceso figuran la LHRH o un análogo, la angiotensina, el NPY, encefalinas y la sustancia P. Además, tanto en los ganglios simpáticos como parasimpáticos se ha postulado la existencia de mecanismos de modulación mediados por diferentes transmisores (CGRP, serotonina, GABA, NO, etc.).

FACTORES NEUROTROFICOS Y NEURONA SIMPATICA

En la actualidad se reconoce la existencia de diversos factores tróficos difusibles y no difusibles que participarían activamente en el desarrollo, diferenciación y supervivencia de la neurona simpática y de subpoblaciones de neuronas derivadas de la cresta neural. Las neurotrofinas constituyen un grupo de sustancias tróficas compuesto por el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico de origen cerebral (BDNF), la neurotrofina 3 (NT3), la neurotrofina 4/5 (NT4) y la neurotrofina 6 (NT6). En general poseen acción selectiva sobre receptores tirosina-cinasa (trk). El NGF interactúa con el trkA, el BDNF con el trkB y la NT3 con el trkC. Todas las neurotrofinas comparten un sitio de interacción de baja afinidad conocido como receptor de baja afinidad p75. Como ocurre con otros receptores tirosina-cinasa, la unión del NGF al trkA produce la dimerización del receptor, la autofosforilación y la activación de una cascada de vías enzimáticas intracelulares como la de las Map-cinasas, etc. El NGF desempeña un papel crítico en ciertas etapas del desarrollo y mantenimiento de la neurona simpática posganglionar y de ciertas poblaciones de neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal. La administración de anticuerpos anti-NGF a animales recién nacidos produce atrofia completa de los ganglios simpáticos. Lo mismo ocurre en ratones mutantes incapaces de producir NGF. Por el contrario, la inyección de NGF estimula el crecimiento nervioso y la diferenciación de las neuronas simpáticas y aumenta además, en el último período de la vida fetal y en las primeras fases de la vida neonatal, el grado de supervivencia de estas células nerviosas. Una de las manifestaciones bioquímicas mejor caracterizadas respecto de la estimulación de la diferenciación de la neurona simpática es la inducción selectiva de la tirosina-hidroxilasa y de la dopamina-β-hidroxilasa.

El NGF se produce y libera en distintos efectores autonómicos que reciben inervación simpática (glándulas salivales, músculo liso, etc.) e interactúa en forma específica con dichas terminaciones nerviosas. A partir de esta interacción, el NGF se internaliza y, acoplado al transporte axónico retrógrado, es transferido al pericarion neuronal, donde ejerce la mayor parte de sus acciones biológicas modificando la expresión génica.

Estas neuronas requerirían además la presencia de otros factores tróficos como la NT3 y el GDNF (factor neurotrófico derivado de una línea celular glial), así como factores de la matriz extracelular como la laminina. Las neuronas simpáticas adultas son más resistentes a la muerte celular, pero aparentemente requieren de estos factores para su mantenimiento, regeneración o para la expresión de neurotransmisores.

Otro elemento de importancia involucrado en estos mecanismos está dado por la sensibilidad de la neurona simpática a los factores tróficos antes mencionados. En este sentido, la capacidad de expresión y regulación de los receptores de neurotrofinas (y otros factores tróficos) contribuiría al mantenimiento de la vitalidad y disminuiría la vulnerabilidad de estas células. El avance de estos conocimientos permitirá en el futuro una mejor comprensión de los mecanismos implicados en el desarrollo, la plasticidad y la regeneración de los elementos del SNA.

MODIFICACIONES DE LA SENSIBILIDAD DE LOS EFECTORES AUTONOMICOS

Los efectores autonómicos incrementan su sensibilidad al neurotransmisor adrenérgico (y en ciertos casos a otros agonistas no relacionados) como resultado de las modificaciones que puede sufrir la vía eferente simpática por diversas causas (farmacológicas, traumáticas, quirúrgicas, etc.). Este fenómeno de supersensibilidad del sistema simpático se puede subdividir, de acuerdo con el mecanismo de origen involucrado, en presináptico o postsináptico.

La supersensibilidad *presináptica* se produce por bloqueo o desaparición del mecanismo de captación neuronal de noradrenalina. Es un fenómeno de aparición rápida, reflejado por una potenciación y prolongación de la respuesta del efector a la administración de noradrenalina exógena, y se debe a la eliminación operativa de un sitio de pérdida de noradrenalina del espacio sináptico. Drogas como la cocaína o la desmetilimipramina producen este fenómeno.

La supersensibilidad *postsináptica* está relacionada con la supresión de la liberación tónica de noradrenalina que normalmente regula la densidad y distribución de los receptores postsinápticos. Es un fenómeno de aparición más lenta, y se pone en evidencia por la potenciación y prolongación de las respuestas no sólo a la noradrenalina exógena, sino también a otros agonistas no relacionados con el neurotransmisor adrenérgico. La descentralización (sección de las fibras preganglionares simpáticas) produce este fenómeno, el cual se debería a modificaciones de la densidad de receptores u otros mecanismos que incrementan la respuesta del efector.

La desnervación de un efector simpático (sección de fibras posganglionares) provoca en forma secuencial una supersensibilidad de origen presináptico (pérdida de la captación neuronal) y posteriormente otra de origen postsináptico. Inicialmente se produce degeneración de la porción distal de las terminaciones simpáticas posganglionares. Esto determina una masiva y transitoria liberación de noradrenalina que ocasiona la llamada "contracción por degeneración" del músculo liso o "secreción paralítica" de los tejidos glandulares. Luego de este período es posible observar un incremento de la sensibilidad a la noradrenalina exógena del efector desnervado debido a la desaparición de la captación neuronal consecutiva a la destrucción de las terminaciones noradrenérgicas posganglionares. Posteriormente se puede detectar un aumento más acentuado de la sensibilidad a la noradrenalina y a otros agonistas no emparentados con el mediador. Esta última es de origen postsináptico y sería resultado, entre otros mecanismos, del incremento de la densidad de receptores del efector.

CONTROL CENTRAL DE LA ACTIVIDAD VISCERAL

Al igual que en el sistema somático, los niveles de integración de la actividad autonómica en el SNC se encuentran distribuidos siguiendo un orden jerárquico que involucra a distintos centros nerviosos que se extienden desde la médula espinal hasta el hipotálamo. Este último participa en diferentes y complejos mecanismos fisiológicos como el de regulación de la temperatura corporal y aquellos implicados en el mantenimiento de la constancia fisicoquímica del medio interno. Ejemplo de ello son los procesos de control de la ingesta líquida y de alimentos, la regulación neuroendocrina de la actividad hipofisaria, la influencia sobre las funciones cardiovasculares y respiratorias, así como la participación en la génesis y control de diferentes pautas de conducta instintiva y emocional (conducta sexual, temor, cólera, etc.) en asociación con el sistema límbico.

El tallo cerebral desempeña una importante actividad integrativa de numerosos reflejos autonómicos vitales. En el bulbo raquídeo y la protuberancia, por ejemplo, aquellos que intervienen en la regulación de la respiración y de la presión arterial. Otros reflejos bulbares autonómicos incluyen el del estornudo, la tos, el vómito y la deglución. A nivel mesencefálico se encuentran las zonas integradoras de las respuestas pupilares a la luz y el reflejo de acomodación. Reflejos más simples como el vesicouretral se integran en la médula espinal a nivel segmentario.

Considerando que el comienzo de gran parte de la vía final común del SNA se encuentra ubicada en el asta intermediolateral de la médula espinal, área donde se localizan los cuerpos neuronales simpáticos preganglionares y parte de los pertenecientes al parasimpático, se ha postulado que estas células deben recibir múltiples aferencias de centros superiores. Mediante técnicas histoquímicas de detección de peroxidasa, trazador que se incorpora a los terminales nerviosos y se desplaza por transporte axónico retrógrado en el SNC, fue posible determinar el origen supraespinal de múltiples vías monosinápticas autonómicas que hacen sinapsis con las neuronas del asta intermediolateral de la médula. Estas se originan en áreas o núcleos localizados caudalmente en el bulbo raquídeo y se extienden rostralmente hasta el núcleo paraventricular hipotalámico.

Las principales proyecciones directas a las células preganglionares medulares se originan en el núcleo del tracto solitario, los núcleos del rafe, la formación reticular ventrolateral, el núcleo parabraquial, el núcleo *subcoeruleus*, el núcleo de Kölliker-Fuse, el hipotálamo lateral, posterior, dorsal y el núcleo paraventricular, la zona incierta y la sustancia gris central. Además se reconoce a la región perifornical del hipotálamo lateral como el área más relevante en el control fisiológico de las respuestas emocionales. Ella ejercería una acción directa sobre el asta intermediolateral medular y poseería interconexiones con los núcleos y áreas mencionados previamente. Cabe señalar que, asociados a estas vías directas, existirían múltiples circuitos multisinápticos involucrados en el complejo sistema de control central de la actividad visceral.

COORDINACION DE LA ACTIVIDAD AUTONOMICA: REFLEJOS AUTONOMICOS

Control autonómico vesical. La función de la vejiga y de la uretra es la de almacenar orina y evacuarla a intervalos apropiados. En principio, esto constituiría tan sólo una secuencia de mecanismos reflejos relativamente simple. Un análisis más profundo revela que representa un proceso sofisticado que requiere una sutil coordinación e integración de la actividad de las diferentes estructuras que componen el tracto urinario inferior. En los niños menores de 2 o 3 años el reflejo de micción depende exclusivamente del grado de estiramiento vesical. En los adultos este reflejo fundamentalmente espinal está bajo el control facilitatorio o inhibitorio de tipo voluntario.

La vejiga conforma el reservorio que recibe orina de los uréteres, pero en condiciones normales nunca permite su reflujo al tracto urinario superior. La resistencia o válvula de salida está representada por la musculatura lisa del cuello vesical y la porción proximal de la uretra (esfínter interno) y por el músculo liso y estriado del esfínter uretral distal o externo.

Durante el llenado vesical la vejiga va acomodando su capacidad al incremento progresivo de volumen mediante la relajación del músculo detrusor. Esto determina que no se produzcan variaciones importantes de la presión intravesical. Al mismo tiempo, la resistencia ejercida por los esfínteres se incrementa. Este proceso de llenado se produce lenta e inconscientemente. Cuando se alcanza la capacidad vesical, el llenado y la distensión se hacen conscientes y se genera la necesidad de la micción. Este proceso es un acto voluntario que se produce por un rápido aumento de la presión vesical y disminución de la resistencia de salida. La contracción vesical es sostenida de tal forma que se logra aun la expulsión de pequeños volúmenes de orina, que normalmente se acomodan en el interior de la vejiga. Por lo tanto, la micción debe acompañarse de la contracción del detrusor así como de la relajación de los esfínteres en forma coordinada. El proceso de llenado y vaciamiento vesical se encuentra bajo el control y la interrelación funcional de los sistemas simpático, parasimpático, sensorial y motor somático (fig. 61-14).

De acuerdo con su papel funcional, podemos subdividir al tracto urinario y su inervación en dos componentes:

a) la vejiga y la unión vesicoureteral, responsables del almacenamiento y expulsión de la orina, y

b) el cuello vesical y los esfínteres uretrales interno y externo, que controlan la salida de orina de la vejiga.

Inervación parasimpática. La inervación parasimpática del tracto urinario inferior es un requerimiento absoluto para que se produzca la micción. Los cuerpos de las neuronas preganglionares se encuentran en el núcleo intermediolateral de los segmentos 2°, 3° y 4° de la médula sacra. Estas neuronas reciben aferencias del centro protuberancial de la micción y aferencias sensoriales del tracto urinario inferior. Las fibras preganglionares emergentes forman el nervio pélvico y terminan en ganglios del plexo pélvico, en la superficie de la vejiga (ganglios vesicales) y en ganglios intramurales de la vejiga y la uretra. Las fibras posganglionares colinérgicas muscarínicas (y no colinérgicas purinérgicas) inervan el cuerpo vesical, en especial el detrusor.

Inervación simpática. Para que la micción se lleve a cabo no es esencial la inervación simpática intacta. La mayoría de las fibras preganglionares simpáticas se originan en el núcleo intermediolateral de la médula torácica baja y los primeros segmentos medulares lumbares (T10-L2) y se proyectan al ganglio mesentérico inferior; algunas fibras lo hacen por la cadena simpática paravertebral hasta alcanzar la zona lumbosacra, donde luego corren juntamente con las fibras parasimpáticas en el nervio pélvico. Las fibras simpáticas posganglionares inervan a los ganglios pélvicos, el cuerpo de la vejiga, el cuello vesical y el esfínter uretral interno.

Las funciones primordiales de la inervación simpática son:

1) Estimular la contracción del cuello vesical y del esfínter uretral interno para mantener la continencia urinaria durante la fase de llenado vesical. Este efecto es mediado por un mecanismo α_1-adrenérgico.

2) Relajar el cuerpo vesical para favorecer la distensión vesical durante el llenado. Esta acción se produce a través de la activación de adrenoceptores β_2.

3) Inhibir la neurotransmisión ganglionar parasimpática, actuando sobre las fibras preganglionares (inhibiendo la liberación de acetilcolina) y las células ganglionares (generando la fase de hiperpolarización lenta) de los ganglios

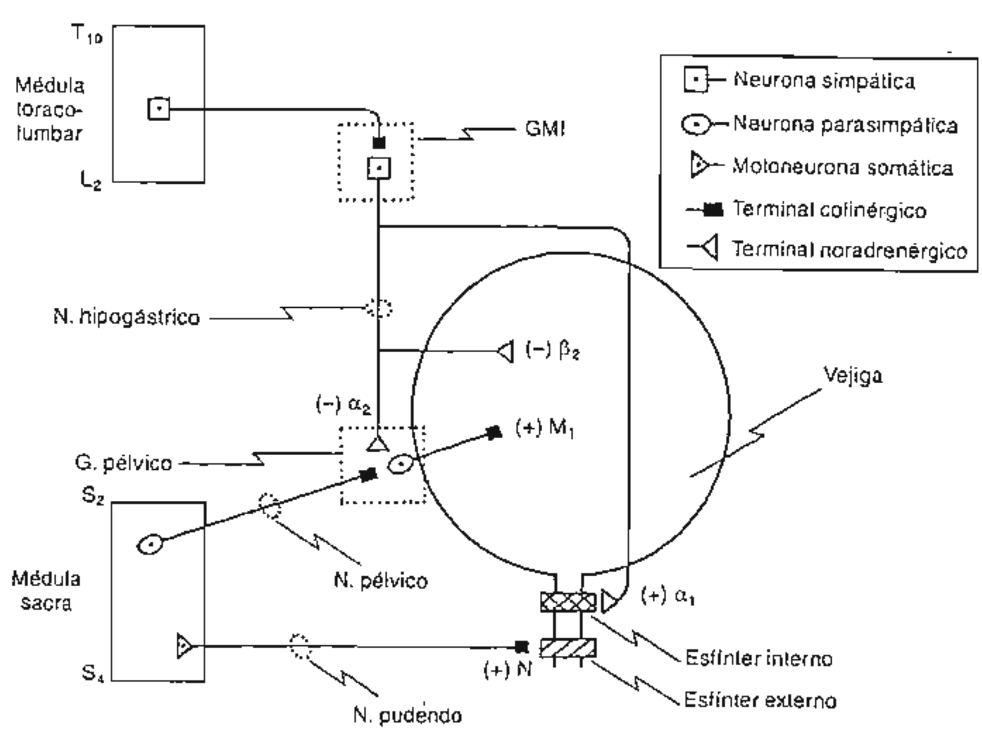


Fig. 61-14. Inervación motora autonómica y somática que en forma coordinada interviene en los mecanismos de continencia vesical y de la micción. *GMI*, ganglio mesentérico inferior; (+), estimulación; (−), inhibición.

Tabla 61-9. Actividad y efectos comparativos de las fibras nerviosas simpáticas, parasimpáticas, motoras somáticas y aferencias sensoriales que inervan el tejido vesicouretral durante el llenado y la micción

Fase	*Aferencias sensoriales*	*Eferencias*	*Integración central*
Llenado vesical	Baja actividad aferente (nervio pélvico)	1. Contracción del esfínter externo (fibras motoras somáticas) 2. Contracción del esfínter interno (fibras simpáticas) 3. Inhibición del detrusor (fibras simpáticas) 4. Inhibición ganglionar parasimpática (fibras simpáticas) 5. Inactividad parasimpática (fibras parasimpáticas)	Reflejos espinales
Micción	Elevada actividad aferente (nervio pélvico)	1. Relajación del esfínter externo 2. Relajación del esfínter interno 3. Contracción del detrusor 4. Inhibición simpática 5. Activación parasimpática	Reflejos bulbo-espinales

pélvicos. Esto es mediado por activación de adrenoceptores α_2 presinápticos y postsinápticos. Indirectamente, este efecto contribuye a la relajación vesical durante la fase de llenado.

Sistema motor somático. Está representado por motoneuronas del asta anterior de la médula espinal correspondientes a los segmentos sacros S2 a S4. Las fibras motoras se proyectan a través del nervio pudendo e inervan la musculatura estriada del piso pelviano y el esfínter uretral externo. Estas neuronas actúan manteniendo cerrado el esfínter externo de la uretra durante el llenado y lo hacen en forma coordinada con la musculatura lisa del esfínter interno.

Aferencias sensoriales. Para que los sistemas simpático, parasimpático y motor somático que inervan la vejiga y los esfínteres uretrales puedan controlar y coordinar los procesos de llenado y micción urinaria, deben recibir información sensorial aferente adecuada y precisa. La mayor parte de esta información se origina en mecanorreceptores vesicales y arriba al SNC a través de fibras sensoriales que se proyectan por los nervios pélvico e hipogástrico. Cabe señalar que algunas fibras aferentes pueden interactuar con los ganglios, donde ejercerían una acción neuromoduladora. Además, a nivel periférico este tipo de fibras sensoriales pueden liberar en ciertas condiciones ciertos neuropéptidos (taquicininas, CGRP, etc.) y ejercer así una función eferente.

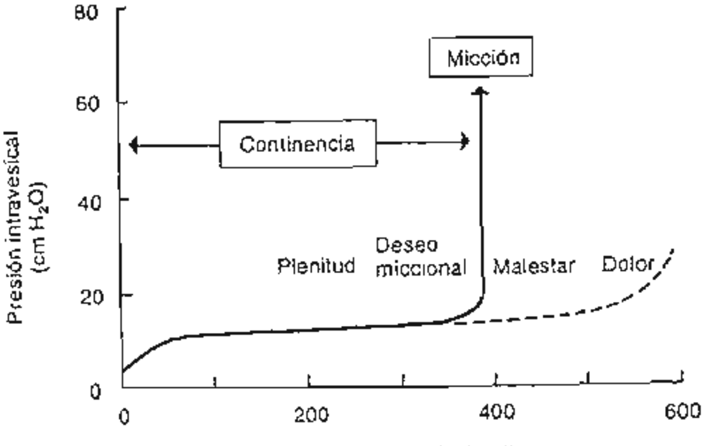


Fig. 61-15. Relación presión-volumen en la vejiga humana durante la fase de continencia y su brusca variación por el desencadenamiento del reflejo de micción. Se ilustra además la correlación entre el llenado vesical y las diferentes sensaciones que se originan a partir de sus modificaciones de volumen.

La mayoría de las fibras aferentes son $A\delta$ y amielínicas C, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en ganglios de las raíces dorsales espinales. El llenado vesical normalmente no se acompaña de sensaciones conscientes; sólo una vez alcanzado un volumen de 250-300 ml se percibe una sensación de plenitud intermitente. Esta se va haciendo más constante y es reemplazada luego por el deseo de orinar que induce el acto voluntario de la micción. En caso de no evacuarse la vejiga, el ulterior incremento de volumen y presión genera una sensación de malestar y finalmente dolor. Estas sensaciones se correlacionan con las modificaciones de la presión transmural vesical (fig. 61-15). Además, en la mucosa vesical se originan fibras aferentes C quimiosensibles, responsables de las sensaciones dolorosas asociadas con procesos irritativos o inflamatorios.

Los procesos de llenado y evacuación de la vejiga son controlados fundamentalmente por reflejos espinales que relacionan y coordinan la actividad de los diferentes tipos de inervación del tracto vesicourinario que se han descrito (tabla 61-9). A ello se suma el control supraespinal, ya que todos estos mecanismos están sujetos a facilitación e inhibición voluntaria.

Durante la fase de continencia (llenado), la actividad aferente sensorial que responde a los bajos niveles de distensión vesical activa el sistema simpático y somático motor. La acomodación de la vejiga a volúmenes crecientes de orina es primariamente un fenómeno pasivo dependiente de las características intrínsecas del músculo liso vesical y de la hipoactividad de la vía eferente parasimpática. Esto da lugar a la relajación del detrusor, la contracción del esfínter interno y la inhibición de la transmisión ganglionar pélvica parasimpática. En estas condiciones, la actividad parasimpática es pobre y el sistema somático motor mantiene contraído el esfínter uretral externo (tabla 61-9).

El período de continencia urinaria puede finalizar en una fase de vaciamiento involuntario (reflejo) o voluntario. El primero es demostrable en el ser humano en los primeros años de vida o en un animal anestesiado en que el volumen urinario excede el umbral de la micción. Cuando la vejiga alcanza determinado volumen o grado de distensión, el incremento de la presión vesical se acompaña de un marcado aumento de la actividad aferente sensorial. Esto activa a un grupo de neuronas supraespinales que ocasionan inhibición refleja de la descarga simpática y motora somática. Se produce entonces la relajación de los esfínteres uretrales y la desinhibición parasimpática que posibilita la contracción sostenida del detrusor y la evacuación de la vejiga. Reflejos secundarios desencadenados por el pasaje de la orina por la uretra facilitan el mantenimiento de la evacuación vesical.

Ciertos centros y poblaciones neuronales supraespinales están involucrados en el control parasimpático de la micción. En el tallo encefálico se localiza el denominado centro protuberancial de la micción, ubicado en la parte dorsal del tegmento protuberancial en la vecindad del complejo del *locus coeruleus*. Este centro actuaría como una llave interruptora que se activaría ante un nivel crítico de actividad aferente originada en los mecanorreceptores vesicales. Además, estaría modulado por aferencias inhibitorias y excitatorias provenientes de regiones rostrales (mesencéfalo, hipotálamo, corteza, etc.) y de otras zonas del tallo encefálico. Este centro envía fibras descendentes al núcleo parasimpático de la médula sacra (posiblemente a través del haz reticuloespinal lateral). Además, se ha postulado que proyectaría fibras inhibitorias al centro motor somático del asta anterior de la médula sacra y al asta intermediolateral de la médula toracolumbar (T10-L2).

BIBLIOGRAFIA

Akasu, T. and Nishimura, T.: Synaptic transmission and function in parasympathetic ganglia. Prog. Neurobiol. 45:459-522, 1995.

Barnes, P. J.: Beta-adrenergic receptors and their regulation. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 152:838-860, 1995.

Burnstock, G.: Noradrenaline and ATP: cotransmitters and neuromodulators. J. Physiol. Pharmacol. 46:365-384, 1995.

Bylund, D. B.: Pharmacological characteristics of alpha-2-adrenergic receptors subtypes. Ann. NY Acad. Sci. 763:1-7, 1995.

Bylund, D. B.; Eikenberg, D. C.; Hieble, P.; Langer, S. Z.; Lefkowitz, R. J.; Minneman, K. P.; Molinoff, P. B.; Ruffolo, R. R. and Trendelenburg, U.: International Union of Pharmacology Nomenclature of Adrenoceptors. Pharmacol. Rev. 46:121-136, 1994.

Cowen, T. and Gavazzi, I.: Plasticity in adult and ageing sympathetic neurons. Prog. Neurobiol. 54:249-288. 1998.

Donny Strosberg, A.: Structure and function of the β_3-adrenergic receptor. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37:421-450, 1997.

Eglen, R. M.; Hegde, S. S. and Watson, N.: Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol. Rev. 48:531-565, 1996.

Fuder, H. and Muscholl, E.: Heteroceptor-mediated modulation of noradrenaline and acetylcholine release from peripheral nerves. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 126:265-412, 1995.

Graham, R. M.; Perez, D. M.; Hwa, J. and Piascik, M. T.: α_1-Adrenergic receptor subtypes. Molecular structure, function, and signaling. Circ. Res. 78:737-749, 1996.

Hieble, J. P.; Bylund, D. B.; Clarke, D. E.; Eikenburg, D. C.; Langer, S. Z.; Lefkowitz, R. J.; Minneman, K. P. and Ruffolo, R. R.: International Union of Pharmacology. X: Recommendation for Nomenclature of α_1-Adrenoceptors. Pharmacol. Rev. 47:267-270, 1995.

Ibañez, C. E.: Emerging themes in structural biology of neurotrophic factors. TINS 21:438-444, 1998.

Lesch, K. P. and Bengel, D.: Neurotransmitter reuptake mechanisms. CNS Drugs 4:302-322, 1995.

Liggett, S.: Functional properties of human β_2-adrenergic receptor polymorphism. NIPS 10:265-273, 1995.

Lundberg, J.: Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine trisphosphate, aminoacids and nitric oxide. Pharmacol. Rev. 48:113-178, 1996.

McLachlan, E. M. (ed.): Autonomic Ganglia. Gordon and Breach and Hardwood Academic Publishers, 1995, p. 518.

Maggi, C. A. (ed.): Nervous Control of the Urogenital System. Gordon and Breach and Hardwood Academic Publishers, 1993, p. 588.

Minneman, K. P. and Esbenshade, T. A.: α_1-Adrenergic receptor subtypes. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 34:117-133, 1994.

Piascik, M.; Soltis, E.; Piascik, M. and Macmillan, L.: α-Adrenoceptors and vascular regulation: molecular, pharmacologic and clinical correlates. Pharmacol. Ther. 72:215-241, 1996.

Regunathan, S. and Reis, D. J.: Imidazoline receptors and their endogenous ligands. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 36:511-544, 1996.

Reis, D. J.; Bousquet, P. and Parini, A. (eds.): The imidazoline receptor: pharmacology, functions, ligands and relevance to biology and medicine. Ann. NY Acad. Sci. 763:707, 1995.

Robertson, D.; Biaggioni, I. (eds.): Disorders of the Autonomic Nervous System. Gordon and Breach and Hardwood Academic Publishers, 1995, p. 444.

Ruffolo, R. R. (ed.): Adrenoceptors: Structure, Function and Pharmacology. Hardwood Academic Publishers, 1995.

Ruffolo, R. R.; Nichols, A. J.; Stadel, J. M. and Hieble, J. P.: Pharmacologic and therapeutic applications of α_2-adrenoceptor subtypes. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:243-279, 1993.

Schomig, E.: Extraneuronal transport of noradrenaline. J. Autonom. Pharmacol. 14:9-10, 1994.

Smith, P. A.: The autonomic ganglia and the modulation of ganglionic transmission. In: Advances of Structural Biology. JAI Press Inc., 1993, vol. 2, pp. 245-316.

Smith, P. A.: Amphibian sympathetic ganglia: an owner and operator's manual. Prog. Neurobiol. 43:439-510, 1994.

Strader, C. D.; Fong, T. M. and Underwood, D.: Structure and function of G-protein-coupled receptor. Annu. Rev. Biochem. 63:101-132, 1994.

Summers, R. G. and McMartin, L. R.: Adrenoceptors and their messenger system. J. Neurochem. 60:10-23, 1993.

Summers, R. J.; Kompa, A. and Roberts, S. J.: β-Adrenoceptor subtypes and their desensitization mechanisms. J. Autonom. Pharmacol. 17:331-343, 1997.

Wang, F. B.; Holst, M. C. and Powley, T. L.: The ratio of pre- to postganglionic neurons and related tissues in the autonomic nervous system. Brain Res. Rev. 21:93-115, 1995.

Wess, J.: Mutational analysis of muscarine acethylcoline receptors: structural basis of ligand/receptor/G protein interactions. Life Sci. 53:1447-1463, 1993.

Wessler, I.: Acetylcholine release at the motor end plates of autonomic neuroeffector junctions: A comparison Pharmacol. Res. 33:81-94, 1996.

Wessler, I.; Kirkpatrick, C. and Racke, K.: Non-neural acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: Expression and function in humans. Pharmacol. Ther. 77:59-79, 1998.

Winkler, H.: The adrenal chromaffin granule: a model for large dense core vesicles of endocrine and nervous tissue. J. Anat. 183:237-252, 1993.

Yawo, H.; Chuhma, N. and Endo, K.: Modulation of presynaptic calcium channels by neurotransmitters. Biomed. Res. 15 (Suppl. 1):9-16, 1994.

62

Fisiología del sistema somatosensorial

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

ASPECTOS GENERALES DE LOS SISTEMAS SENSORIALES

Los sistemas sensoriales son los encargados de recoger información del medio que nos rodea y del interior del organismo a través de células especializadas, y de transmitir dicha información al sistema nervioso central para su procesamiento y análisis. La información del medio es utilizada para: a) las sensaciones y percepciones; b) la regulación de la función de los órganos internos; c) el mantenimiento de la vigilia, y d) el control de los movimientos. A su vez, la información que proviene del interior del organismo (vísceras, vasos sanguíneos, músculos y articulaciones) es aplicada en la regulación de la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la respiración, la producción de movimientos reflejos, etc., es decir, fundamentalmente está relacionada con el mantenimiento de los parámetros fisiológicos del organismo u homeostasis.

Los sistemas sensoriales tienen una estructura y principios básicos de organización similares a lo largo de toda la escala filogenética. Desde el punto de vista estructural, todos poseen receptores sensoriales, que son células especializadas encargadas de recoger la información, que luego es enviada al SNC. Estas células tienen campos receptivos, o sea, el área en que se encuentran los receptores y que al ser estimulada los activa. Desde el punto de vista organizativo, poseen una organización jerárquica o en serie, en paralelo y topográfica y ejercen un control de las aferencias periféricas.

Organización jerárquica o en serie. Los receptores sensoriales envían su información a las neuronas de primer orden; éstas la remiten a su vez a las de segundo orden, a partir de las cuales es transmitida a las de orden superior. Ello implica que en cada nivel de la vía sensorial se realiza un procesamiento creciente de la información que llega; así, las neuronas sensoriales primarias, que ocupan el nivel inferior desde el punto de vista jerárquico, son las encargadas de llevar la señal sensorial a las neuronas de segundo orden y determinan sus características sensoriales así como de las neuronas que siguen en la cadena sensorial. Por ejemplo, una neurona sensorial primaria o de primer orden que recibe estímulos nociceptivos los transmite a la neurona de segundo orden y ésta a otra de mayor jerarquía, de tal manera que todas esas neuronas responden a estímulos dolorosos y en cada nivel se realiza un procesamiento más complejo de esa información.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CL	Núcleo central lateral del tálamo
IL	Núcleos intralaminares del tálamo
PO	Grupo nuclear posterior del tálamo
SGPA	Sustancia gris periacueductal
SI	Area somatosensorial primaria
SII	Area somatosensorial secundaria
VP	Núcleo ventral posterior del tálamo
VPL	División lateral del núcleo ventral posterior
VPM	División medial del núcleo ventral posterior

Organización en paralelo. La información sensorial es conducida por diferentes vías paralelas que convergen a nivel de las neuronas de orden superior, generalmente corticales, para construir percepciones complejas. Por ejemplo, en el sistema somatosensorial, al combinarse tacto y propiocepción, que viajan por vías diferentes, es posible determinar la forma y tamaño de los objetos con las manos sin ayuda de la vista, lo que se denomina *estereognosia.* Dos de estas vías van por el cordón posterior-lemnisco medial. Una lleva información del tacto fino de la mano y los otros axones conducen información propioceptiva. Una tercera vía, que va por el cordón anterolateral, brinda información adicional del tacto grosero (sólo detecta el contacto del estímulo con la piel). Hay otros ejemplos de este procesamiento en paralelo, como la combinación de frío y presión par dar la percepción de humedad, o de forma y color para distinguir objetos en el campo visual. Este tipo de organización tiene importancia clínica porque permite que, frente al daño de una vía, las otras puedan suplir parcialmente el déficit.

Organización topográfica. Las vías sensoriales que se dirigen desde la periferia al sistema nervioso central están organizadas anatómicamente de tal manera que en todos los niveles se mantienen las relaciones espaciales periféricas de los receptores. A estos mapas neurales se los denomina *somatotopia* para la sensibilidad somática, *tonotopia* para la audición y *retinotopia* para la visión. Esta organización no se observa en los llamados sentidos químicos (gusto y olfato).

Control de las aferencias periféricas. Este control lo realizan centros del tallo cerebral y de la corteza por medio de vías descendentes que actúan sobre las neuronas de relevo (núcleos de relevo) en el asta posterior de la médula y en los núcleos del cordón posterior. Esta acción se cumple a través de interneuronas inhibitorias y recibe el nombre de *inhibición distal*, y contribuye a la percepción selectiva por la cual prestamos atención a un estímulo y no a otro.

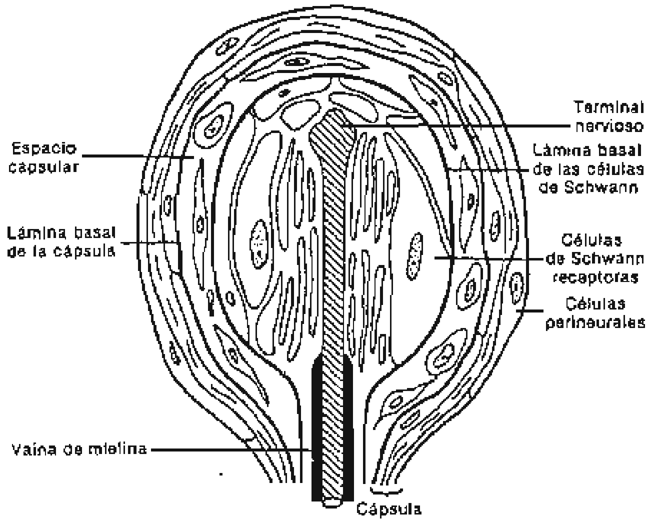

Espacio capsular
Lámina basal de la cápsula
Vaina de mielina
Terminal nervioso
Lámina basal de las células de Schwann
Células de Schwann receptoras
Células perineurales
Cápsula

Fig. 62-1. Esquema de un receptor cutáneo encapsulado, el cual está constituido por las células perineurales que forman la cápsula, el espacio perineural o capsular y el terminal nervioso que pierde su vaina de mielina y es rodeado por las células de Schwann modificadas. (Redibujada de Iggo, A. y col., 1982.)

El procesamiento sensorial se inicia en los receptores

El contacto inicial con el medio externo o interno en los sistemas sensoriales se hace a través de los receptores, que, como ya se indicó, son estructuras especializadas para transformar un tipo de energía física o química en energía electroquímica, proceso que se denomina *transducción.* Los receptores son proyecciones periféricas de las neuronas sensoriales primarias, neuronas receptoras o de primer orden, que en el caso del sistema somatosensorial se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal y en los ganglios de los nervios craneales. Estas neuronas sensoriales primarias o de primer orden se caracterizan por tener una sola prolongación o neurita, que se divide en una proyección periférica y otra central que se dirige al SNC, por lo cual se las conoce como seudomonopolares. La proyección central recibe el nombre de *aferente primario*. También se caracterizan porque la zona de generación de los potenciales de acción o gatillo (*trigger*) no se encuentra, como en las otras neuronas, en el segmento inicial, sino que está a nivel de la membrana que tiene canales iónicos voltaje-dependientes o membrana eléctricamente excitable, que corresponde al primer nódulo de Ranvier en los axones mielinizados o a la membrana con esas características más cercana al receptor en los amielínicos.

Los receptores pueden ser terminaciones libres de la proyección periférica de la neurona sensorial primaria o pueden hallarse encapsulados. En este último caso son estructuras no neurales, relativamente diferenciadas, que rodean a la terminación nerviosa y que actúan mecánicamente sobre dicho terminal (fig. 62-1). En el sistema visual, auditivo, gustativo y vestibular, la proyección periférica termina sobre una célula especializada mediante una sinapsis química o eléctrica. A estos receptores también se los conoce como *receptores de axón corto*, en contraposición a los otros a los que se denomina *de axón largo.*

Los receptores responden a un tipo particular de energía física llamada en 1826 por J. Müller *energía específica* y actualmente *estímulo adecuado*. Pero responden a un rango determinado de esa energía. Esto hace que actúen como filtros para suprimir los componentes lentos o constantes del estímulo y permitir que sólo activen a la neurona sensorial primaria ciertos cambios en la intensidad del estímulo. Este mecanismo se conoce con el nombre de *extracción distintiva* (*feature extraction*).

Todos los animales, incluido el hombre, poseen cinco tipos diferentes de receptores: *termorreceptores*, que responden a estímulos térmicos; *mecanorreceptores*, que lo hacen a estímulos mecánicos; *quimiorreceptores*, que responden a estímulos químicos; *fotorreceptores*, que responden a estímulos luminosos, y *nociceptores*, que responden a estímulos dolorosos. Sin embargo, otras especies poseen receptores adicionales, como los peces eléctricos, que tienen electrorreceptores capaces de sensar el campo eléctrico; las víboras, que poseen receptores para las radiaciones infrarrojas, o los pájaros, que poseen receptores para los campos magnéticos.

Transducción. Se lleva a cabo a nivel del receptor, donde la energía del estímulo (electromagnética, térmica, química o mecánica) es convertida en señales neurales electroquímicas. En el caso de los mecanorreceptores, al deformarse la membrana del terminal neural, se abren canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} que la despolarizan (fig. 62-2). Esta despolarización recibe el nombre de *potencial del receptor* o potencial generador. En los quimiorreceptores (fig. 62-2), una sustancia actúa sobre una molécula receptora de la membrana del receptor para abrir el canal y genera un potencial del receptor. En receptores como los de la visión, olfacción y algunos del gusto, intervienen segundos mensajeros en la génesis de dicho potencial. En los termorreceptores y en los nociceptores no se conocen a ciencia cierta los mecanismos de transducción.

El potencial del receptor se desplaza pasivamente hacia la zona gatillo del axón sensorial, generalmente el primer nódulo de Ranvier, donde da lugar a la generación de potenciales de acción al alcanzar el umbral (fig. 62-3). En los

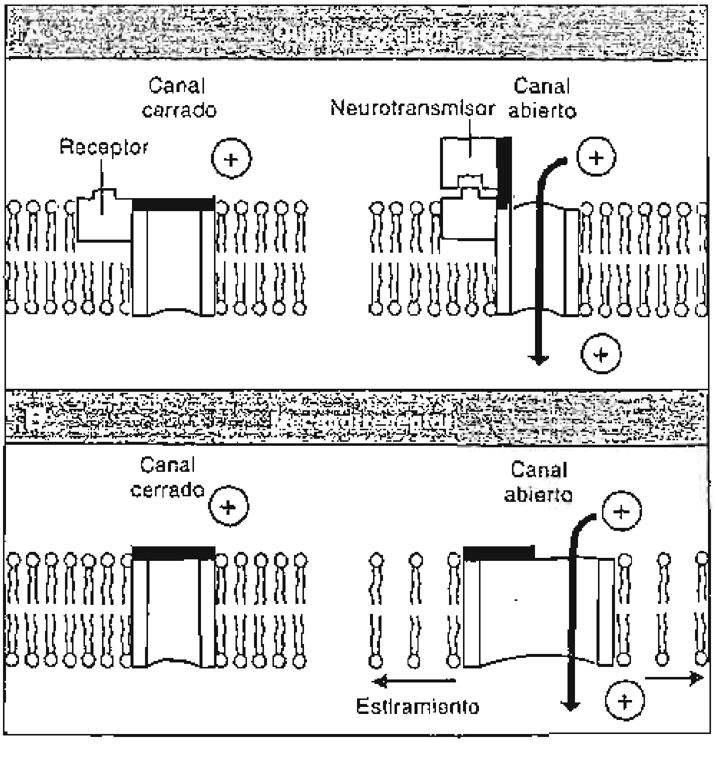


Fig. 62-2. Modelo conceptual de los mecanismos de transducción en dos tipos de receptores: quimiorreceptor (*A*) y mecanorreceptor (*B*).

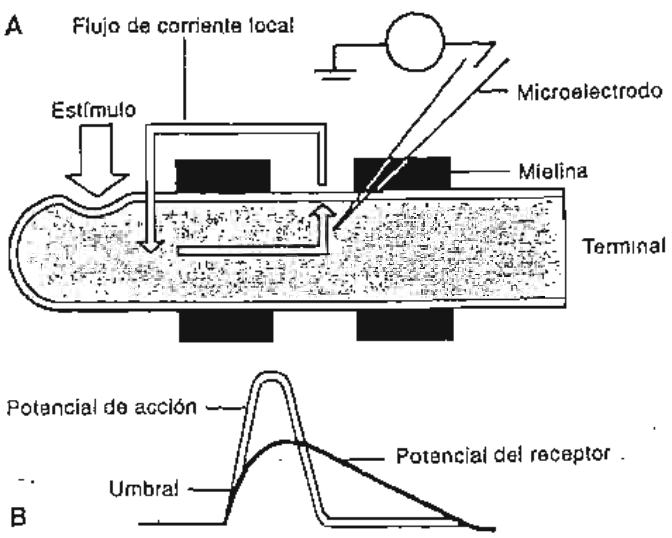


Fig. 62-3. Esquema de la activación de un mecanorreceptor (*A*) en el sitio indicado por la flecha gruesa. El potencial del receptor generado se desplaza como corriente local para llegar al primer nódulo de Ranvier y, si alcanza el umbral, generar el potencial de acción que se propaga (*B*).

receptores de axón corto el potencial del receptor puede ser una despolarización o una hiperpolarización, como se observa en ciertas circunstancias en las células ciliadas del aparato vestibular; en ambos casos el potencial del receptor se propaga pasivamente a lo largo de la membrana de la célula especializada hasta la zona presináptica, donde aumenta o disminuye la liberación del neurotransmisor. En el primer caso, genera más potenciales de acción en la proyección periférica de la neurona sensorial primaria, y en el segundo, menos.

A nivel del *receptor* se codifican la intensidad y la duración del estímulo. La *intensidad*, mediante la amplitud del potencial del receptor que es proporcional a ella (fig. 62-4) y a la superficie estimulada (fig. 62-5). Esta amplitud varía entre 0,1 y 10 mV. La *duración* del estímulo se codifica por la duración del potencial del receptor (5 a 100 mseg), que depende del tipo de receptor. En los de adaptación rápida el potencial del receptor es de corta duración y señala cuándo se aplica el estímulo y en algunos casos cuándo se retira. Por el contrario, en los de adaptación lenta el potencial se prolonga mientras esté aplicado el estímulo (fig. 62-6).

Los parámetros anteriores vuelven a codificarse a nivel de la *zona gatillo* o *de disparo* a través de la generación de potenciales de acción, lo que se conoce como *codificación neural*. Aquí se debe definir el llamado *umbral fisiológico del receptor*, que es la mínima intensidad del estímulo que genera potenciales de acción en la neurona sensorial primaria, lo cual indica que la amplitud del potencial del receptor fue suficiente para alcanzar el umbral de disparo. Esto permite la transmisión de la información al SNC.

La *intensidad* se codifica por la frecuencia de descargas (número de potenciales de acción en la unidad de tiempo, el segundo). En la mayoría de los receptores hay una relación exponencial entre la intensidad del estímulo y la frecuencia de descargas, según la ley de Stevens (fig. 62-7). Esta relación es lineal en los receptores de temperatura y en los de estiramiento, ya que el exponente es igual a 1, mientras que en la mayoría de los otros receptores es mayor que 1 (fig. 62-7). La *duración* es codificada por la cantidad total de potenciales de acción producidos. Esto depende del tipo de receptor. Como ya se señaló, los de adaptación rápida, que generan una despolarización breve, producen unos pocos potenciales de acción al aplicar y retirar el estímulo, en tanto que los de adaptación lenta producen una descarga neuronal sostenida mientras se mantiene aplicado el estímulo (fig. 62-8).

Adaptación. Podemos definir a la *adaptación* como la disminución de la amplitud del potencial del receptor, y por lo tanto de la generación de potenciales de acción, en res-

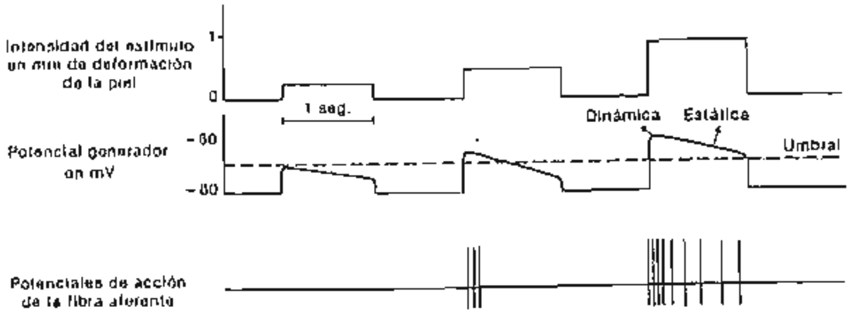


Fig. 62-4. Esquema de la relación entre la intensidad del estímulo, el potencial generador y la descarga de la fibra aferente en un mecanorreceptor de adaptación lenta. Obsérvense las fases dinámica y estática del potencial generador.

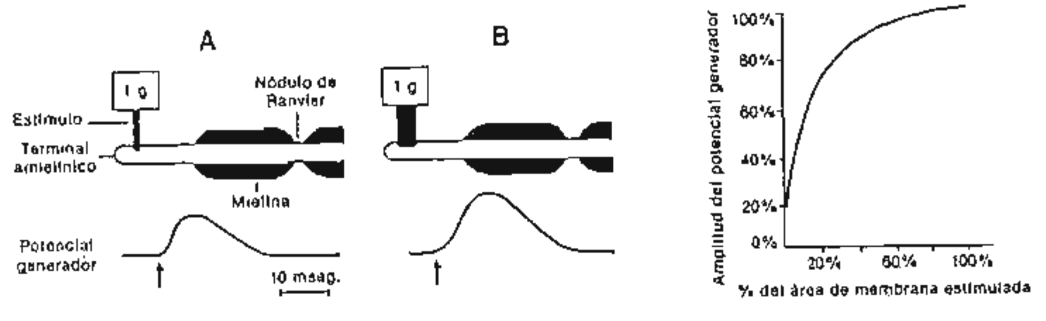


Fig. 62-5. Relación entre el área deformada y la amplitud del potencial generador en el terminal amielínico de un corpúsculo de Pacini descapsulado. A mayor superficie estimulada, con una misma intensidad, en este caso 1 g, mayor es el potencial generador, como se ve en *B* comparado con *A*. Las flechas indican cuándo se aplicó el estímulo. El gráfico de la derecha muestra en forma general esta relación. (Modificada de Loewenstein, W. R., 1961.)

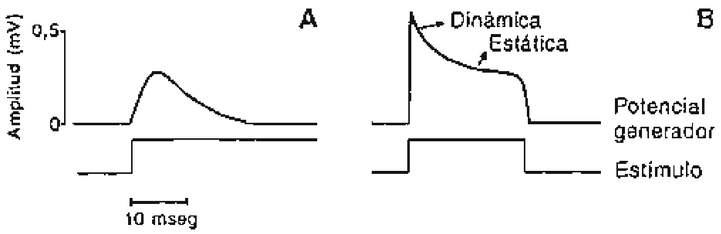


Fig. 62-6. Representación esquemática de un potencial generador de un mecanorreceptor de adaptación rápida (corpúsculo de Pacini) en *A*, que a pesar de la persistencia del estímulo (*línea inferior*) vuelve a la basal. En *B*, de un receptor de adaptación lenta (huso neuromuscular aislado de sapo). En este último se pueden distinguir claramente una fase dinámica y otra estática.

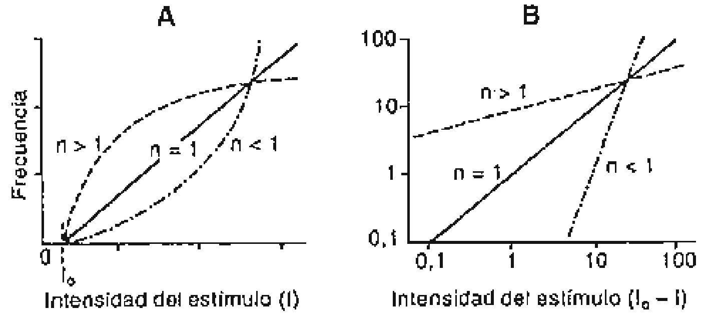


Fig. 62-7. *A* y *B*. Relación entre la intensidad del estímulo y la frecuencia de descarga del axón sensorial. En el gráfico *B* las escalas son logarítmicas y la intensidad del estímulo es representada por la diferencia entre el umbral (I_0) y la intensidad aplicada (I). Cuando el exponente n de la función exponencial de la ley de Stevens es igual a 1, la relación es lineal. Cuando es mayor de 1, el axón se activa más con intensidades menores, al revés de lo que ocurre con un exponente menor de 1.

puesta a un estímulo constante. Esta disminución puede ser rápida o lenta. En el primer caso se habla de *receptores de adaptación rápida* o *fásicos*, como los corpúsculos de Pacini y de Meissner o el de los folículos pilosos; estos receptores presentan la particularidad de responder cuando se aplica el estímulo y cuando se lo retira (fig. 62-8). En el segundo caso se los llama *receptores de adaptación lenta* o *tónicos*, que son la mayoría y que responden durante toda la aplicación del estímulo (fig. 62-8). *La adaptación depende de dos factores:* a) de las células no neurales accesorias que rodean al terminal receptivo de la neurona sensorial primaria y constituyen la cápsula, y b) de las propiedades bioeléctricas de la membrana de la neurona sensorial primaria. El primero es un factor *puramente mecánico*, como se observa en el corpúsculo de Pacini, que al suprimirse su cápsula genera un potencial de receptor como si fuera de adaptación lenta (fig. 62-9). El segundo factor obedece a ciertas características de los *mecanismos de transducción* a nivel de la membrana del receptor o de la zona de disparo. En el primer caso, puede mencionarse la presencia de canales de Na^+ y Ca^{2+} de inactivación rápida o la activación de canales lentos de K^+ calciodependientes. A nivel de la zona de disparo, la presencia de canales de Na^+ de inactivación lenta que reducen la capacidad regenerativa de la membrana y por lo tanto la producción de potenciales de acción. Posiblemente también intervengan mecanismos de inactivación de canales de Ca^{2+} así como la activación de canales de K^+ calciodependientes antes mencionados. En algunos animales inferiores se agrega la presencia de bombas iónicas electrogénicas (fig. 62-10).

Codificación de la información sensorial en los sistemas sensoriales

Los sistemas sensoriales codifican cuatro características del estímulo: cualidad o modalidad, intensidad, duración y localización.

Modalidad o cualidad. Está determinada por la existencia de sensaciones similares mediadas por un órgano sensorial particular (denominamos *sensación* a la secuencia de eventos por la cual se detecta un estímulo y se reconoce su aparición). *Las modalidades incluyen los cinco sentidos clásicos:* visión, audición, gusto, olfato y tacto. Este último fue acuñado para indicar las sensaciones del cuerpo que no estaban involucradas en las otras cuatro modalidades, y de ahí el nombre genérico que se le dio de sensaciones somáticas, y al sistema, somatosensorial. *Cada modalidad tiene submodalidades* o sentidos elementales que al combinarse dan lugar a experiencias sensoriales complejas.

En el sistema somatosensorial las submodalidades son *tacto, dolor, temperatura y propiocepción.* En la modalidad visión tenemos, entre otras, las submodalidades de color, movimiento y forma. En el gusto, las de dulce, salado, amargo y ácido. En la audición, los diferentes tonos.

J. Müller, en el siglo pasado y sobre la base de su ley de la energía específica, postuló que *las modalidades son determinadas por la neurona sensorial primaria* cuyo receptor responde a un tipo específico de estímulo. Esto define la modalidad de toda la cadena neuronal con la cual se co-

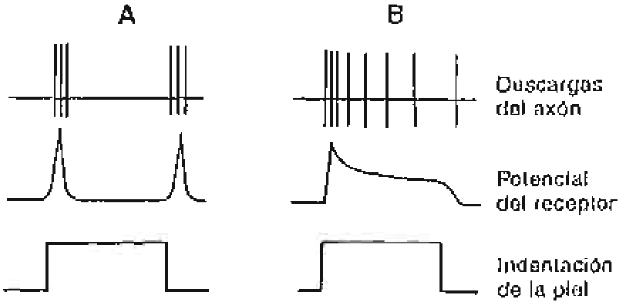


Fig. 62-8. Respuesta de dos receptores a un estímulo sostenido (indentación de la piel). *A*. Receptor de adaptación rápida: su potencial generador decae rápidamente y produce una breve actividad en el axón sensorial; cuando se retira el estímulo se activa nuevamente. *B*. Receptor de adaptación lenta; su potencial receptor decae lentamente mientras se mantiene aplicado el estímulo; el axón se mantiene activo durante la estimulación.

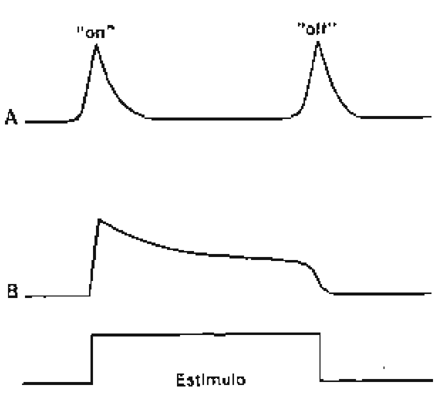


Fig. 62-9. Respuestas "on-off" en un corpúsculo de Pacini intacto (*A*) y en uno sin cápsula (*B*). En este último desaparece la respuesta "off" y el potencial generador se comporta como si fuera de un mecanorreceptor de adaptación lenta.

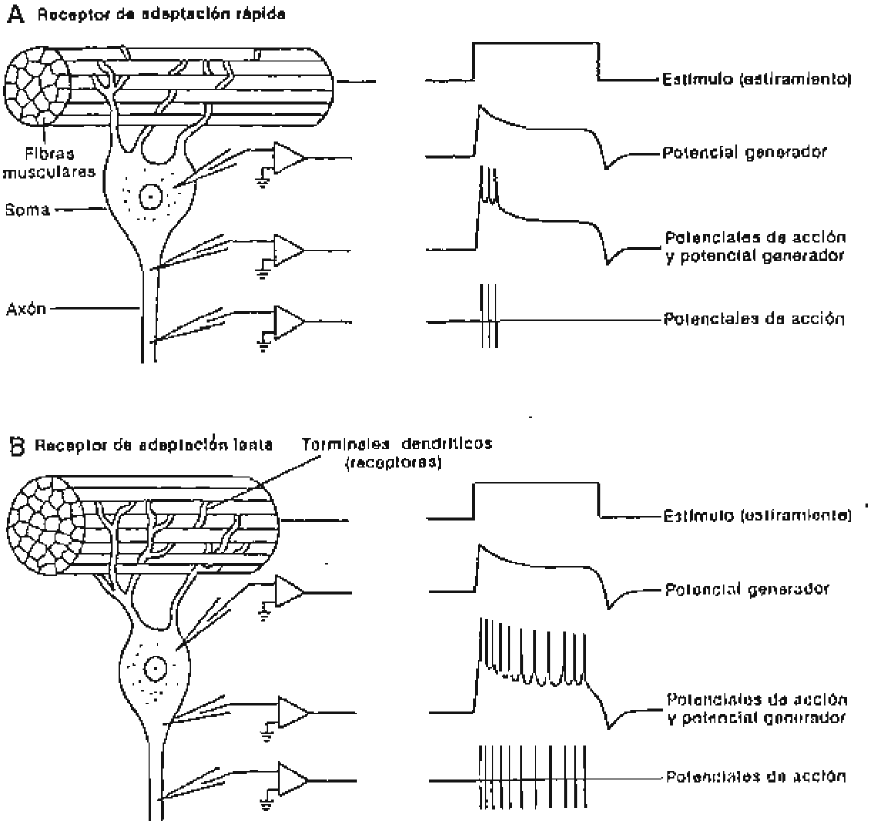

A Receptor de adaptación rápida
Fibras musculares
Soma
Axón
Estímulo (estiramiento)
Potencial generador
Potenciales de acción y potencial generador
Potenciales de acción
B Receptor de adaptación lenta
Terminales dendríticos (receptores)
Estímulo (estiramiento)
Potencial generador
Potenciales de acción y potencial generador
Potenciales de acción

Fig. 62-10. Fenómeno de acomodación en un receptor de estiramiento (mecanorreceptor) de adaptación rápida del cangrejo. Se puede observar que el potencial generador es similar en los receptores de adaptación rápida (*A*) y en los lentos (*B*). Sin embargo, estos últimos originan potenciales de acción mientras dura el estiramiento; en cambio, los primeros (*A*) solamente por un breve período.

necta. Por ejemplo, la modalidad visión, cuyos receptores son activados por la luz, pero en ciertas circunstancias también por estímulos mecánicos (golpe sobre el ojo) o eléctricos (aplicados en el nervio óptico), que producen únicamente percepciones visuales distorsionadas (destellos de luces). Así, la proyección central de la neurona sensorial primaria funcionaría como una *línea privada para una modalidad determinada* (*código de líneas privadas*) estableciendo las características de las siguientes neuronas de la vía sensorial. Cada tipo de receptor tiene diferentes conexiones a nivel central.

Intensidad. Es codificada mediante dos elementos, el de frecuencia y el de población. El *código de frecuencia*, como ya se indicó, significa que la frecuencia con que se generan los potenciales de acción en la zona de disparo de la neurona receptora es función de la intensidad del estímulo. A mayor intensidad, mayor frecuencia. Sin embargo, esta relación no siempre es lineal; en la mayoría de los casos es exponencial, de acuerdo con la ley de Stevens. No obstante, esto no es suficiente para codificar la intensidad del estímulo, dado que la frecuencia de respuesta de una neurona receptora está limitada por la amplitud del potencial generador, que depende del número de canales iónicos de la zona receptora, y por el período refractario de la zona de disparo de la neurona sensorial. Esto hace que la neurona sensorial primaria alcance su máxima activación con una determinada intensidad y por lo tanto no pueda responder a estímulos más intensos. En este caso se utiliza el llamado *código de población*. Este consiste en la activación de mayor número de receptores cuanto más intenso es el estímulo (fig. 62-11).

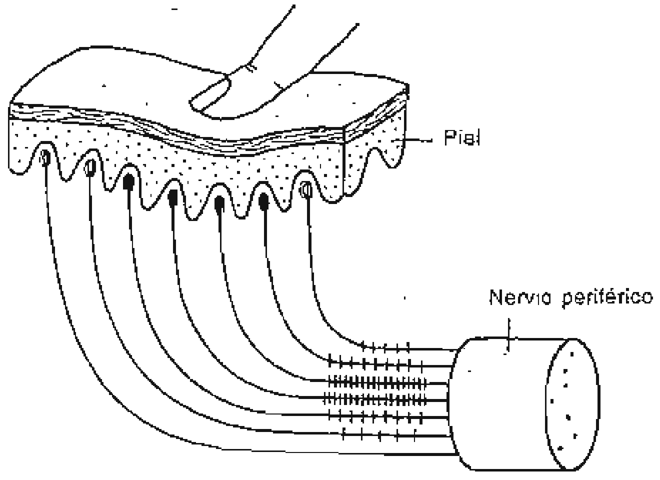

Piel
Nervio periférico

Fig. 62-11. Ejemplo de la codificación de la intensidad por los códigos de frecuencia y de población. El estímulo táctil activa diferentes mecanorreceptores con distinta intensidad, de acuerdo con su proximidad al sitio estimulado. Así, los que están directamente por debajo de la zona deformada de la piel (marcados en *negro*) descargan a mayor frecuencia que los vecinos que son menos activados.

Duración. Se codifica de acuerdo con el tipo de receptor. En los receptores de adaptación lenta, por las descargas decrecientes de la neurona primaria (fig. 62-8), y en los de adaptación rápida, por las descargas iniciales al aplicar el estímulo y las finales al retirarlo.

Localización. Está dada por la organización anatómica de las vías sensoriales que preserva la distribución espacial periférica de los receptores (*topognosia*). La sensibilidad discriminativa de la localización depende del tamaño de los campos receptivos periféricos y de otros factores, como se estudiará más adelante.

La percepción está relacionada con las características del estímulo y con factores externos y psicológicos del individuo

La *percepción* es la interpretación y apreciación de una sensación, es una respuesta subjetiva. La diferencia entre sensación y percepción se puede ejemplificar mediante la figura 62-12, para la cual la aferencia sensorial (imagen) es

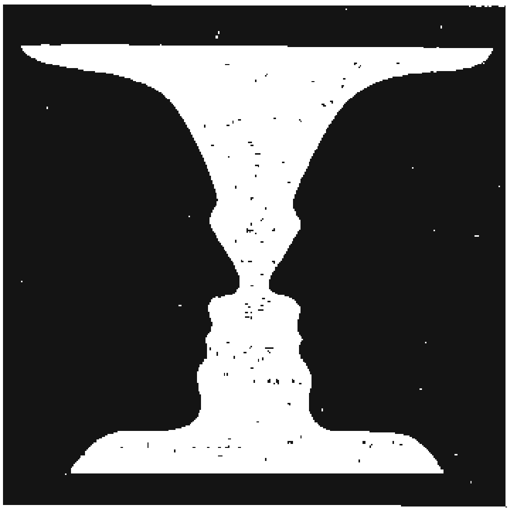


Fig. 62-12. Ejemplo de una figura que puede producir diferentes percepciones, aunque el estímulo y la sensación son constantes. Se pueden percibir dos figuras sobre fondo blanco (caras) o una figura sobre fondo negro (copa).

la misma, y por lo tanto la sensación, pero la percepción depende de la interpretación y apreciación de esa imagen: un vaso o dos caras enfrentadas. Es una construcción mental que realiza el SNC a partir del procesamiento de las cuatro características del estímulo y sobre la cual influyen factores externos, experiencias previas y la estructura psicológica del que percibe. Sin embargo, la percepción no es una copia fiel del estímulo. Así, las ondas electromagnéticas son percibidas como luz; las de presión, como sonidos; las sustancias químicas en solución, como sabores, y las sustancias en suspensión en el aire, como olores.

Como señalamos, para elaborar las percepciones el sistema nervioso utiliza los cuatro atributos del estímulo: modalidad, intensidad, duración y localización.

Modalidad. Ya fue analizada.

Intensidad. Podemos definirla, desde el punto de vista perceptivo, como la cantidad de una sensación o percepción. Implica la existencia de un *umbral sensorial* o *de percepción*, que por convención es la mínima intensidad que puede ser percibida o detectada el 50% de las veces o, lo que es lo mismo, como el mínimo estímulo que da un 50% de respuestas. Este umbral depende, como es lógico, de la *intensidad del estímulo*, que debe ser suficientemente intenso para alcanzar el *umbral fisiológico* y activar a los receptores sensoriales. Pero también intervienen factores externos, como el ambiente en el cual se realiza la percepción. Por ejemplo, en un lugar muy ruidoso es difícil percibir las palabras de un interlocutor o escuchar la radio, porque el umbral de detección o de percepción está elevado. También inciden el aprendizaje previo (memoria) y factores afectivoemocionales. Así, una madre primeriza se despierta al mínimo movimiento de su hijo recién nacido, debido a que su umbral sensorial está disminuido. Lo mismo se puede decir de un deportista que puede sufrir golpes o lesiones sin sentir dolor (percibirlo), dado que su umbral sensorial nociceptivo está aumentado. De lo anterior se desprende que *el umbral de percepción no es fijo*, a pesar de que *sí lo es el umbral fisiológico* de los receptores, ya que en el procesamiento de la información intervienen otros factores. Ciertas drogas modifican el umbral de percepción, como la morfina, que lo eleva para el dolor.

Discriminación de la intensidad de la percepción. La capacidad de discriminar la intensidad de los estímulos o sensibilidad del sistema sensorial depende de la diferencia de intensidad entre los estímulos. Así, podemos distinguir un peso de 2 kg de otro de 5 kg, pero no podemos hacerlo entre un peso de 30 kg y otro de 33 kg a pesar de que la diferencia es similar a la del primer ejemplo. Esta relación entre intensidad del estímulo y capacidad de discriminación es expresada por la llamada *ley de Weber:*

$$\Delta E = K \times E$$

donde ΔE es la mínima intensidad que podemos determinar entre un estímulo de comparación o referencia E y un segundo estímulo, y K es una constante. Esto indica que la diferencia de magnitud entre dos estímulos debe aumentar en proporción a la intensidad del estímulo de referencia para que pueda ser percibida. Esto explica por qué no podemos establecer una diferencia de 3 kg cuando el peso patrón es de 33 kg, pero sí cuando es de 5 kg.

G. T. Fechner reformuló la ley de Weber para relacionar la intensidad de un estímulo y la magnitud de la percepción. Se la conoce como *ley de Weber-Fechner:*

$$I = K \log E/E_0$$

donde I es la intensidad percibida del estímulo E, E_0 es el estímulo umbral y K una constante. Es decir que, de acuerdo con esta ley, la intensidad que percibimos de un estímulo es directamente proporcional al logaritmo de su magnitud.

Posteriormente, S. S. Stevens estableció que la intensidad del estímulo y la magnitud de la sensación se expresaban mejor por una relación exponencial, lo que se dio en llamar *ley de Stevens:*

$$I = K (E - E_0)^n$$

donde I es la intensidad percibida, E la intensidad del estímulo, E_0 la intensidad del estímulo umbral y n un exponente que depende de la modalidad estudiada, que en general es mayor que 1. O sea que la percepción de la intensidad es proporcional a la potencia de la intensidad del estímulo supraumbral. Esta ley, como se explicó anteriormente, también se cumple en la relación entre la frecuencia de descargas de una fibra aferente primaria y la intensidad del estímulo (fig. 62-13).

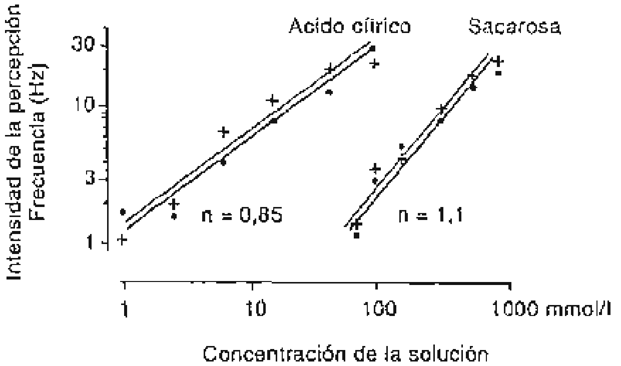


Fig. 62-13. Relación exponencial entre la intensidad del estímulo gustativo (*abscisas*) y la intensidad de la percepción (*ordenadas, cruces*) y la frecuencia de los potenciales de acción de los axones de la cuerda del tímpano (*ordenadas, puntos negros*) en el hombre. Las escalas son logarítmicas. La inclinación de las líneas corresponde al exponente *n* (0,85 y 1,1) de la función exponencial de la ley de Stevens. Se puede observar una relación estrecha entre la intensidad de la percepción y las respuestas de las neuronas sensoriales primarias. (Modificada de Borg, J. y col., 1967.)

Duración. Es otra de las características del estímulo que es tenida en cuenta para la percepción. La podemos definir como el tiempo que un individuo percibe el estímulo. Esto depende de la *duración del estímulo* y de la *intensidad* de éste. A medida que transcurre el tiempo, la intensidad de la sensación disminuye hasta que finalmente cae por debajo del umbral sensorial y deja de percibirse. Los estímulos débiles se perciben durante menos tiempo que los intensos.

Intervienen dos mecanismos en la percepción de la duración. Uno *periférico*, la *adaptación del receptor*, que ya fue explicada, y otro *central*, la *habituación*. Esta consiste en la disminución de la respuesta a un estímulo repetitivo, a diferencia de la adaptación, que lo es para un estímulo constante. Por ejemplo, si estudiamos mientras escuchamos música, inicialmente se le presta atención a ésta, pero al cabo de un tiempo la ignoramos, es decir, nos habituamos a la música. Este mecanismo tendría como base neural la paulatina disminución de la liberación del neurotransmisor en las sinapsis como resultado de una caída del Ca^{2+} intracelular por inactivación gradual de sus canales.

Localización. Otro atributo del estímulo utilizado en la percepción es la localización. La mayoría de las sensaciones son percibidas como originadas en un lugar específico de la superficie corporal o en el espacio que nos rodea. Esta habilidad de *localizar la fuente del estímulo* en la superficie corporal, o *topognosia*, depende de la organización topográfica (mapa neural) en dicha superficie y de la capacidad discriminativa espacial.

Factores psicológicos que intervienen en la percepción. Son varios los factores psicológicos que participan en los mecanismos de elaboración de las percepciones. Entre los más importantes se encuentran los *estados de conciencia* (a mayor lucidez, mayor capacidad perceptiva), el *estado de atención* (mejora la percepción, mientras que, en cambio, la distracción o la fatiga la disminuyen), los *estados afectivoemocionales*, como ansiedad, angustia o agitación (pueden deformar la percepción), y la *personalidad* (o estructura psicológica) del que percibe. Esta relación entre personalidad y percepción se analiza en ciertos test psicológicos que tratan de inferir datos sobre la personalidad a partir de la percepción, como por ejemplo el test de Rorschach.

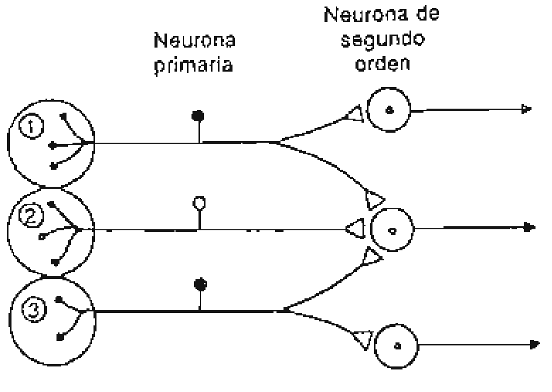


Fig. 62-14. Mecanismos de convergencia y divergencia a nivel de las neuronas de segundo orden. Este fenómeno se produce en todos los relevos sensoriales. Tres neuronas sensoriales primarias convergen sobre una neurona de segundo orden. Como resultado, su campo receptivo periférico es mayor que el de las neuronas primarias (*círculos sombreados*). Por otra parte, las neuronas primarias de los extremos inervan a otras dos de segundo orden (divergencia).

Alteraciones fisiológicas y patológicas de la percepción

Entre las alteraciones fisiológicas más frecuentes de las percepciones están las llamadas *ilusiones*, que son percepciones deformadas por factores emocionales o de la personalidad. El estímulo se percibe deformado. Es el caso, por ejemplo, de personas temerosas que creen percibir entre las sombras objetos amenazantes; el estímulo son las sombras que se perciben deformadas. Otros casos son las llamadas sugestiones colectivas, en que, por ejemplo, un grupo de personas cree ver platos voladores en cualquier mancha del cielo. Estas percepciones son condicionadas por factores sociales y emocionales.

Las alteraciones patológicas de las percepciones son las llamadas *alucinaciones*, que son percepciones sin estímulo. Pueden involucrar cualquier modalidad sensorial o mezcla de ellas. Así, como resultado del consumo de drogas psicodélicas el sujeto tiene alucinaciones visuales y auditivas. También se experimentan alucinaciones en la esquizofrenia.

Campos receptivos periféricos

Otra característica estructural de los sistemas sensoriales es la presencia de campos receptivos. Se puede definir a un campo receptivo como el área en la cual está ubicado el receptor. Al actuar el estímulo sobre su campo receptivo, lo activa, y por lo tanto a la neurona sensorial primaria o de primer orden. El tamaño depende del tipo de receptor y

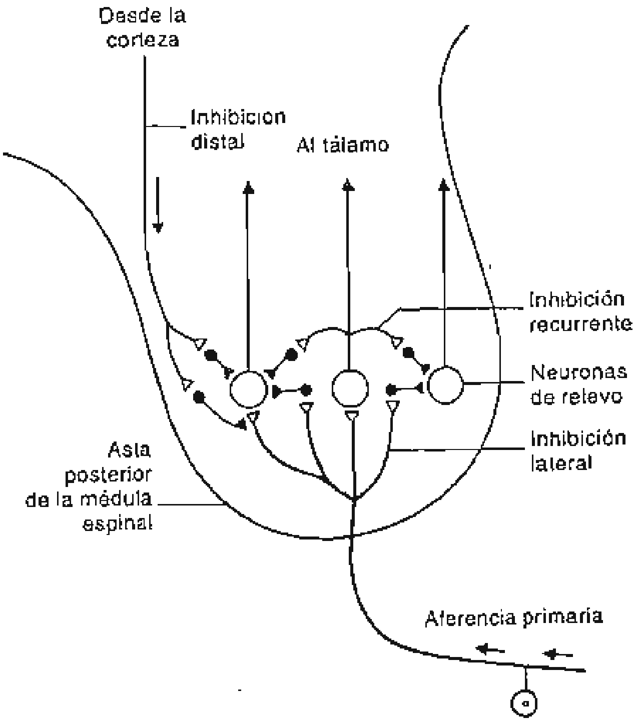


Fig. 62-15. Esquema de los mecanismos inhibitorios a nivel de los núcleos de relevo del sistema sensorial. La aferencia primaria activa a una neurona de segundo orden e inhibe, a través de interneuronas (*negras*), a neuronas de relevo vecinas (inhibición lateral o anterógrada). A su vez, la neurona de segundo orden activada, por colaterales de su axón y mediante interneuronas, aumenta la inhibición de las neuronas vecinas (inhibición recurrente o retrógrada), a lo cual se añade la inhibición a distancia o distal de las estructuras neurales superiores. La finalidad de estos mecanismos es focalizar la información útil y desechar la inútil.

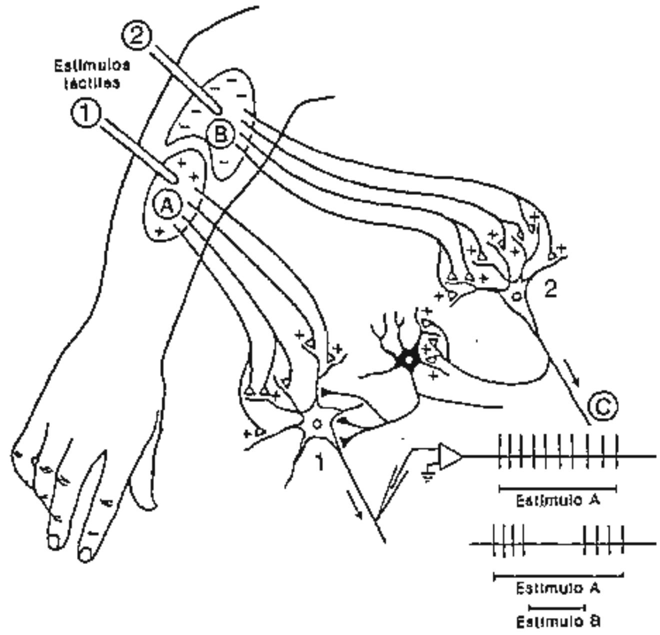

Estímulos táctiles
②
①
B
A
2
1
C
Estímulo A
Estímulo A
Estímulo B

Fig. 62-16. Mecanismos neurales de los campos receptivos "on-off", los cuales pueden observarse en los diferentes niveles del sistema lemniscal como la médula espinal, los núcleos del cordón posterior, el tálamo y la corteza sensorial primaria. Al ser estimulado el campo receptivo *A*, estímulo 1, activa a la neurona 1 que recibe sus aferencias, la cual es inhibida cuando se estimula el campo receptivo *B*, el cual activa a la neurona 2, la que por colaterales estimula a la interneurona que inhibe a la neurona 1, como se observa en *C*.

condiciona la resolución espacial. A menor campo receptivo, mayor resolución o capacidad de localización del estímulo. Por ejemplo, los corpúsculos de Pacini tienen campos receptivos grandes, a diferencia de los corpúsculos de Meissner que tienen campos pequeños.

Los campos receptivos de las neuronas sensoriales primarias son siempre excitatorios. La proyección central o aferente primario de estas neuronas hace sinapsis con neuronas de segundo orden ubicadas en el sistema nervioso central. El aferente primario puede establecer sinapsis con varias neuronas de segundo orden (fenómeno de divergencia, fig. 62-14) y a su vez estas neuronas recibir varios aferentes primarios (fenómeno de convergencia, fig. 62-14). Las neuronas de segundo orden, a su vez, establecen relaciones con neuronas de orden superior (tercero, cuarto, etc.). Como consecuencia de estos mecanismos, los campos receptivos periféricos de esas neuronas de relevo son mayores que los de las primarias. Sin embargo, las aferencias que provienen del centro del campo receptivo activan más intensamente a la neurona de segundo orden que las provenientes de la periferia. Esto asegura la fidelidad de la transmisión de la información, a lo cual contribuyen mecanismos inhibitorios.

A nivel de estos relevos sensoriales, además de los fenómenos de convergencia y divergencia sináptica, existen mecanismos de inhibición mediados por interneuronas, que son activadas por los aferentes primarios o por neuronas de relevo o por axones provenientes de otros núcleos. Hay dos mecanismos de inhibición: la llamada *inhibición lateral* o *recurrente* (*feedback*) y la *inhibición anterógrada* o *recíproca* (*feedforward*); ambas actúan inhibiendo neuronas vecinas (fig. 62-15). Estas inhibiciones explican los campos receptivos periféricos *excitatorios* e *inhibitorios* de las neuronas sensoriales no primarias (de segundo orden o de orden superior) (fig. 62-16). A estos mecanismos inhibitorios locales se les agrega la inhibición distal, que ya fue analizada. Los fenómenos de inhibición local (recurrente y recíproca) y general (distal) tienen por finalidad aumentar el contraste entre neuronas activadas y no activadas o poco activadas para focalizar el estímulo y permitir la percepción selectiva (fig. 62-17). Ello posibilita atender a un estímulo y no a otro.

Lo anterior nos lleva a concluir que la actividad de una neurona de relevo no es la misma que la de una primaria, debido al procesamiento de la información que se realiza a

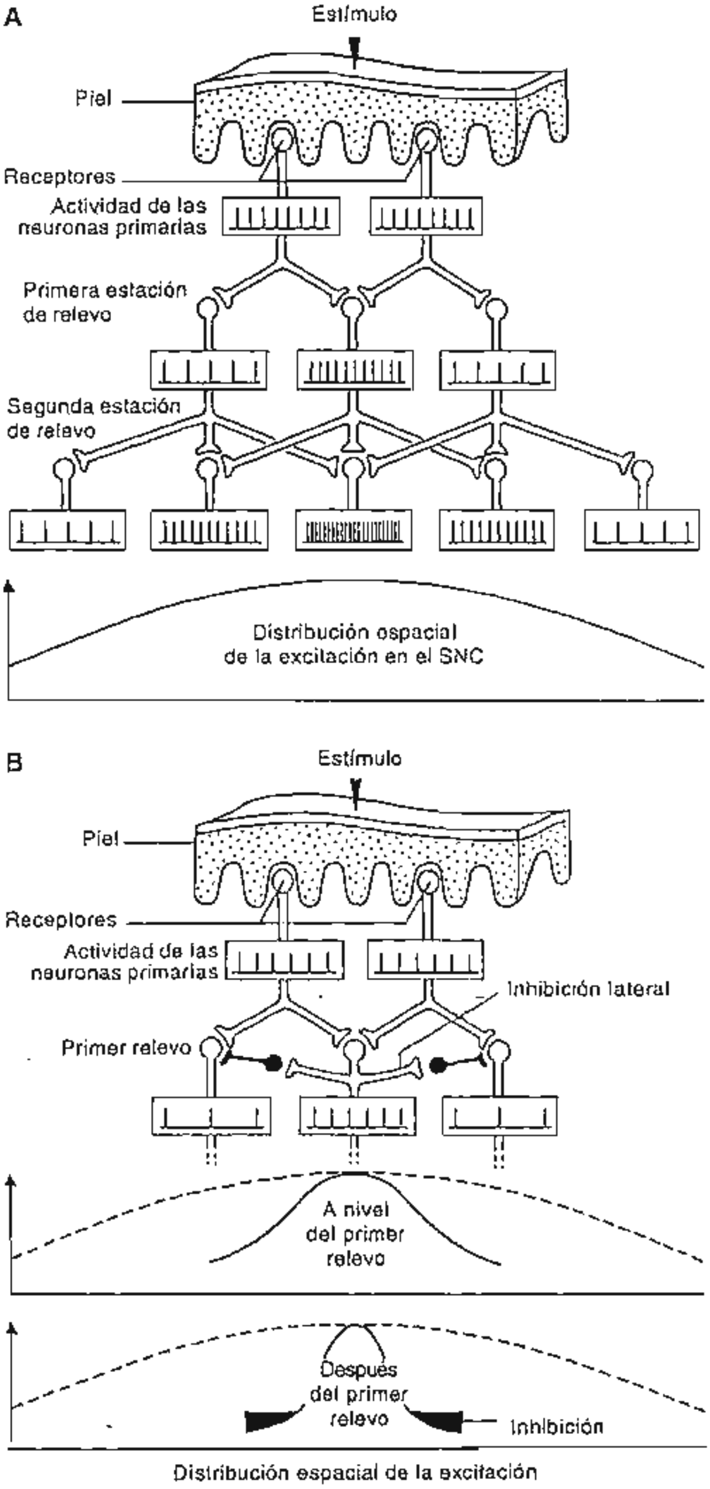

A
Estímulo
Piel
Receptores
Actividad de las neuronas primarias
Primera estación de relevo
Segunda estación de relevo
Distribución espacial de la excitación en el SNC
B
Estímulo
Piel
Receptores
Actividad de las neuronas primarias
Inhibición lateral
Primer relevo
A nivel del primer relevo
Después del primer relevo
Inhibición
Distribución espacial de la excitación

Fig. 62-17. Distribución espacial de la excitación en el sistema nervioso central (*SNC*) producida por un estímulo cutáneo como consecuencia de los mecanismos de divergencia y convergencia (*A*) y cuando se ponen en marcha mecanismos de inhibición lateral que limitan la distribución espacial del estímulo (*B*).

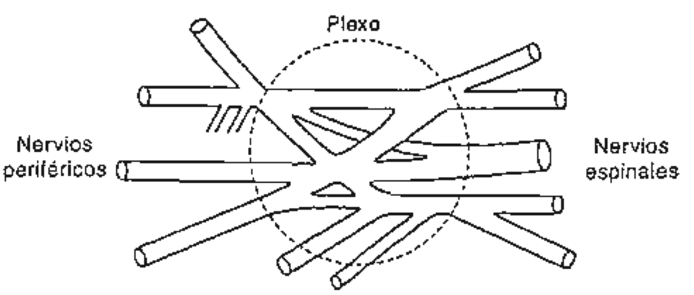


Fig. 62-18. Esquema de un plexo nervioso donde se mezclan las aferencias de los nervios periféricos para constituir los nervios espinales, que a su vez dan origen a las raíces anteriores y posteriores de la médula espinal.

su nivel como consecuencia de la intervención de los mecanismos locales y generales antes mencionados. Esto indica que la información sensorial es procesada en cada relevo que realiza. Sin embargo, *estos campos receptivos* de las neuronas de orden superior, como las talámicas y corticales, *no son estables,* ya que varían con el aprendizaje, el uso y las lesiones.

SISTEMA SOMATOSENSORIAL O SOMATOVISCERAL

Es el encargado de transmitir la información desde la piel, los músculos, las articulaciones y las vísceras. Tiene como *submodalidades* el *tacto,* que incluye presión y vibraciones, la *propiocepción,* la *temperatura,* el *dolor* y la *distensión visceral.*

Neuronas sensoriales primarias. Las neuronas aferentes primarias del sistema somatosensorial se encuentran a nivel de los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal y los ganglios de los nervios craneales. Estas neuronas son de dos tipos: a) neuronas grandes que se tiñen débilmente con colorantes histológicos, llamadas A, y que dan origen a axones mielínicos gruesos, y b) neuronas chicas que se tiñen intensamente, denominadas B, y que originan axones mielínicos finos y amielínicos. Ambas se caracterizan por tener un axón que se divide en T, de ahí el nombre de *neuronas seudomonopolares,* como se indicó anteriormente.

Los axones que se proyectan periféricamente para constituir los receptores cutáneos fueron clasificados de acuerdo con su velocidad de conducción en Aα, Aβ, Aδ y C (tabla 62-1). Los dos primeros corresponden a axones mielínicos gruesos; el tercer tipo a axones mielínicos finos, y el último, a amielínicos finos. Por otra parte, los axones sensoriales que inervan a los músculos se clasificaron por su diámetro con números romanos (I, II, III y IV) (tabla 62-1). Son mielínicas y gruesas las fibras de los grupos I y II; mielínicas y finas las del grupo III, y amielínicas y finas las del IV. Existe cierta correspondencia entre ambas clasificaciones.

Nervios periféricos. Los aferentes primarios que traen la información desde los receptores se agrupan de acuerdo con la zona que inervan, y, junto a las fibras eferentes (motoras y autonómicas), constituyen los nervios periféricos (fig. 62-18). Varios de ellos se unen en cercanías de la médula espinal para constituir los plexos, en los que se mezclan los aferentes primarios de esos nervios periféricos. A

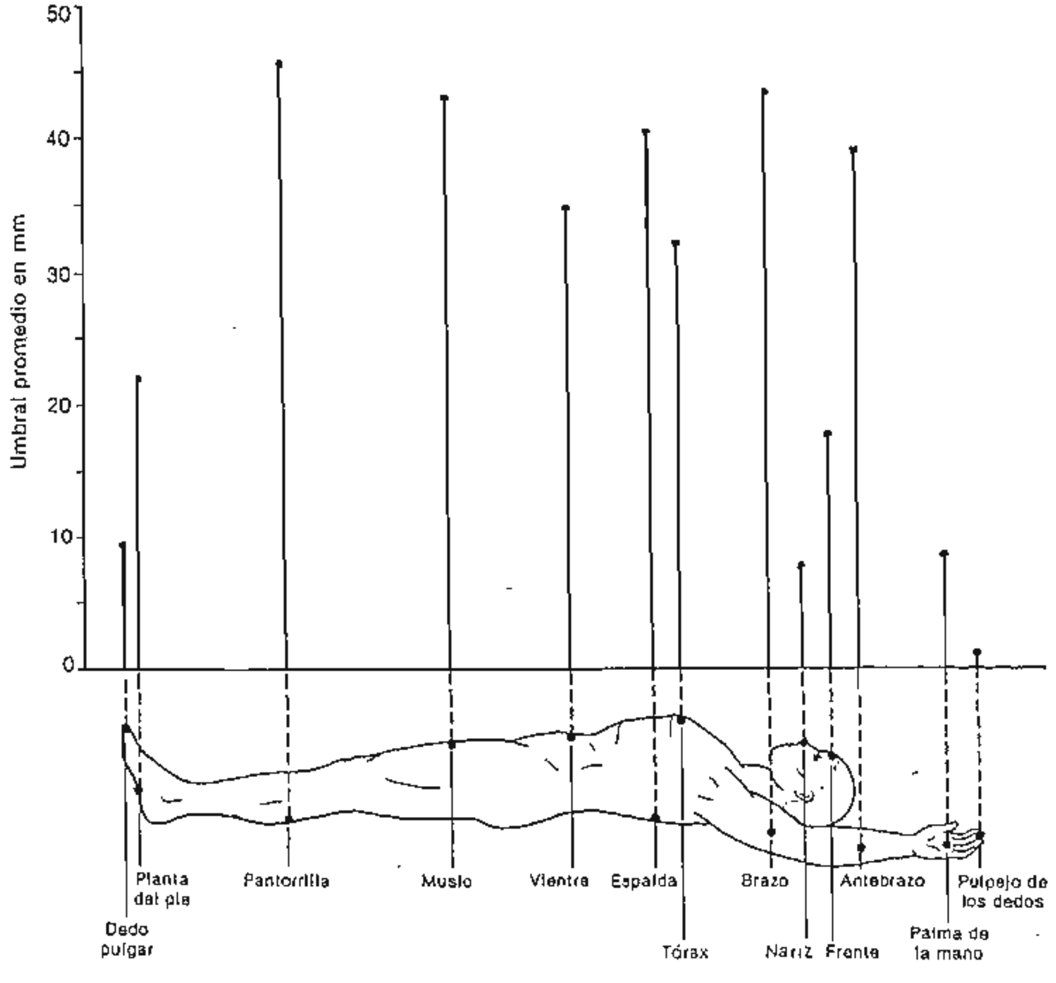


Fig. 62-19. Campos receptivos periféricos para el tacto en el hombre, determinados por el método de la discriminación de dos puntos. Obsérvese que dichos campos van desde 2 mm para el pulpejo de los dedos hasta más de 45 mm para la pantorrilla, con campos intermedios para las otras partes del cuerpo. (Adaptada de Mountcastle, V. B., 1980.)

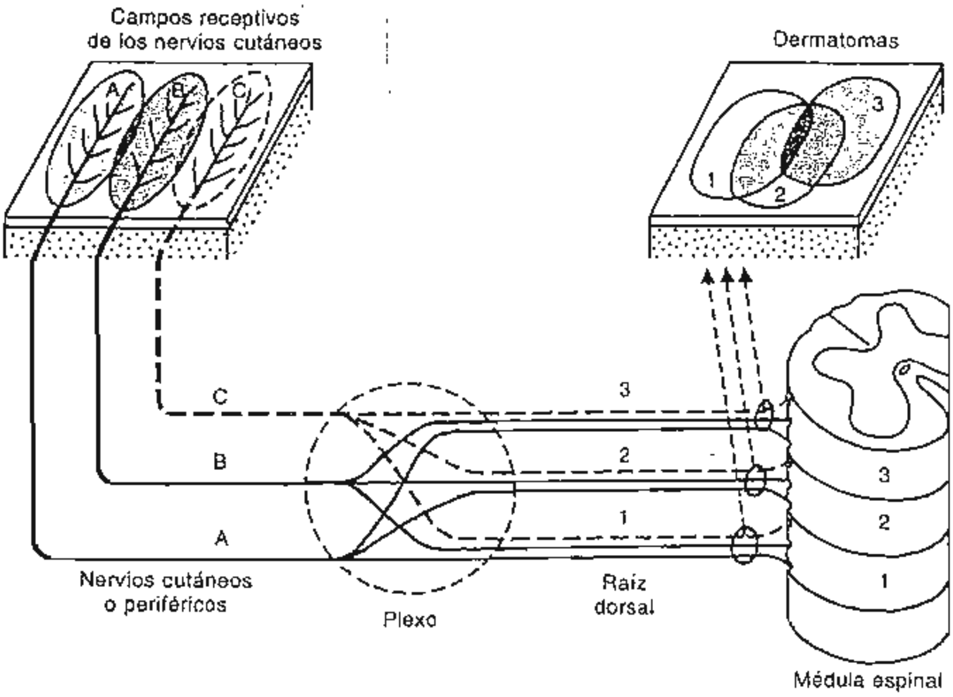

Campos receptivos de los nervios cutáneos
A
B
C
Dermatomas
1
2
3
C
B
A
3
2
1
3
2
1
Nervios cutáneos o periféricos
Plexo
Raíz dorsal
Médula espinal

Fig. 62-20. Esquema de los campos receptivos periféricos de los nervios cutáneos y los dermatomas. Los campos receptivos periféricos de los nervios se superponen muy poco, pero en cambio los dermatomas, como resultado de la mezcla de las fibras aferentes a nivel de los plexos, lo hacen mucho más.

partir de los plexos se constituyen los *nervios espinales* o *raquídeos* que se dirigen a la columna vertebral y penetran por los agujeros de conjunción. En el conducto vertebral se dividen en aferentes primarios, que entran por la raíz dorsal de la médula, y fibras eferentes, que lo hacen por la raíz ventral.)Hay una pequeña cantidad de axones aferentes primarios amielínicos (fibras C) que ingresan en la médula por la raíz ventral; se ha postulado que conducirían dolor.

Tabla 62-1. Clasificación de las fibras aferentes primarias

De acuerdo con Gasser (velocidad de conducción)	
Fibras	*Velocidad de conducción (m/seg)*
Aα	72 a 120
Aβ	20 a 72
Aγ*	15 a 50
Aδ	4 a 30
C	0,4 a 2
De acuerdo con Lloyd (diámetro)	
Fibras	*Diámetro (µm)*
Grupo I	> 12
Grupo II	6 a 11
Grupo III	1 a 5
Grupo IV	< 1
Equivalencias aproximadas	
Grupo I	Algunas Aα
Grupo II	Aα y Aβ
Grupo III	Aδ
Grupo IV	C

* Las hemos incluido aquí porque se sigue utilizando esta nomenclatura en neurofisiología sensorial. Las fibras Aγ fueron consideradas por el propio Gasser resultado de artefactos del registro.

En la raíz dorsal, las fibras aferentes mielínicas gruesas se agrupan en la región medial y las fibras finas mielínicas y amielínicas se ubican lateralmente.

La discriminación espacial del sistema somatosensorial depende de varios factores. La capacidad discriminativa espacial de la superficie corporal, que es complementaria de la topognosia, depende de dos factores fundamentales. Primero, del *tamaño de los campos receptivos periféricos* de los mecanorreceptores, y segundo, de la *cantidad de receptores por unidad de superficie* (densidad) —a ellos se agrega un tercer factor, que ya analizamos y que contribuye a focalizar el estímulo: los mecanismos neurales inhibitorios a nivel de los núcleos de relevo sensorial—. Así, campos receptivos chicos y alta densidad de receptores implican mayor sensibilidad discriminativa. Esta se cuantifica por la llamada *discriminación de dos puntos*, definida como la mínima distancia a la cual dos estímulos aplicados sobre la piel pueden ser identificados como distintos. Así, en el pulpejo de los dedos, donde los mecanorreceptores de campos receptivos pequeños son muy numerosos, la resolución espacial es de 2 mm (fig. 62-19). Algo similar ocurre a nivel de los labios. En la palma de la mano, donde la densidad de receptores es menor y los campos receptivos más grandes, es de 10 mm. En el brazo es de 40 mm y en la espalda aún mayor.

Dermatomas. Así como cada aferente primario tiene un campo receptivo, con poca superposición entre ellos, los nervios periféricos tienen campos receptivos formados por la suma de los campos receptivos de los aferentes primarios que los integran (fig. 62-20). También en este caso la superposición es escasa. Esto explica por qué, al lesionarse un nervio periférico, la piel que inerva (su campo receptivo) queda casi totalmente insensible. (Las *raíces dorsales* de la médula espinal también tienen su campo receptivo, llamado *dermatoma* y constituido por los aferentes primarios de los distintos nervios periféricos, que se mezclaron al constituir los plexos. Esto explica la superposición que se observa entre los dermatomas de raíces vecinas y por qué al lesionarse una raíz posterior la pérdida de sensibilidad no es total.)El conocimiento médico de los dermatomas (fig. 62-21) es útil porque permite establecer, mediante el

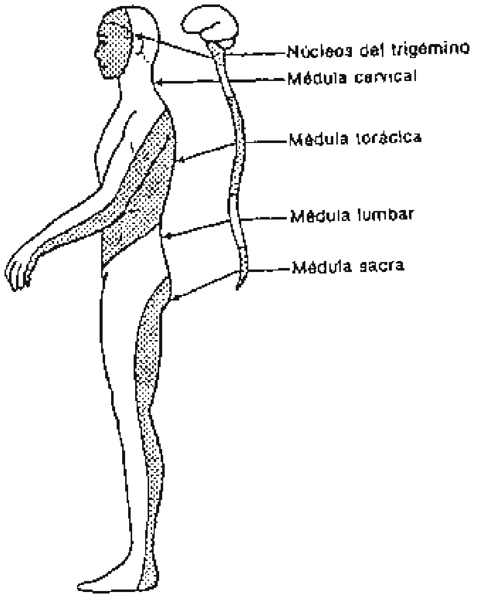


Fig. 62-21. Esquema simplificado de los dermatomas en el hombre, que muestra los niveles de inervación por parte de las diferentes divisiones de la médula espinal. (Readaptada de Zimmermann, M., 1986.)

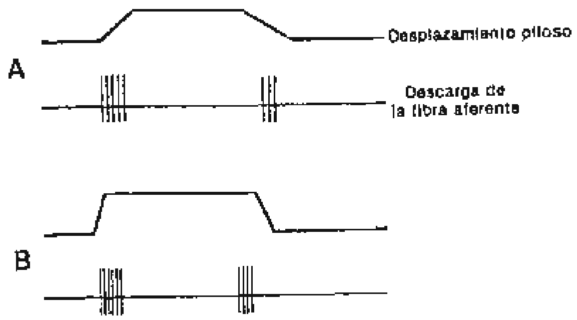


Fig. 62-22. Descarga de una fibra mielinizada que inerva a un folículo piloso. El desplazamiento del pelo y su retorno a la posición original provocan la descarga de la fibra aferente (*A*), actividad que depende de la velocidad con la cual se deflexiona el pelo (*B*).

estudio de la sensibilidad cutánea, el nivel de una lesión medular o de una raíz posterior.

⑫ **Los receptores del tacto son mecanorreceptores.** Los mecanorreceptores para el tacto se distribuyen en la superficie de la piel y en el tejido celular subcutáneo. En la zona superficial de la piel con pelos, que es la que ocupa la mayor parte de la superficie corporal, el principal receptor es el de los *folículos pilosos* (fig. 62-23), constituido por terminaciones de fibras mielínicas Aβ. Es un receptor de adaptación rápida que responde al desplazamiento y a la velocidad del estímulo (fig. 62-22). A él se agregan los receptores de Merkel.

En la piel sin pelos se encuentran dos mecanorreceptores: los corpúsculos de Meissner y los receptores de Merkel a nivel de las papilas dérmicas (fig. 62-23). Los *corpúsculos de Meissner* responden a la deformación de la piel con estímulos repetitivos de baja frecuencia; son receptores de adaptación rápida y de campos receptivos pequeños (fig. 62-24). Cuando se activan dan lugar a la percepción de ligeras ondulaciones de la piel o vibraciones (*flutter*). Los *receptores de Merkel* (fig. 62-25) son receptores de adaptación lenta, de campos receptivos puntiformes (fig. 62-24), y responden a la deformación de la piel y a la velocidad con que es deformada (fig. 62-26).

En el tejido subcutáneo de ambos tipos de piel se encuentran los corpúsculos de Pacini y los de Ruffini. El *corpúsculo de Pacini* responde a estímulos mecánicos repetitivos de alta frecuencia (alrededor de 250 Hz). Es de adaptación rápida, con campos receptivos periféricos grandes (fig. 62-24). Su estimulación se percibe como vibraciones. Los *corpúsculos de Ruffini* responden a la deformación de la piel de forma similar al receptor de Merkel, pero, a diferencia de éste, su respuesta a la velocidad del estímulo es menor (fig. 62-26). Sus campos receptivos periféricos son grandes (fig. 62-24), y se adaptan lentamente (fig. 62-26).

Todos estos receptores son inervados por terminaciones de fibras mielínicas gruesas del tipo Aβ. Su distribución en la mano sigue cierto patrón (fig. 62-24), de tal manera que en los pulpejos de los dedos la densidad de corpúsculos de

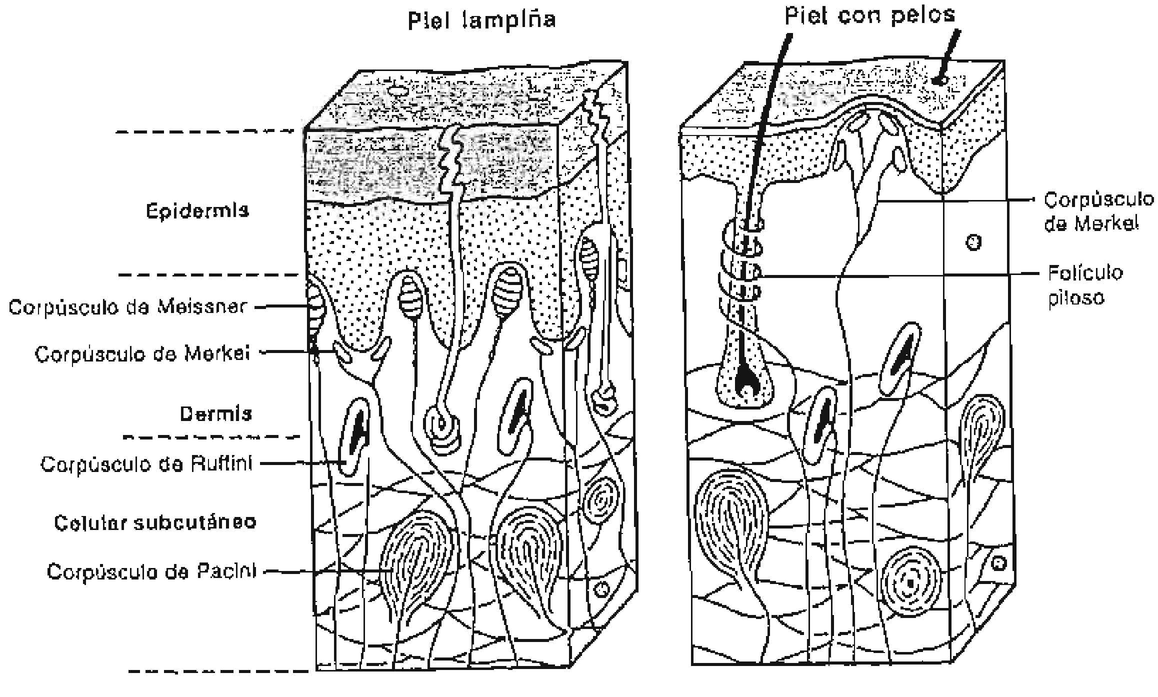


Fig. 62-23. Representación esquemática de un corte de piel donde se observan sus diferentes receptores.

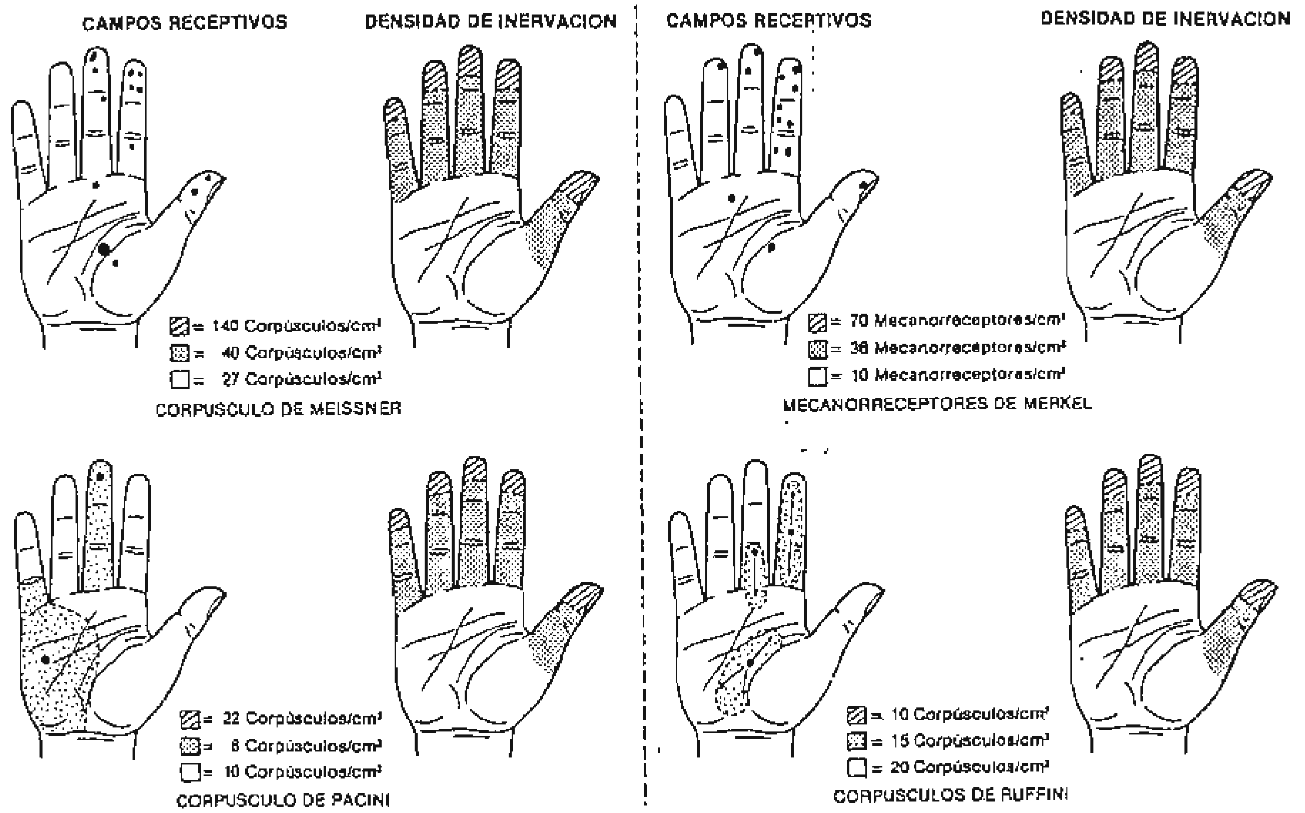

CAMPOS RECEPTIVOS
DENSIDAD DE INERVACION
CAMPOS RECEPTIVOS
DENSIDAD DE INERVACION
▨= 140 Corpúsculos/cm²
▩= 40 Corpúsculos/cm²
☐= 27 Corpúsculos/cm²
CORPUSCULO DE MEISSNER
▨= 70 Mecanorreceptores/cm²
▩= 36 Mecanorreceptores/cm²
☐= 10 Mecanorreceptores/cm²
MECANORRECEPTORES DE MERKEL
▨= 22 Corpúsculos/cm²
▩= 8 Corpúsculos/cm²
☐= 10 Corpúsculos/cm²
CORPUSCULO DE PACINI
▨= 10 Corpúsculos/cm²
▩= 15 Corpúsculos/cm²
☐= 20 Corpúsculos/cm²
CORPUSCULOS DE RUFFINI

Fig. 62-24. Tamaño de los campos receptivos periféricos (*círculos negros*) y densidad de los mecanorreceptores de la palma de la mano del hombre. En el lado izquierdo se ilustran los receptores de adaptación rápida y a la derecha los de adaptación lenta. Los campos receptivos de los mecanorreceptores de Meissner y de Merkel están indicados por círculos negros. Los campos receptivos periféricos de los corpúsculos de Pacini (*área punteada*) tienen una zona de máxima sensibilidad (*círculos negros*). Algo similar se observa en los campos periféricos de los corpúsculos de Ruffini (*área punteada*), con una zona de máxima sensibilidad (*círculos negros*). Las flechas indican la dirección de desplazamiento de la piel que activa a estos mecanorreceptores. (Adaptada de Valbo, A. B. y col., 1984.)

Meissner y de receptores de Merkel es muy alta y es algo menor la de corpúsculos de Pacini. Esto explica la gran sensibilidad y poder discriminativo de esas zonas (fig. 62-27). Algo similar se observa en los labios y en la punta de la lengua.

Recientemente se identificaron en el ser humano mecanorreceptores inervados por fibras amielínicas del tipo C, comunes en otras especies. Son de adaptación lenta y responden a deformaciones de la piel realizadas lentamente (baja frecuencia). Al retirar el estímulo generan una prolongada posdescarga. Serían los responsables de las sensaciones de cosquilleo.

Los receptores propioceptivos son mecanorreceptores. Estos mecanorreceptores son activados por los movimientos del cuerpo, de ahí el nombre de *sensibilidad pro-*

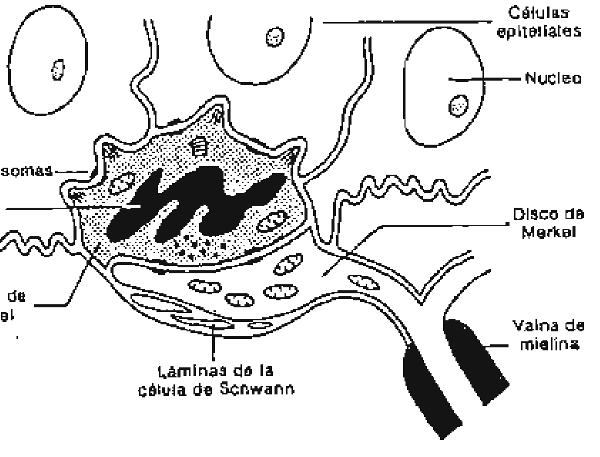

Células epiteliales
Núcleo
Desmosomas
Núcleo
Disco de Merkel
Célula de Merkel
Vaina de mielina
Láminas de la célula de Schwann

Fig. 62-25. Esquema del complejo de Merkel, formado por una dilatación del axón, que pierde su mielina (disco de Merkel) y sobre el cual asienta una célula de Merkel. Hay uniones por medio de desmosomas entre la célula de Merkel y las epiteliales, así como con el terminal axónico. (Redibujada de Iggo, A. y col., 1982.)

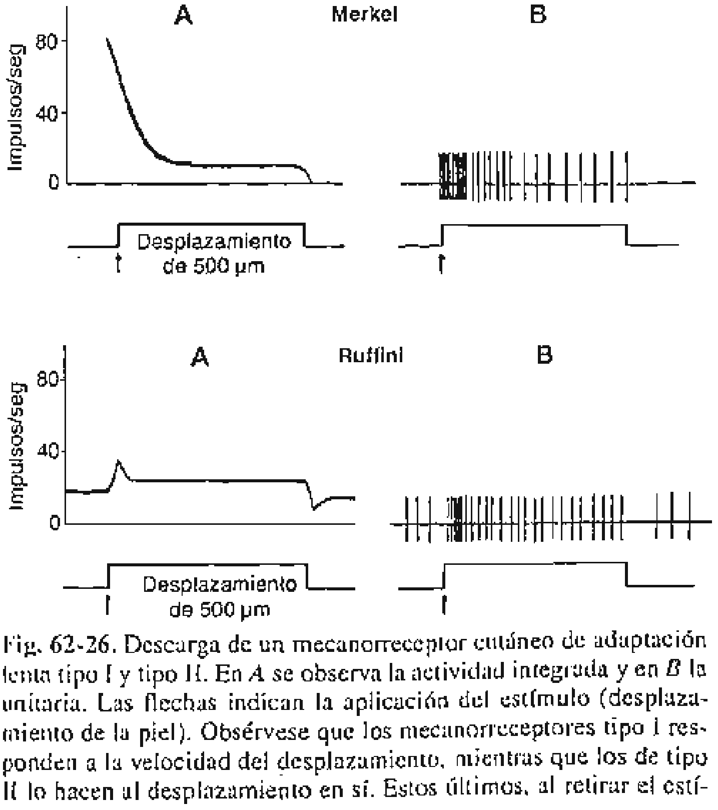


Fig. 62-26. Descarga de un mecanorreceptor cutáneo de adaptación lenta tipo I y tipo II. En *A* se observa la actividad integrada y en *B* la unitaria. Las flechas indican la aplicación del estímulo (desplazamiento de la piel). Obsérvese que los mecanorreceptores tipo I responden a la velocidad del desplazamiento, mientras que los de tipo II lo hacen al desplazamiento en sí. Estos últimos, al retirar el estímulo, se inhiben transitoriamente.

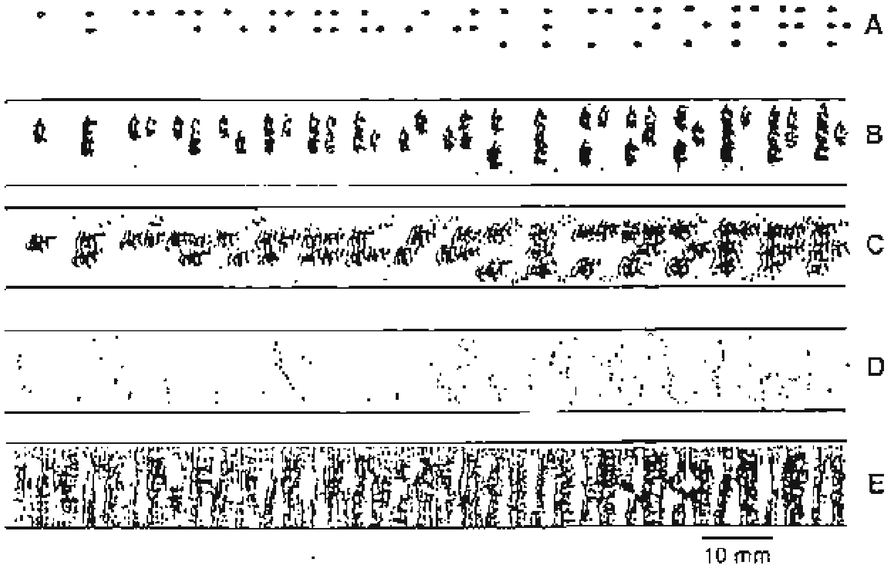


Fig. 62-27. Respuesta de los axones aferentes al desplazamiento del pulpejo del dedo índice sobre una escritura Braille en el hombre (*A*). La escritura se desplaza horizontalmente sobre el dedo a 60 mm/seg y verticalmente 200 μm. Únicamente los receptores de Merkel responden con fidelidad al modelo (*B*), mientras que los corpúsculos de Meissner (*C*) y los de Pacini (*E*) producen una respuesta distorsionada. Los corpúsculos de Ruffini (*D*) no responden. Esto demuestra que la discriminación espacial depende de los discos de Merkel, responsables de detectar la textura de las superficies. Una superficie rugosa provoca una descarga diferencial entre receptores vecinos, en tanto que una lisa genera similar actividad. (Adaptada de Phillips, J. R. y col. Exp. Brain Res. 81:589-592, 1990.)

pioceptiva que se ha dado a la submodalidad en la que intervienen. Son los responsables de la percepción de la posición de las diferentes partes del cuerpo y de éstas con el espacio —*sentido de posición* o *estatoestesia*— y de la dirección y velocidad del movimiento de los miembros —*sentido del movimiento* o *cinestesia*—. Los receptores propioceptivos se encuentran a nivel de la *piel* que cubre las articulaciones, en las *articulaciones* y en los *músculos* que se insertan en ellas.

En la piel, los corpúsculos de Ruffini y posiblemente otros mecanorreceptores cutáneos, como los de los folículos pilosos, informan sobre el *grado de angulación de la articulación*. En el caso de los corpúsculos de Ruffini, con una precisión de 1°.

En las articulaciones se encuentran diferentes mecanorreceptores: en las cápsulas articulares, los de Ruffini; en los ligamentos, los corpúsculos de Golgi-Mazzoni, y en el periostio cercano a la articulación y en la inserción del ligamento, los corpúsculos de Pacini. Los receptores articulares informan sobre las *angulaciones extremas de las articulaciones*.

En los músculos encontramos los *husos neuromusculares*, que son los receptores más importantes para la propiocepción. Su estimulación provoca sensación de movimiento e informa acerca de la posición adoptada por la extremidad. Por ejemplo, la estimulación de los husos neuromusculares del bíceps genera la percepción de que el brazo se mueve y extiende.

2 **Termorreceptores.** El concepto de termorreceptores deriva del hecho de que pueden obtenerse sensaciones térmicas por estimulación de la superficie corporal. Investigaciones detalladas han revelado la existencia de puntos de aproximadamente 1 mm de diámetro, separados por zonas de la piel térmicamente insensibles, que responden al frío y otros al calor. En primates se demostró que una fibra nerviosa puede inervar varios puntos fríos, distribuidos en un área de 1,7 cm^2.

Los *receptores cutáneos para el frío* se localizan en la base de la epidermis; son terminaciones libres de fibras mielinizadas Aδ de pequeño diámetro (1 a 3 μm) y muy pocas amielínicas tipo C (fig. 62-28). Estos receptores son sensibles a la disminución de la temperatura de la piel. En los primates y en el ser humano descargan espontáneamente en salvas a temperaturas entre 15 y 40-42°C, con máxima actividad ligeramente por encima de los 20°C (fig. 62-29). El enfriamiento de la piel produce un aumento brusco de la actividad de estos receptores (fig. 62-30). Al calentar nuevamente la piel a la temperatura inicial hay una dismi-

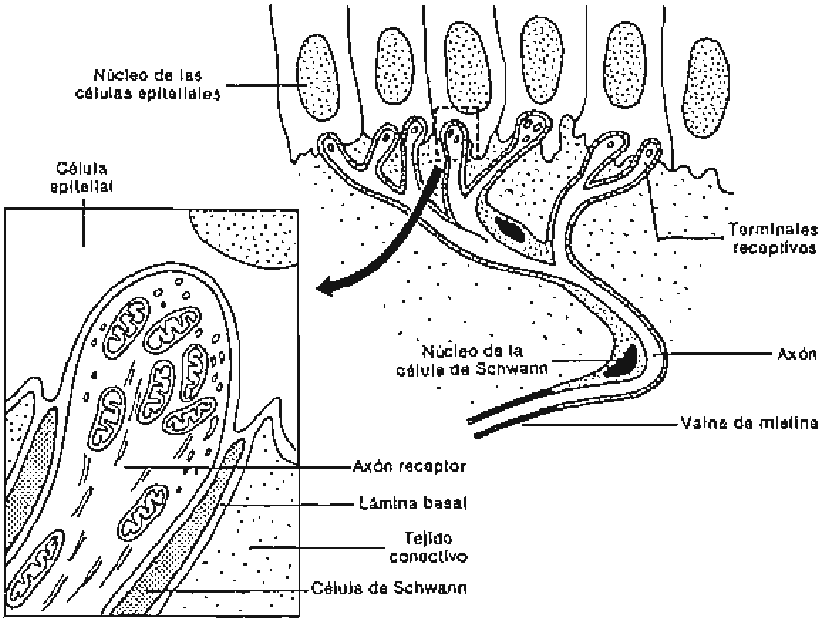


Fig. 62-28. Representación esquemática de un receptor para el frío de la piel pilosa del gato. En el recuadro, esquema amplificado. (Adaptada de Hensel, H. y col., 1974.)

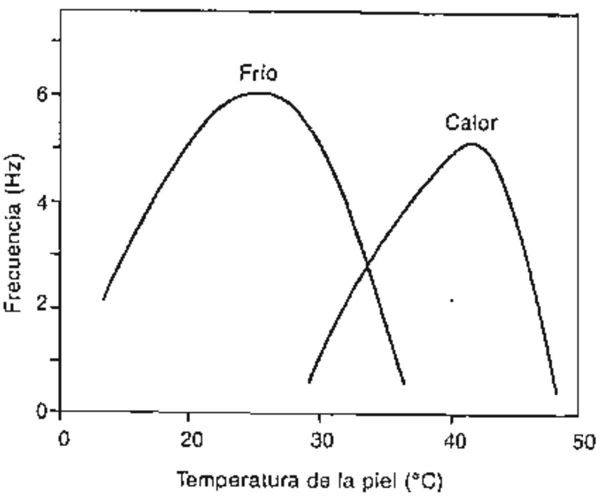


Fig. 62-29. Frecuencia de descargas de los termorreceptores de la mano en el mono. Los receptores para el frío son más activos a temperaturas de la piel ligeramente por encima de 20°C, mientras que los de calor lo son alrededor de los 40°C.

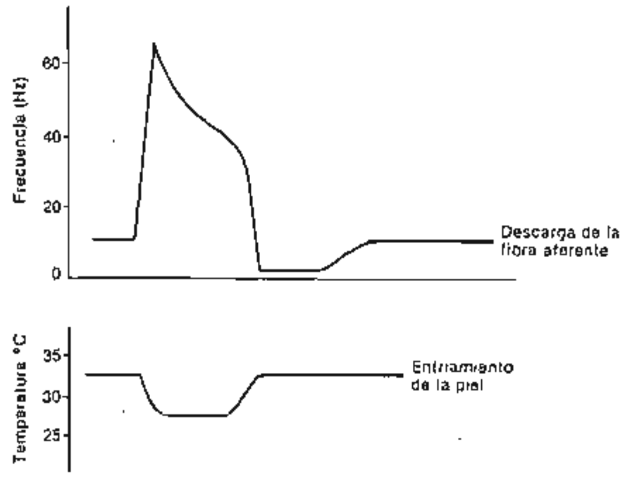


Fig. 62-30. Descargas de una fibra aferente de un receptor para el frío en el nervio radial humano. Cuando la piel se enfría aumentan las descargas de la fibra aferente que, al restaurar la temperatura inicial, disminuye sus descargas transitoriamente. (Adaptada de Hensel, H., en Schmidt, F., 1986.)

nución pasajera de las descargas, que puede llegar al cese total (fig. 62-30).

Los *receptores cutáneos para el calor* son terminaciones libres de fibras amielínicas tipo C, situadas en la base de la epidermis. Responden a la elevación de la temperatura con aumento de sus descargas, mientras que, por el contrario, el descenso de la temperatura produce disminución de éstas. A diferencia de los receptores para el frío, no descargan en salvas y lo hacen espontáneamente a temperaturas de la piel entre 31-32 y 45°C, con máxima respuesta alrededor de los 40°C (fig. 62-29). Por encima de los 45°C las descargas se vuelven irregulares y de baja frecuencia y pueden llegar a interrumpirse.

A la temperatura de la piel de 33-34°C los receptores térmicos más activos son los de frío. Un hecho interesante es que si un "punto frío" de la piel (zona que posee receptores para el frío) se calienta a 45°C, el individuo siente frío (respuesta paradójica) dado que a esa temperatura se activan fuertemente los receptores para el frío.

Las curvas de actividad de los receptores para el frío y para el calor se cruzan alrededor de los 37°C, como se puede observar en la figura 62-29. Los termorreceptores no solamente participan en la percepción de la temperatura en la superficie del cuerpo, sino también en los mecanismos de termorregulación.

Ciertas sustancias químicas pueden modificar la actividad de los termorreceptores. Un ejemplo es la aplicación cutánea o en la mucosa de mentol, el cual produce sensación de frío posiblemente porque disminuye el umbral térmico de los receptores para el frío, que de esa manera se activan. Similar efecto se obtiene con soluciones de calcio aplicadas localmente o por vía intravenosa sobre los receptores para el calor.

Receptores viscerales no nociceptivos. La cantidad de receptores no nociceptivos en las vísceras es escasa y en su mayoría se relacionan con funciones reflejas más que con las perceptivas. Se encuentran corpúsculos de Pacini en el mesenterio y en la cápsula del páncreas. Hay mecanorreceptores en las paredes viscerales, los cuales serían responsables de la percepción de distensión, por ejemplo, la vesical.

Los aferentes primarios de distintos receptores terminan en diferentes láminas de la sustancia gris medular

Las fibras gruesas mielínicas Aβ, provenientes de los receptores cutáneos y algunas procedentes de los husos, que ingresan en la médula espinal por la parte media de la raíz posterior, terminan en las láminas profundas III a VI (fig. 62-31). Las aferencias provenientes de los husos neuromusculares y de los órganos tendinosos de Golgi (fibras Ia y Ib) hacen sinapsis con interneuronas en las láminas VI y VII, y las Ia también con las motoneuronas de la lámina

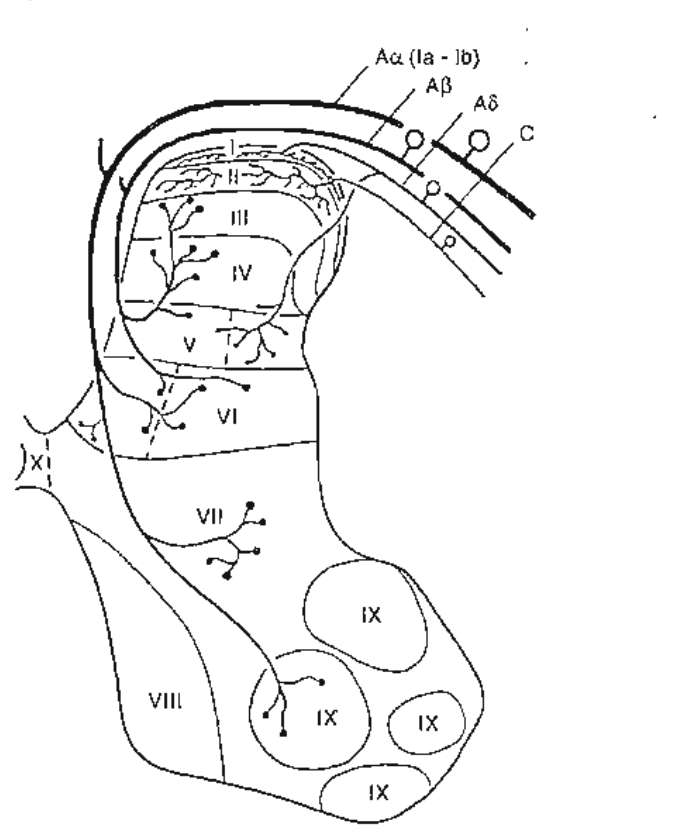


Fig. 62-31. Esquema de las principales terminaciones de las aferencias periféricas a nivel de las láminas medulares. Las fibras gruesas Aβ, de bajo umbral, provenientes de los mecanorreceptores cutáneos, terminan en las láminas III a VI. Las fibras finas Aδ y C, principalmente provenientes de nociceptores, lo hacen en las láminas I, II y parte de la V. (Adaptada de Brodal, P., 1993.)

IX. Las fibras finas mielínicas y amielínicas (Aδ y C), que ingresan por la parte lateral de la raíz dorsal, terminan en las láminas superficiales I, II y V (fig. 62-31).

Dos sistemas principales llevan la información periférica

Estos sistemas están constituidos por fibras que viajan por el cordón posterior y dan origen al lemnisco medial y por fibras que ascienden por el cordón anterolateral y forman el sistema del cordón anterolateral.

Cordón posterior-lemnisco medial.{Las fibras gruesas que ingresan por la parte media de la médula espinal se dividen en una proyección caudal o descendente y otra rostral o ascendente. Dan colaterales que van a terminar en el asta posterior de la médula espinal, en las láminas antes mencionadas. Estas aferencias periféricas traen información sensorial y también participan en la actividad refleja de la médula}Cuando los colaterales de las fibras aferentes terminan en la sustancia gris del mismo segmento medular en el que entran, intervienen en los reflejos medulares segmentarios, y cuando lo hacen en otros segmentos, participan en los reflejos intersegmentarios.{Los axones que vienen del miembro inferior y parte baja del tronco ascienden por el fascículo *gracilis* o de Goll, mientras que los provenientes del miembro superior y parte superior del tronco lo hacen por el fascículo *cuneatus* (cuneiforme) o de Burdach (fig. 62-32). Estas *fibras directas* constituidas por la proyección ascendente de los axones aferentes gruesos van a terminar en la parte caudal del bulbo, donde hacen sinapsis en los núcleos *gracilis* y *cuneatus*, en los que se encuentran las neuronas de segundo orden (fig. 62-33). Estas fibras traen información de mecanorreceptores cutáneos.}

Pero al cordón posterior también se le agregan axones de las neuronas ubicadas en las láminas III y IV de Rexed y que van a constituir{las *fibras postsinápticas* o *indirectas* del cordón posterior, que, al igual que las directas, van a terminar en los núcleos *gracilis* y *cuneatus*. Estas fibras traen información de mecanorreceptores y de nociceptores.

Desde los núcleos de relevo bulbares, los axones cruzan la línea media y forman el lemnisco medial, que va a terminar en los núcleos del tálamo contralateral ventroposterolateral (VPL) y posteriores (PO)}(fig. 62-33).

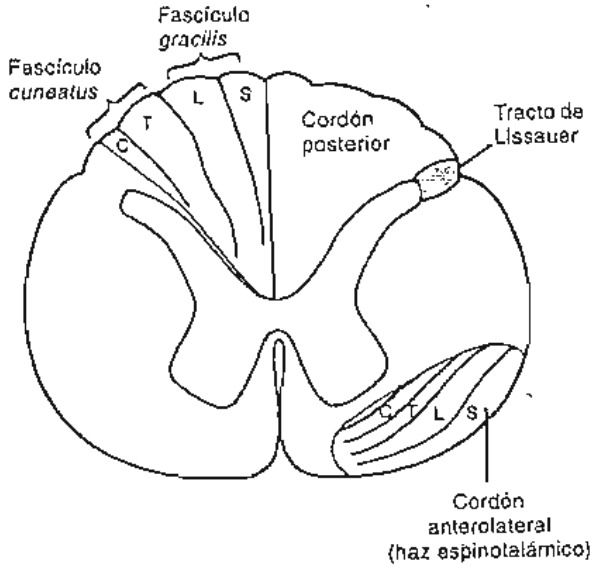


Fig. 62-32. Esquema de la distribución somatotópica en los cordones posterior y anterolateral. *S*, región sacra; *L*, lumbar; *T*, torácica; *C*, cervical.

Las *aferencias propioceptivas provenientes del miembro inferior* entran en la médula espinal y ascienden por el fascículo *gracilis* del cordón posterior, al que abandonan a niveles torácicos bajos para ingresar en el asta posterior y terminar en las neuronas de la columna de Clarke, en la base de dicha asta (lámina VII), a nivel de T1 a L2. Los axones de estas neuronas de segundo orden ascienden por la parte dorsal del cordón lateral de la médula ipsilateral para formar el *haz espinocerebeloso dorsal*. Fibras de este haz terminan en el núcleo Z, ubicado por encima del núcleo *gracilis*. Sus axones cruzan la línea media y se unen al lemnisco medial para terminar en el tálamo opuesto. Las *aferencias propioceptivas del miembro superior* ingresan en el cordón posterior y ascienden por el fascículo *cuneatus* para terminar en el núcleo *cuneatus* externo, que es dorsolateral al *cuneatus*. Sus axones se unen al lemnisco para dirigirse al tálamo y otros forman el haz cuneocerebeloso que termina en el cerebelo.

Funciones sensoriales del cordón posterior-lemnisco medial. La información que transmite permite la percepción de:

a) *Vibraciones de baja frecuencia* (*flutter*). Es el reconocimiento de un estímulo mecánico repetido a baja frecuencia. Clínicamente se lo explora con un breve golpe sobre la piel o colocando un diapasón que vibra a baja frecuencia (128 Hz). Esta sensación también es transmitida por otros sistemas.

b) *Vibraciones de alta frecuencia o palestesia.* Es la percepción de un estímulo mecánico repetido a alta frecuencia. Clínicamente se lo explora colocando un diapasón que vibra a 256 Hz sobre una eminencia ósea. Se transmite únicamente por el sistema lemniscal directo (fibras directas).

c) *Tacto ligero o fino.* Es el reconocimiento y localización precisa de un estímulo mecánico delicado aplicado sobre la piel. Clínicamente se determina tocando la piel con un algodón o desplazando los pelos. Es transmitido por el lemnisco medial directo e indirecto (fibras postsinápticas). El tacto ligero es la base neural de la *discriminación de dos puntos*, la determinación de *texturas*, la *topognosia* (o sea, la capacidad de determinar la zona del cuerpo estimulada, si bien ésta no sólo depende del tacto fino sino también del tacto grueso o protopático), la *estereognosia* (capacidad de determinar la forma y tamaño de un objeto sin ayuda de la vista) y la *grafestesia* (capacidad para reconocer números y letras dibujados sobre la piel). Tanto para la estereognosia como para la grafestesia es necesaria la memoria además del tacto.

d) *Presión.* Es la percepción del estímulo mecánico aplicado al tejido subcutáneo. Para ello se deforma la piel con firmeza con un objeto romo. Se transmite por las mismas vías que el tacto ligero, aunque el receptor activado es el de Ruffini.

e) *Sensación de distensión visceral.* No se conoce a ciencia cierta por qué vía o vías se transmite. Se ha postulado al sistema lemniscal y al anterolateral.

f) *Propiocepción.* Nos permite determinar la posición de las diferentes partes del cuerpo y su relación con el espacio (sentido de posición o *estatoestesia*) y si una parte del cuerpo o todo él se mueve, en qué dirección y con qué velocidad (sentido de movimiento o *cinestesia*).

g) *Dolor.* Las aferencias nociceptivas que viajan por este sistema no intervendrían en la percepción del dolor, salvo

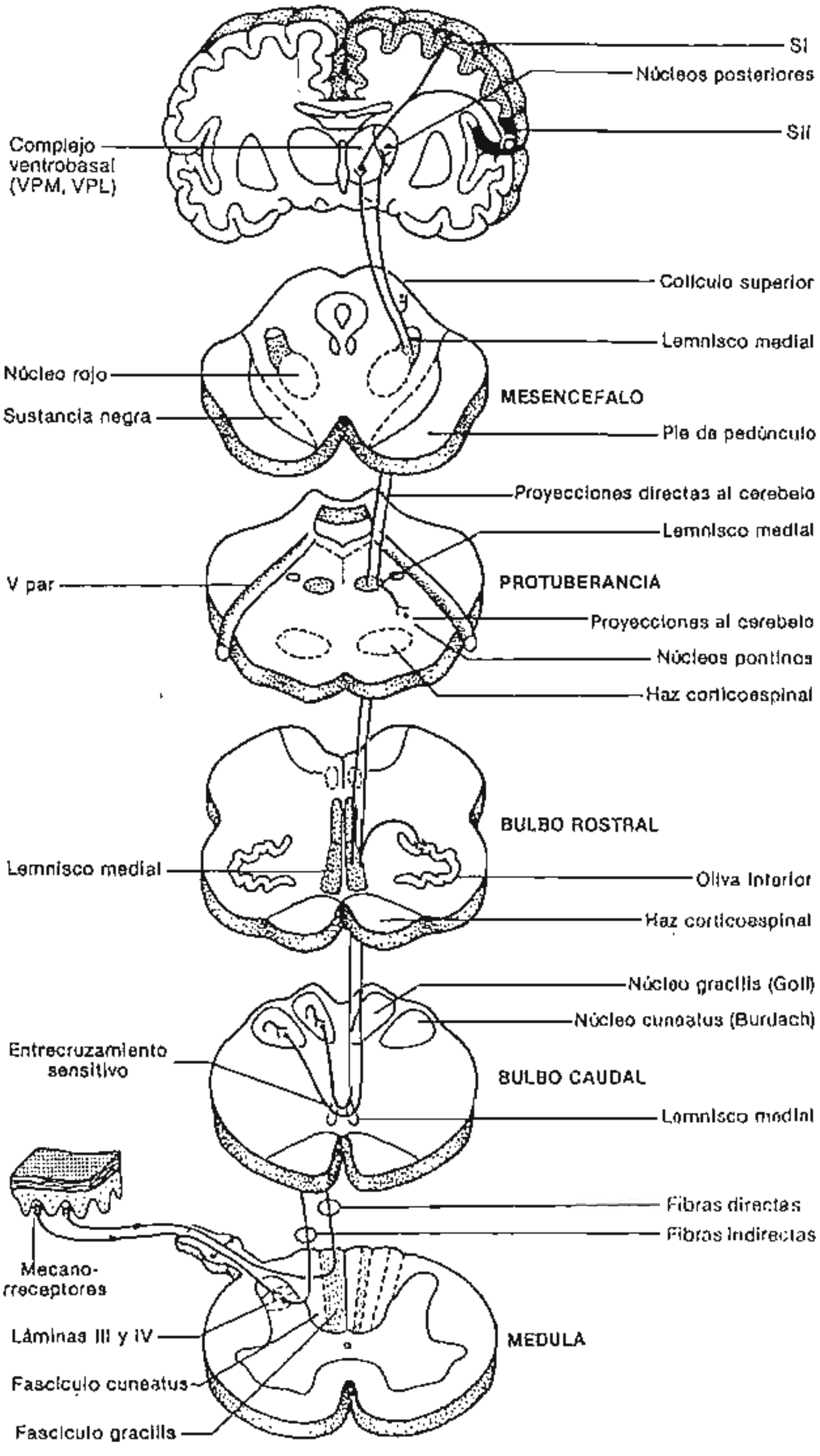

SI
Núcleos posteriores
SII
Complejo ventrobasal (VPM, VPL)
Colículo superior
Lemnisco medial
Núcleo rojo
Sustancia negra
MESENCEFALO
Pie de pedúnculo
Proyecciones directas al cerebelo
Lemnisco medial
V par
PROTUBERANCIA
Proyecciones al cerebelo
Núcleos pontinos
Haz corticoespinal
BULBO ROSTRAL
Lemnisco medial
Oliva inferior
Haz corticoespinal
Núcleo gracilis (Goll)
Núcleo cuneatus (Burdach)
Entrecruzamiento sensitivo
BULBO CAUDAL
Lemnisco medial
Fibras directas
Fibras indirectas
Mecano-rreceptores
Láminas III y IV
MEDULA
Fascículo cuneatus
Fascículo gracilis

Fig. 62-33. Esquema de la organización, origen y terminación del sistema del cordón posterior o lemniscal.

cuando el sistema del cordón anterolateral está lesionado. Su función sería la de activar el sistema analgésico endógeno.

La lesión del cordón posterior-lemnisco medial produce alteraciones sensoriales y motoras. La lesión del cordón posterior acarrea alteraciones sensoriales, que también tienen consecuencias sobre las funciones motoras reflejas y voluntarias (esto último será analizado en los capítulos respectivos).

Las alteraciones sensoriales se caracterizan por *pérdida de la discriminación táctil*, que se manifiesta por dificultad para determinar la intensidad del estímulo y para reconocer texturas, *pérdida de la grafestesia*, de la *estereognosia* y *alteraciones en la discriminación de dos puntos*. Se pierde el *sentido vibratorio* o *palestesia*, la *estatoestesia* y la *cinestesia*. Sin embargo, algunas funciones sensoriales se mantienen o están parcialmente alteradas. La topognosia no se suprime totalmente; el individuo puede reconocer groseramente la zona estimulada. La sensibilidad vibratoria de baja frecuencia (*flutter*) no se modifica. Tampoco la termoalgesia.

Recientes estudios experimentales en primates demostraron que el cordón posterior es responsable de la representación cortical en el área somatosensorial 3b, ya que su lesión la suprime. Esto indica que no son suficientes las otras aferencias sensoriales del sistema espinocervicotalámico y del cordón anterolateral para mantener el mapa cortical.

Haz espinocervicotalámico o del cordón dorsolateral. Es un conjunto de fibras que se originan en las láminas III y IV, a partir de neuronas de segundo orden que

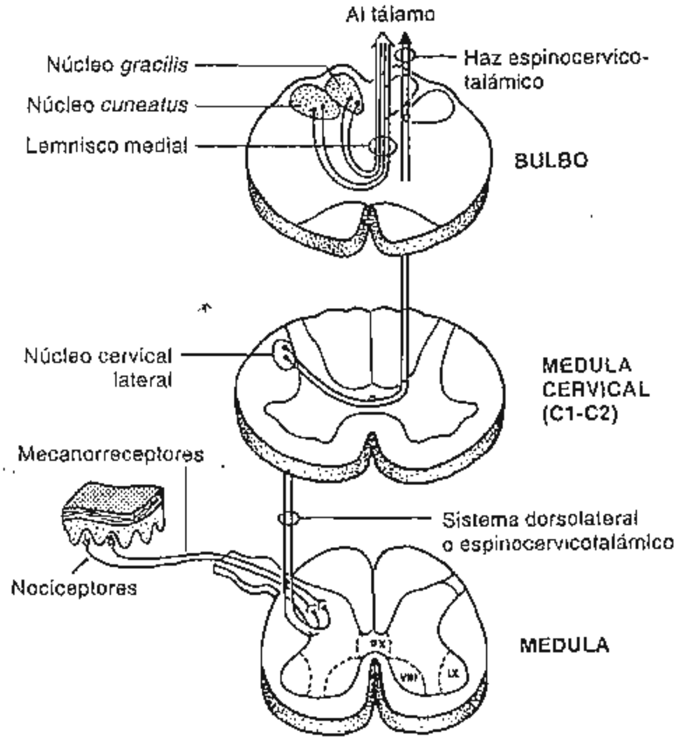

Al tálamo
Núcleo *gracilis*
Núcleo *cuneatus*
Lemnisco medial
Haz espinocervico-talámico
BULBO
Núcleo cervical lateral
MEDULA CERVICAL (C1-C2)
Mecanorreceptores
Nociceptores
Sistema dorsolateral o espinocervicotalámico
MEDULA
IX
VIII
IX

Fig. 62-34. Esquema del origen y trayecto del sistema dorsolateral o espinocervical. En algunas especies lleva aferencias nociceptivas.

reciben aferencias de mecanorreceptores de bajo umbral, de folículos pilosos, de receptores térmicos y de nociceptores. Es un sistema complementario y que actúa en paralelo al cordón posterior-lemnisco medial. Sus axones ascienden por la parte dorsal del cordón lateral para terminar, a nivel de C1 a C3, en el núcleo cervical lateral (fig. 62-34), cuyos axones cruzan la línea media por la comisura blanca anterior de la médula espinal y ascienden junto al lemnisco medial para terminar en los mismos núcleos talámicos. Sus funciones se superponen parcialmente con las del cordón posterior-lemnisco medial. *No lleva sensibilidad propioceptiva ni vibratoria de alta frecuencia* (palestesia). Las aferencias nociceptivas tendrían funciones similares a las del cordón posterior-lemnisco medial.

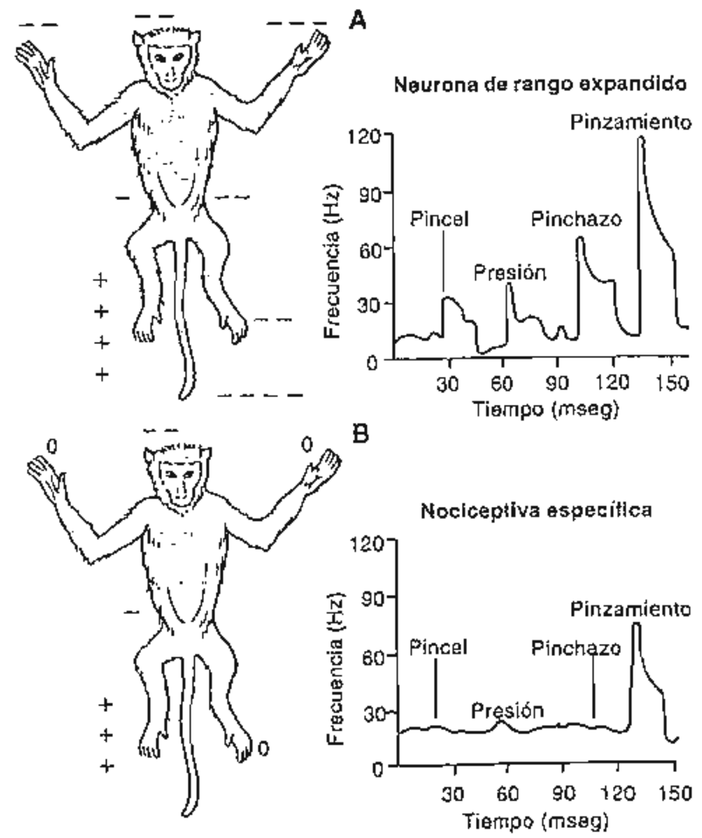


Fig. 62-35. Neuronas de segundo orden de rango expandido o multirreceptiva (*A*) y nociceptiva específica (*B*). La primera responde a estímulos dolorosos aplicados en su campo receptivo (*signos positivos*) con máxima activación, pero también lo hace ante estímulos inocuos. La segunda responde sólo a estímulos nociceptivos aplicados en su campo receptivo. (Adaptada de Willis, D. W., 1995.)

Sistema del cordón anterolateral (SAL). Las fibras finas que entran por la parte lateral de la médula espinal ingresan en el fascículo de Lissauer, donde ascienden uno o dos segmentos medulares para terminar en el asta posterior, en las láminas superficiales. De aquí nacen la mayoría de los axones que ascienden por el cordón anterolateral para constituir tres conjuntos de fibras. Al igual que en el

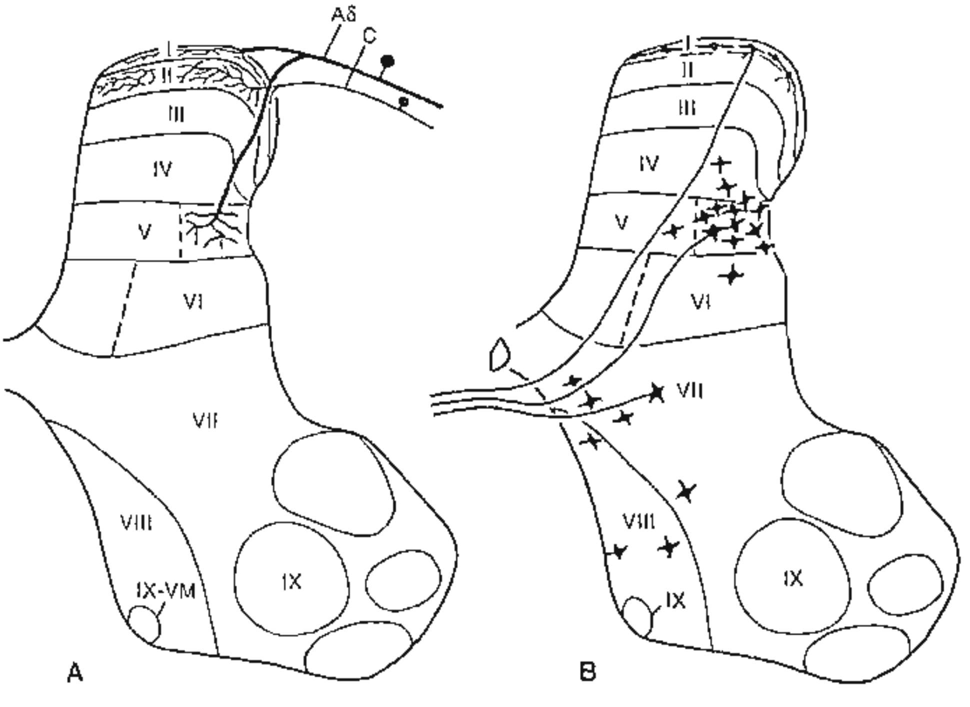

Aδ
C
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX-VM
IX
A
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
IX
B

Fig. 62-36. Origen del haz espinotalámico (*B*) y aferencias nociceptivas del asta posterior de la médula espinal (*A*). Las fibras Aδ terminan en las láminas I y V y las C en la II. (Adaptada de Brodal, P., 1993.)

cordón posterior, hay una distribución topográfica de las aferencias de las distintas partes del cuerpo (fig. 62-32).

Las neuronas de segundo orden que dan origen al SAL son activadas por estímulos nociceptivos, térmicos y mecánicos. Algunas responden a más de un estímulo; se las denomina *neuronas de amplio rango* o *de rango expandido multirreceptoras*, porque pueden ser activadas por estímulos mecánicos y térmicos, pero responden con máxima activación a los nociceptivos (fig. 62-35). Estas neuronas se encuentran principalmente en las láminas I y V, aunque se las puede hallar en otras. Se ha postulado que los estímulos inocuos (no nociceptivos), si bien las activan, no son suficientes para ser percibidos y sólo se perciben los nociceptivos. Estas respuestas a estímulos inocuos serían importantes en estados patológicos (véase cap. 63). Hay otras neuronas de segundo orden que sólo responden a estímulos dolorosos, a las que se denomina *nociceptivas específicas* (fig. 62-35).

Como en el caso del sistema lemniscal, las neuronas de segundo orden poseen campos receptivos inhibitorios, pero, a diferencia de los lemniscales, son muy amplios, por ejemplo, pueden abarcar todo un miembro.

El *haz espinotalámico* es el grupo de fibras más importante del SAL. Sus neuronas de segundo orden se encuentran en las láminas I, V y VII (fig. 62-36). Un 80% de sus axones cruzan la línea media por la comisura blanca anterior, para ascender por la parte ventral del cordón lateral y terminar en las neuronas de tercer orden ubicadas en tres núcleos del tálamo: ventral posterior (VP) en sus partes caudoventrales (las aferencias del cuerpo van al VPL y las de la cara al VPM), grupo nuclear posterior (PO) y núcleos intralaminares (IL), especialmente el central lateral (CL) (fig. 62-37). Los campos receptivos periféricos de las neuronas que reciben aferencias del haz espinotalámico a nivel del VPL-VPM son relativamente pequeños, mientras que los del CL abarcan toda una pierna o toda la cara. Esto in-

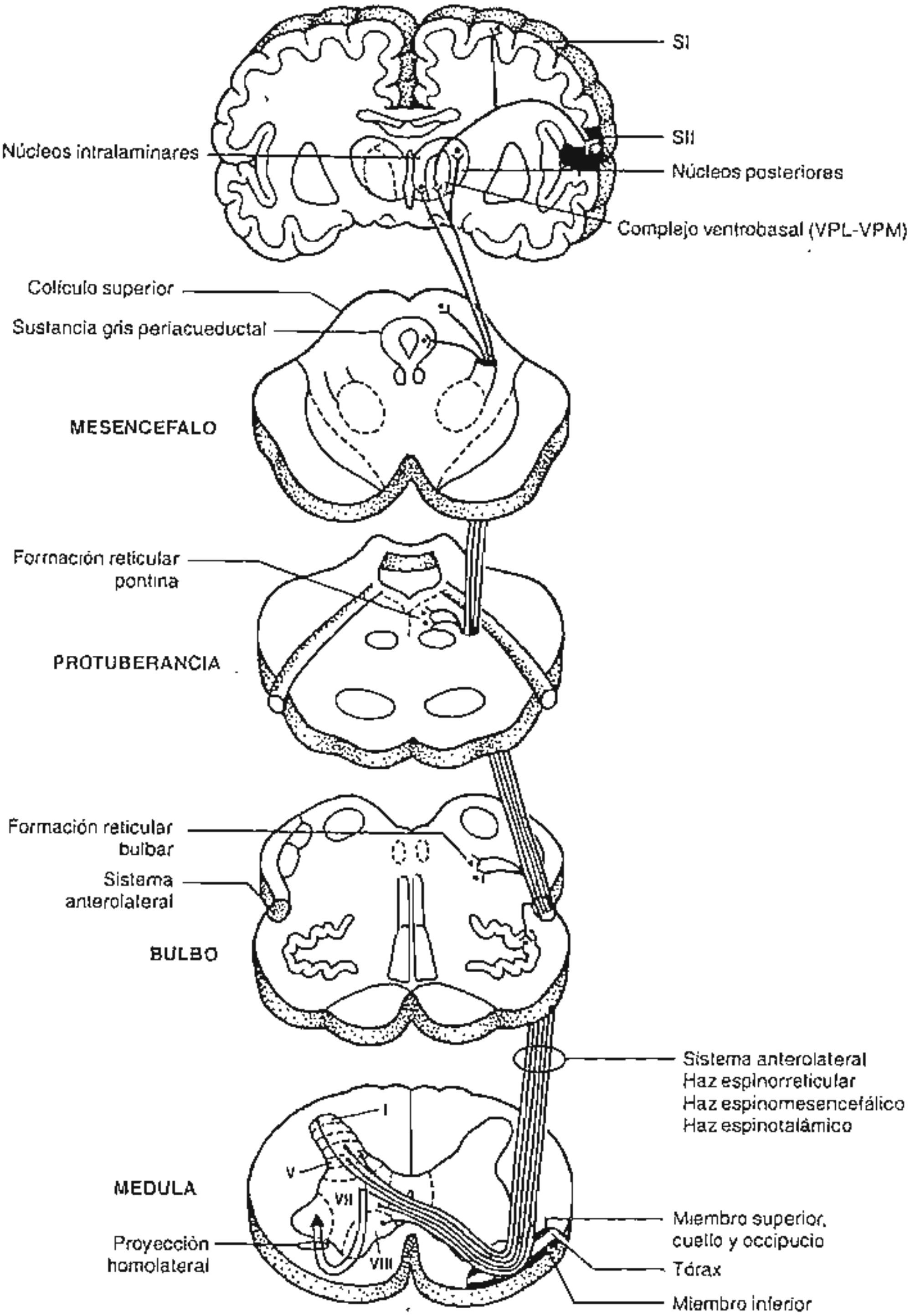

SI
SII
Núcleos intralaminares
Núcleos posteriores
Complejo ventrobasal (VPL-VPM)
Colículo superior
Sustancia gris periacueductal
MESENCEFALO
Formación reticular pontina
PROTUBERANCIA
Formación reticular bulbar
Sistema anterolateral
BULBO
Sistema anterolateral
Haz espinorreticular
Haz espinomesencefálico
Haz espinotalámico
I
V
VII
VIII
MEDULA
Proyección homolateral
Miembro superior, cuello y occipucio
Tórax
Miembro inferior

Fig. 62-37. Esquema de la organización, origen y terminación del sistema del cordón anterolateral. La mayoría de las fibras de este sistema son cruzadas, aunque hay un importante componente homolateral. Por razones de claridad, no todas las terminaciones en el tallo cerebral han sido dibujadas.

dica que la función de estas últimas terminaciones no es la de intervenir en la discriminación espacial, como veremos más adelante. Las aferencias que recibe el haz espinotalámico provienen de receptores nociceptivos, de temperatura y de algunos mecanorreceptores.

Otro sistema de fibras, originadas en las neuronas de segundo orden de las láminas VII y VIII, forman el *haz espinorreticular* (fig. 62-37), que inerva bilateralmente (fibras cruzadas y directas) la formación reticular del bulbo y de la protuberancia. Desde estas neuronas de tercer orden proyectan a los núcleos intralaminares del tálamo.

Un tercer grupo de fibras, originadas en las neuronas de segundo orden de las láminas I y V, constituyen el *haz espinomesencefálico*. Sus campos receptivos periféricos, en su mayoría, son grandes y contralaterales. Termina en varias estructuras mesencefálicas, como la sustancia gris periacueductal (SGPA), la formación reticular mesencefálica y el colículo superior o tubérculo cuadrigémino superior (fig. 62-37). Estas estaciones de relevo, SGPA y formación reticular, proyectan al hipotálamo, a través del cual esta vía se conecta con el sistema límbico. La estimulación de la formación reticular y de la SGPA produce huida, vocalización y comportamiento aversivo, lo cual indicaría que la información nociceptiva que llega a ellas es utilizada para la producción de respuestas afectivoemocionales antes que para la percepción del dolor.

Funciones sensoriales del cordón anterolateral. Las funciones del sistema anterolateral son fundamentalmente *termoalgésicas*. Si bien recibe aferencias provenientes de mecanorreceptores, que intervienen en la percepción del *tacto grueso* o *protopático* y de *vibraciones de baja frecuencia* (*flutter*), sus aferencias funcionalmente más importantes son las de *temperatura* y *dolor*, que participan en la percepción de estas dos submodalidades. Las aferencias térmicas también intervienen en los mecanismos de termorregulación corporal. Se ha postulado que a través de este sistema también llegaría la información para la percepción de *cosquillas*, *prurito*, *sensaciones sexuales* y de *fatiga muscular*.

La lesión del sistema anterolateral o la cordotomía anterolateral suprime el dolor. La lesión del sistema anterolateral produce la pérdida, del lado opuesto del cuerpo, de las características sensorial-discriminativas y afectivoemocionales del dolor (analgesia), pero también suprime la percepción de temperatura y genera alteraciones en la termorregulación. Dado que los aferentes primarios ascienden uno o dos segmentos medulares por el tracto de Lissauer antes de terminar en el asta posterior de la médula, la analgesia se observa uno o dos segmentos por debajo de la sección. La pérdida de la percepción de temperatura se podría evitar si la sección no involucra a las fibras que viajan por el extremo lateral del cordón anterolateral, que serían las encargadas de llevar la información de la temperatura (fig. 62-38). Actualmente la cordotomía se practica cada vez menos, debido a que el dolor retorna al cabo de algunos meses o años y a que ahora existen fármacos analgésicos más eficaces.

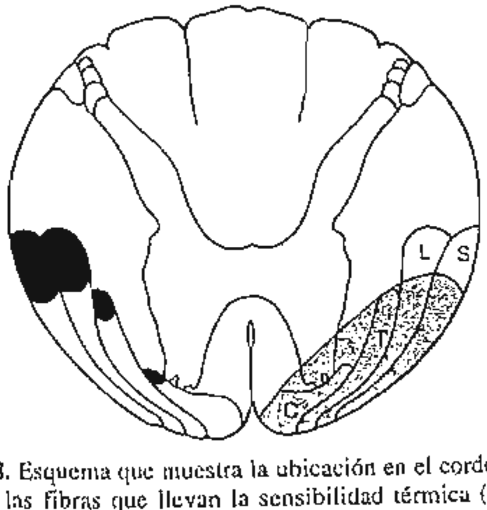
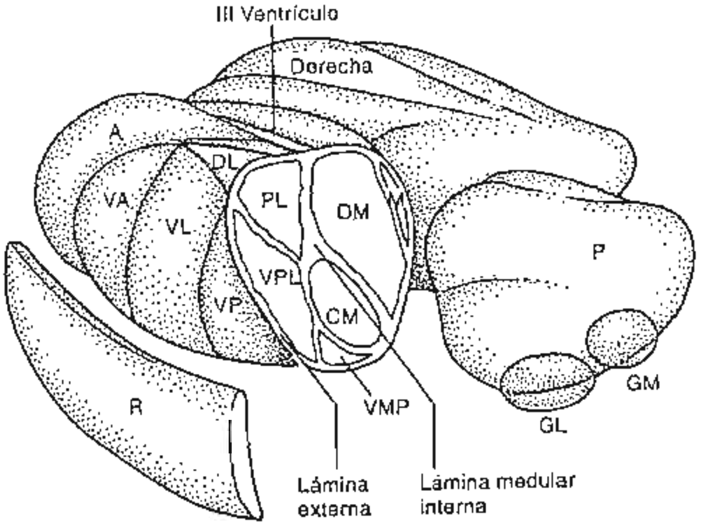


Fig. 62-38. Esquema que muestra la ubicación en el cordón anterolateral de las fibras que llevan la sensibilidad térmica (*zonas negras*). El área rayada representa una cordotomía, que interrumpe la transmisión del dolor pero deja indemnes las fibras que llevan la temperatura de las regiones sacra y lumbar. *C*, cervical; *T*, torácica; *L*, lumbar; *S*, sacra.

El tálamo es la principal estación de relevo de los sistemas sensoriales

El tálamo es una estructura bilateral y la más grande del diencéfalo. Su forma es parecida a la de un huevo y sirve de pared lateral al III ventrículo. Una banda angosta de sustancia blanca en forma de Y, llamada lámina medular interna, lo divide en tres grupos nucleares: anterior, lateral y medial (fig. 62-39). El *grupo anterior* está constituido por el núcleo anterior (A). El *grupo lateral* se divide a su vez en núcleos dorsales y ventrales. Entre los primeros se cuentan el dorsolateral (DL), que es anterior; el posterolateral (PL), que es intermedio, y el pulvinar (P), que es posterior.



Subdivisión	Núcleo	
Anterior	A	Anterior
Medial	DM	Dorsomedial
	M	Medial
Lateral		
Dorsal	DL	Dorsolateral
	PL	Posterolateral
	P	Pulvinar
Ventral	VA	Ventral anterior
	VL	Ventral lateral
	VP	Ventral posterior
	VPL	Ventral posterolateral
	VPM	Ventral posteromedial
Intralaminar	CM	Centromediano
Reticular	R	Reticular
Otros	GL	Geniculado lateral
	GM	Geniculado medial

Fig. 62-39. Esquema de los núcleos talámicos.

Debajo de este último se encuentran los núcleos geniculados medial (GM) y lateral (GL). Los núcleos ventrales comprenden el ventral anterior (VA), el ventral lateral (VL) y el ventral posterior (VP), que tiene una división lateral o ventral posterolateral (VPL) y otra medial o ventral posteromedial (VPM). El *grupo medial* incluye un núcleo grande, el dorsomediano (DM), y uno pequeño a lo largo del III ventrículo, el núcleo de la línea media (M), que va a conectarse con el del lado opuesto para formar la llamada masa intermedia. Inmersos en la lámina medular interna hay varios núcleos, que genéricamente se denominan intralaminares (IL), entre los que se destaca por su tamaño el centromediano (CM). Además están el parafascicular (PF) y el central lateral (CL). Rodeando lateralmente al tálamo y separado de los núcleos laterales, se halla el núcleo reticular (NR); éste es el único núcleo inhibitorio del tálamo y que no proyecta a la corteza cerebral.

En el tálamo hacen escala todas las aferencias sensoriales —salvo la olfatoria— que terminan en los núcleos de *relevo específico*, así denominados porque a ellos arriban aferencias sensoriales y motoras determinadas, que proyectan a áreas precisas de la corteza cerebral.

El *núcleo ventral posterior* (VPL y VPM), cuyo equivalente en el hombre es el ventrocaudal (VC), recibe los sistemas lemniscal, espinotalámico y espinocervicotalámico (o dorsolateral). Estas aferencias se distribuyen de manera tal que establecen una representación topográfica de la superficie corporal del lado opuesto (fig. 62-40). La cara lo hace en el VPM y el cuerpo en el VPL. Esta organización somatotópica se construye en función de la densidad de inervación más que de la geometría corporal. Así, la lengua, los labios y los dedos ocupan mayor superficie. Otra característica de las neuronas talámicas que reciben aferencias lemniscales es que poseen campos receptivos periféricos contralaterales pequeños, aunque mayores que los de las neuronas de segundo orden, y que pueden estar rodeados por campos inhibitorios. La mayoría de las neuronas del VP responden exclusivamente a una submodalidad sensorial, por ejemplo, unas al tacto ligero, otras a vibraciones, otras a presión, etc., lo cual indica que sobre ellas actúan determinados receptores. Existe cierta segregación entre las submodalidades. Las aferencias de los mecanorreceptores cutáneos se agrupan en las partes centrales del núcleo y las propioceptivas lo hacen en la periferia de la representación cutánea, en las regiones anterodorsales del VPL que se conocen como VPLo (fig. 62-41). En el ser humano su equivalente es el *núcleo ventral intermedio* (*Vim*). Las aferencias termoalgésicas terminan en las neuronas ventrocaudales del VP.

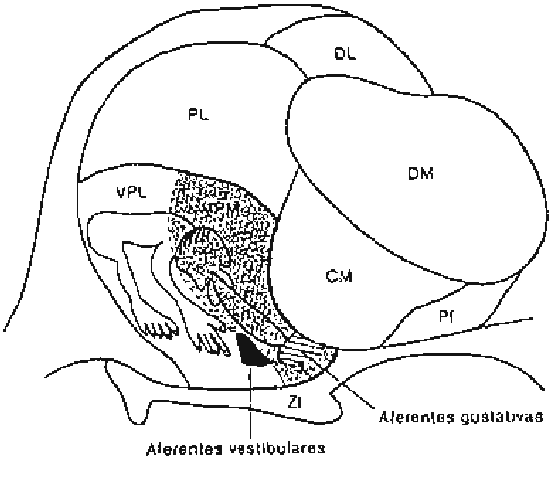


Fig. 62-40. Esquema de la distribución somatotópica de las aferencias lemniscales en los núcleos de relevo específico del complejo ventrobasal del tálamo contralateral. La información de la cara, transmitida por las vías trigeminales, ocupa parte sustancial de este complejo en su zona medial, en el llamado núcleo ventroposteromedial (*VPM*). El resto de la información del cuerpo termina en las partes laterales del complejo, en el núcleo ventroposterolateral (*VPL*). Obsérvese la mayor representación de los labios, la lengua y los dedos de manos y pies. *Pf*, núcleo parafascicular; *ZI*, zona incierta; para las demás abreviaturas véase la figura 62-39. (Redibujada de Hassler, R., 1975.)

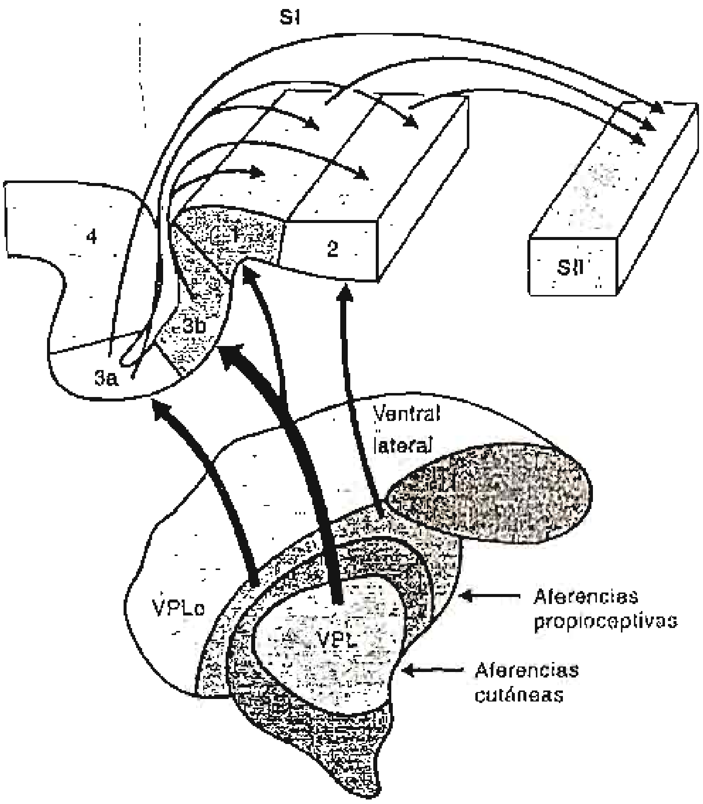


Fig. 62-41. Aferencias lemniscales hacia el núcleo ventroposterolateral (*VPL*). Hay segregación entre las aferencias cutáneas que terminan en la parte central del núcleo y las aferencias propioceptivas que lo hacen en la periferia, sobre todo en la parte rostral del núcleo ventral posterior, que se conoce como *VPLo*. Desde estas terminaciones, el complejo ventrobasal proyecta a SI.

El *grupo nuclear posterior* (PO), ubicado en la parte caudal del VP, recibe aferencias conducidas por los mismos sistemas que inervan al VP. Estas terminaciones no tiene una organización somatotópica y no han sido estudiadas con tanto detalle como en el VP. Muchas de sus neuronas responden a más de un estímulo sensorial. Así, pueden responder al dolor, tacto o temperatura y también a otras modalidades sensoriales. Sus campos receptivos periféricos, ipsilaterales o contralaterales, raramente son pequeños.

Los *núcleos intralaminares*, en especial el CL, reciben aferencias de la vía espinotálamica, de la espinorreticulotálamica y posiblemente de la espinocervicotalámica. Estas aferencias no tienen una distribución somatotópica y sus neuronas responden preferentemente al dolor. Sus campos receptivos ipsilaterales y contralaterales son grandes.

El núcleo ventral posterior es la principal inervación de la corteza sensorial. Las neuronas de tercer orden del VP, que reciben aferencias de los mecanorreceptores cutáneos, proyectan a las *áreas 3b y 1 de la corteza somatosen-*

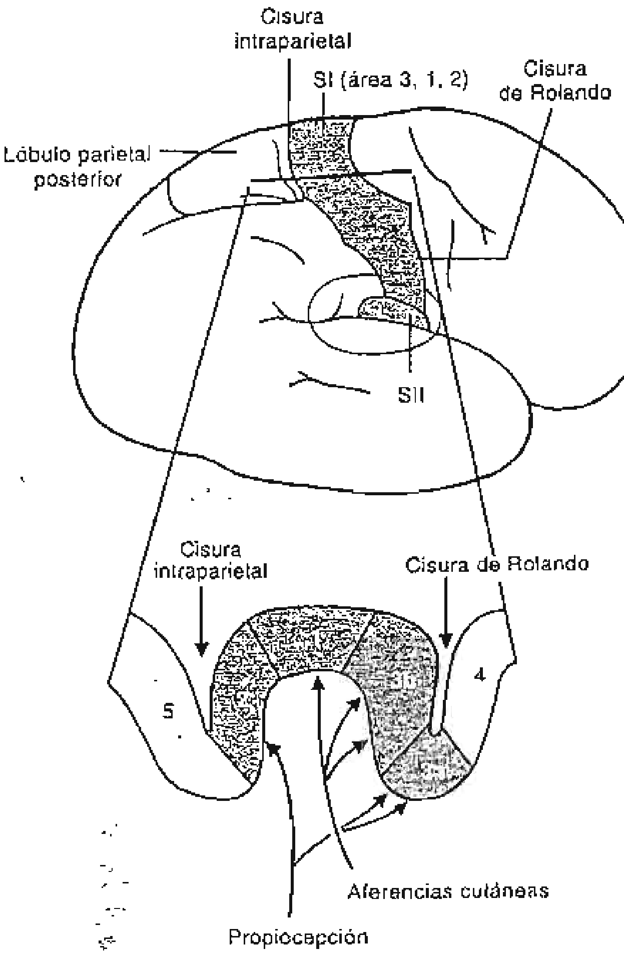

Cisura intraparietal
SI (área 3, 1, 2)
Cisura de Rolando
Lóbulo parietal posterior
SII
Cisura intraparietal
Cisura de Rolando
5
4
Aferencias cutáneas
Propiocepción

Fig. 62-42. Aferencias talamocorticales a SI. Las aferencias cutáneas arriban a las áreas 1 y 3b, pero principalmente a esta última, y las propioceptivas a las áreas 3a y 2, pero principalmente a la primera.

sorial primaria (SI) homolateral, donde inervan la capa IV. Sin embargo, la mayoría de esas fibras terminan en el área 3b (fig. 62-42). Las neuronas que reciben aferencias propioceptivas y posiblemente vestibulares inervan las *áreas 3a y 2* de la corteza sensorial primaria. En este caso, la mayoría de las fibras terminan en el área 3a (fig. 62-42).

En el ser humano y los grandes monos, el área somatosensorial secundaria (SII) no recibe aferencias directas del tálamo, pero sí del área primaria (SI). En otras especies y en los primates, el núcleo VP proyecta también a SII.

El grupo nuclear posterior proyecta a la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7), y los *núcleos intralaminares*, a la corteza cerebral en forma difusa, incluidas SI y SII. La función de estos últimos estaría relacionada con la activación cortical y la atención selectiva más que con la percepción sensorial.

La proyección talamocortical viaja por el segmento posterior de la cápsula interna.

Corteza somatosensorial

(14)

Corresponde a la llamada neocorteza, es decir, a la corteza cerebral más reciente desde el punto de vista filogenético, la cual es virtualmente exclusiva de los mamíferos ya que en otras especies no se la observa, salvo en algunos pájaros en los que hay cierto esbozo. En los animales superiores se pliega, de tal manera que en el hombre sus dos terceras partes se encuentran en las cisuras y surcos. Sin embargo, las cortezas más antiguas, como la arquicorteza (hipocampo) y la paleocorteza (olfatoria), no se pliegan. El plegamiento cortical aumenta la relación superficie/volumen con respecto a la corteza no plegada de los lisencéfalos (roedores).

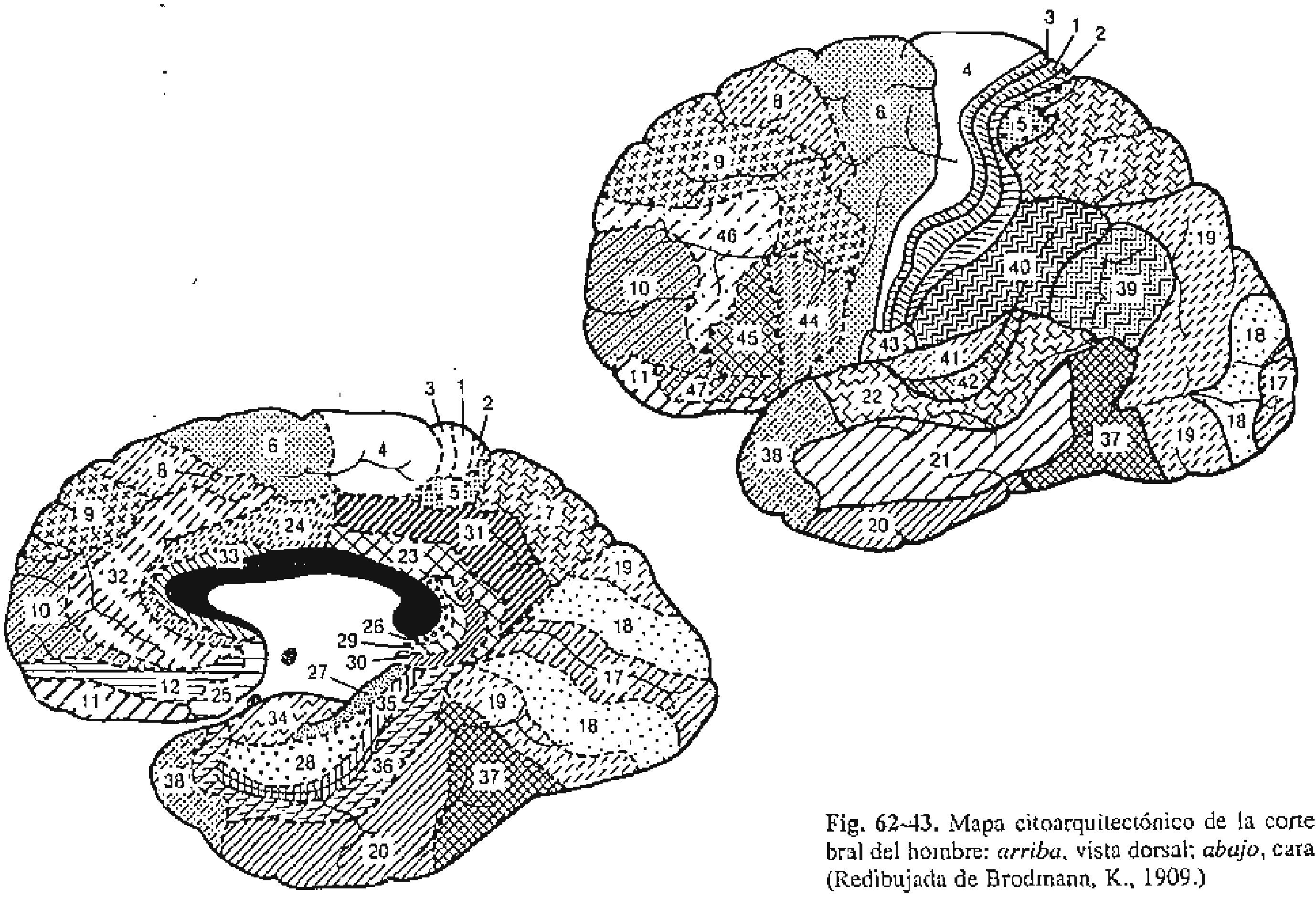

3
1
2
4
6
8
5
7
9
46
40
19
10
39
44
45
43
18
41
11
47
42
17
22
37
19
18
38
21
20
3
1
2
6
4
8
5
9
7
24
31
33
23
19
32
10
26
18
29
30
27
17
11
12
25
19
34
35
18
28
36
37
38
20

Fig. 62-43. Mapa citoarquitectónico de la corteza cerebral del hombre: *arriba*, vista dorsal; *abajo*, cara interna. (Redibujada de Brodmann, K., 1909.)

Desde principios del siglo xx y sobre la base de estudios histológicos, la corteza cerebral fue dividida en áreas, con la idea de que las diferencias estructurales podían reflejar distintas funciones. De esos estudios surgieron varios mapas citoarquitectónicos, de los cuales el más utilizado en el ser humano es el de Brodmann (fig. 62-43).

Si bien el número de neuronas de la neocorteza es muy grande, de alrededor de 10 billones, su importancia funcional no reside en esta característica (ya que el cerebelo, por ejemplo, posee entre 20 y 40 billones de neuronas), sino en su rica sinaptología intracortical y en las conexiones con otras estructuras neurales, que le confieren un sustrato flexible, abierto y apto para desarrollar diferentes funciones.

Los neuroanatomistas dividieron a la neocorteza, desde el punto de vista funcional, en áreas motoras, sensoriales y asociativas. Las áreas motoras fueron definidas por su capacidad para generar movimientos; las sensoriales, como aquellas que reciben aferencias periféricas directas, y las asociativas, como aquellas áreas que no reciben proyecciones periféricas directas. Esta visión, simple y elemental, actualmente no es del todo correcta, pero resulta operativamente útil.

Se han descrito varias áreas corticales que reciben aferencias somatoviscerales. Sin embargo, muchas de ellas no se han podido confirmar en los grandes monos ni en el ser humano. Clásicamente se describen dos áreas sensoriales somáticas, SI y SII.

La presencia de áreas sensoriales individuales es una adquisición filogenética reciente. En los mamíferos inferiores (marsupiales y roedores) están entremezcladas con las áreas motoras, que se van separando a medida que se asciende en la escala filogenética. Así, en los carnívoros están parcialmente segregadas, para estar totalmente separadas en los primates y en el hombre. Se disponen de manera tal que las áreas motoras se ubican por delante de las sensoriales.

Area somatosensorial primaria (SI). Ocupa la circunvolución parietal ascendente o posrolándica (fig. 62-44). Está constituida por las *áreas 3, 1 y 2 de Brodmann*. La primera fue posteriormente dividida por los Vogt en 3a y 3b. Esta última se encuentra en la mayoría de las especies, de ahí que algunos investigadores la consideren como la verdadera SI.

Pertenece a la corteza granular, es decir, en la que está bien desarrollada la capa IV de células granulares, si bien este desarrollo no es parejo en las cuatro áreas, ya que es mayor en el área 3b. En esta capa terminan las aferencias talámicas.

Estas diferentes áreas están conectadas entre sí y con áreas vecinas como el área motora 4 y la parietal posterior 5 (figs. 62-41 y 62-45).

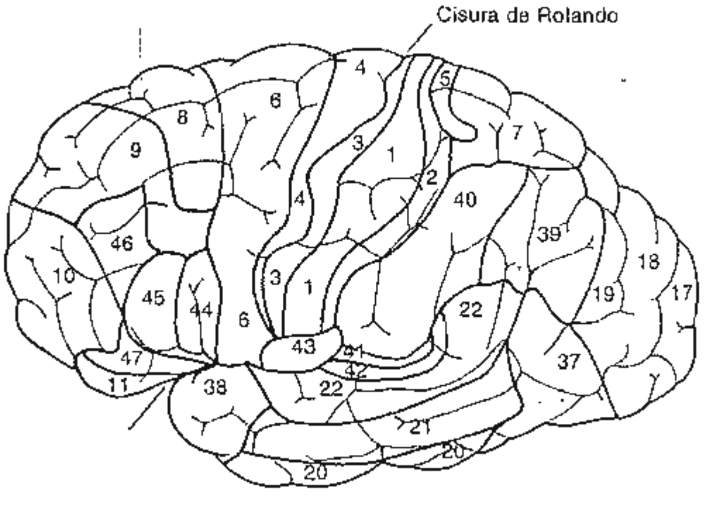


Fig. 62-44. Ubicación del área SI en la corteza cerebral del hombre. Se encuentra por detrás de la cisura de Rolando, ocupando las áreas 3, 1 y 2 de Brodmann. El área 3a se encuentra sumergida en el labio posterior de la cisura de Rolando o central.

Como se dijo anteriormente, las aferencias propioceptivas del núcleo VP del tálamo proyectan al área 3a y en menor medida a la 2, mientras que las aferencias de mecanorreceptores cutáneos, tanto de adaptación rápida como lenta, así como las aferencias termoalgésicas, lo hacen al área 3b y en menor medida al área 1. Así, *en las áreas 3a y 2 predominan las aferencias propioceptivas y en la 3b y 1 las provenientes de los mecanorreceptores*, con la particularidad de que el área 1 recibe los de adaptación rápida. Al igual que en el tálamo, en SI hay una organización somatotópica de la superficie corporal contralateral (figs. 62-46 y 62-47). Este mapa neural, llamado *homúnculo sensorial*, fue sospechado desde hace mucho tiempo por los neurólogos. H. Jackson, observando los ataques epilépticos de algunos pacientes, que se iniciaban con alteraciones de la sensibilidad (parestesias) como adormecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor a nivel de los dedos y que se propagaban a la mano, brazo, hombro, espalda y pierna del mismo lado, interpretó que esta secuencia ordenada de activación revelaba la existencia de una representación de esas partes del cuerpo en la corteza cerebral.

El homúnculo sensorial se caracteriza porque la representación del pie y de la pierna ocupa la superficie interna del hemisferio, mientras que la de la cara ocupa la parte lateral de la circunvolución posrolándica, por encima de la cisura de Silvio. En este mapa la figura del cuerpo está distorsionada, porque el tamaño de la representación es función de la densidad de inervación (fig. 62-46). Las zonas más ricamente inervadas, como la *región perioral*, la *lengua* y los *dedos*, sobre todo el índice de la mano, ocupan mayor superficie. Posteriores estudios, realizados con técnicas de registro más refinadas (microelectrodos), demostraron que en cada una de estas áreas hay una representa-

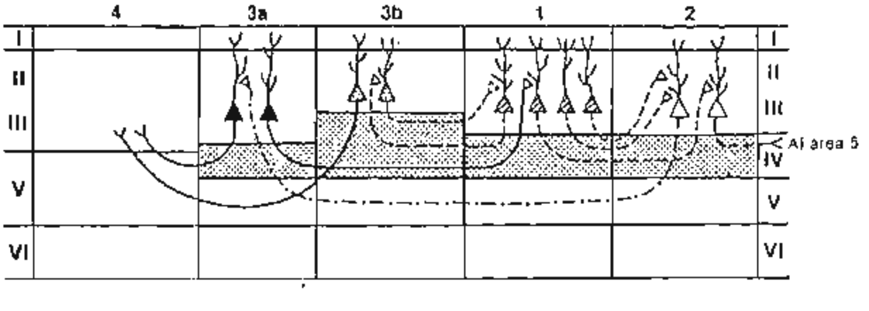


Fig. 62-45. Relaciones sinápticas entre las diferentes áreas de Brodmann que constituyen la corteza somatosensorial primaria (SI) y de éstas con las áreas vecinas 4 y 5. Obsérvese el gran desarrollo de la capa IV en el área 3b. (Adaptada de Kaas, J. H., 1983.)

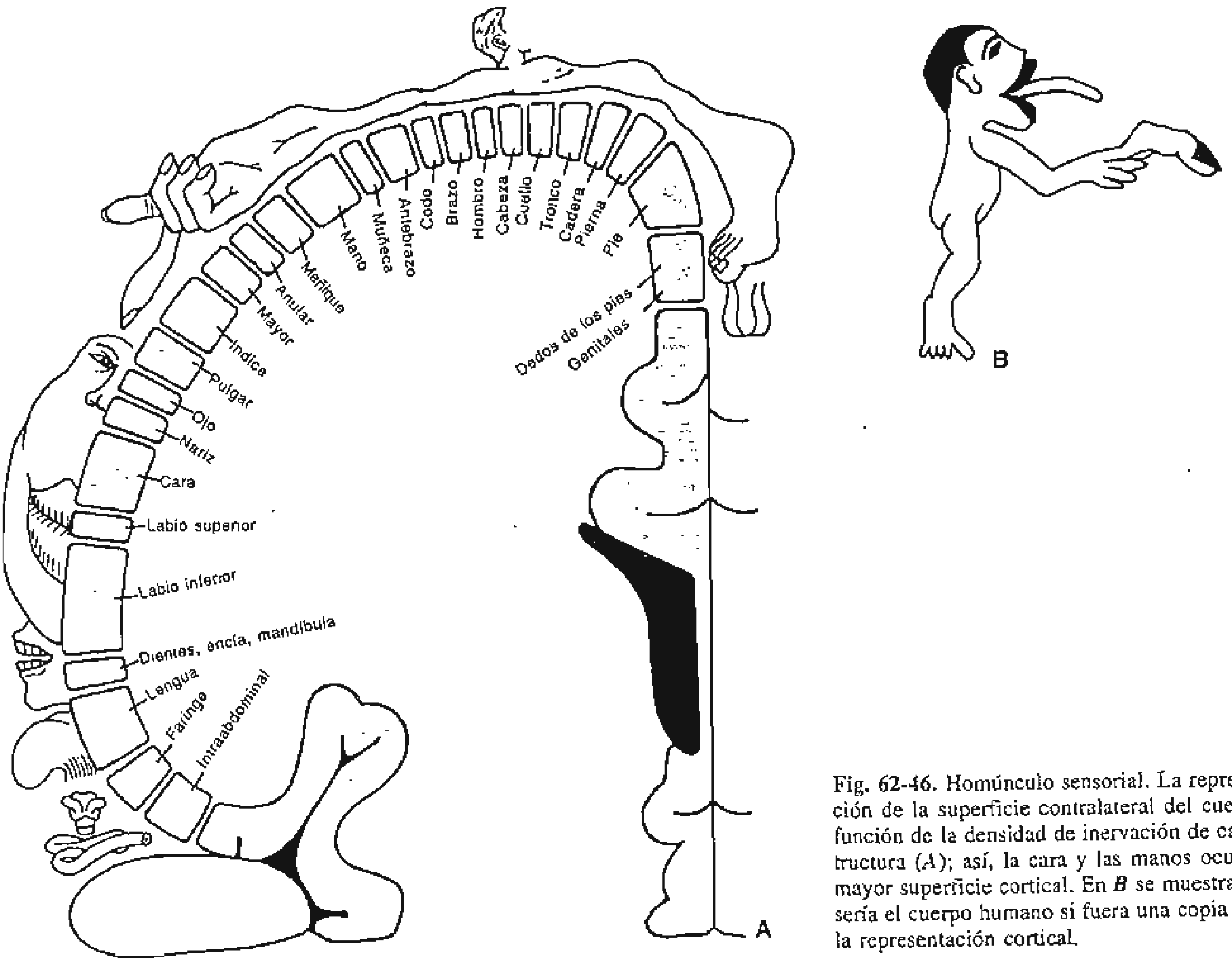

Mano
Muñeca
Antebrazo
Codo
Brazo
Hombro
Cabeza
Cuello
Tronco
Cadera
Pierna
Pie
Dedos de los pies
Genitales
Meñique
Anular
Mayor
Índice
Pulgar
Ojo
Nariz
Cara
Labio superior
Labio inferior
Dientes, encía, mandíbula
Lengua
Faringe
Intraabdominal
A
B

Fig. 62-46. Homúnculo sensorial. La representación de la superficie contralateral del cuerpo es función de la densidad de inervación de cada estructura (*A*); así, la cara y las manos ocupan la mayor superficie cortical. En *B* se muestra cómo sería el cuerpo humano si fuera una copia fiel de la representación cortical.

ción de la superficie contralateral del cuerpo; estas representaciones son una imagen en espejo de las vecinas (fig. 62-48). Sin embargo, esta representación múltiple no se observa en todas las especies.

Dentro de un área particular de SI, todas las neuronas a lo largo de una línea perpendicular a la superficie cortical tienen *respuestas similares* y el *mismo campo receptivo periférico*. A esta característica se la conoce como *organización columnar* (fig. 62-49). Por ejemplo, hay columnas para mecanorreceptores de adaptación rápida de un campo receptivo y otra columna vecina, del mismo campo, para mecanorreceptores de adaptación lenta. También hay columnas que responden a estímulos vibratorios, otras al tacto ligero, otras a la presión, etc. Estas columnas serían *módulos funcionales elementales*, encargados del procesamiento inicial de la información que arriba a la corteza.

Las neuronas de SI del área 3b responden a estímulos simples como tacto ligero, presión, vibraciones, y sus campos receptivos periféricos contralaterales son relativamen-

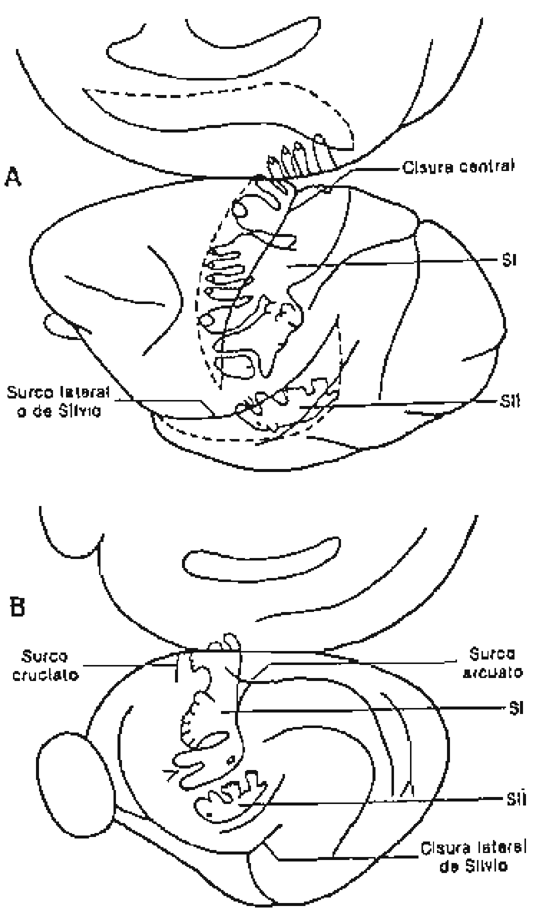

A
Cisura central
SI
Surco lateral o de Silvio
SII
B
Surco cruciato
Surco arcuato
SI
SII
Cisura lateral de Silvio

Fig. 62-47. Organización somatotópica de la corteza somatosensorial I y II en primates (*A*) y en el gato (*B*), establecida por el método de los potenciales evocados. Una figura distorsionada del cuerpo ocupa las cuatro áreas citoarquitectónicas de SI. Las líneas punteadas indican los fondos de los surcos y de las cisuras. (Adaptada de Woolsey, C. N., 1958.)

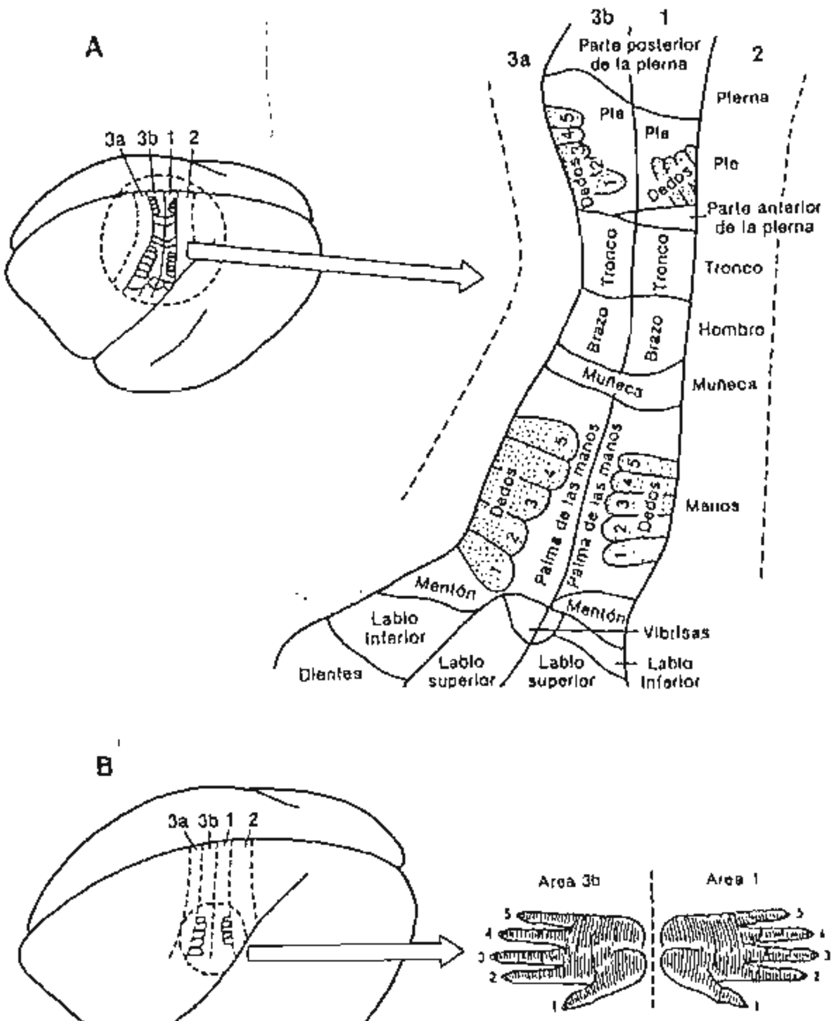

A
3a 3b 1 2
3b
1
3a
2
Parte posterior de la pierna
Pie
Pie
Dedos 1 2 3 4 5
Pierna
Pie
Dedos
Parte anterior de la pierna
Tronco
Tronco
Tronco
Brazo
Brazo
Hombro
Muñeca
Muñeca
Dedos 1 2 3 4 5
Palma de las manos
Palma de las manos
Dedos 1 2 3 4 5
Manos
Mentón
Mentón
Labio inferior
Vibrisas
Dientes
Labio superior
Labio superior
Labio inferior
B
3a 3b 1 2
Area 3b
Area 1
5
4
3
2
1

Fig. 62-48. *A.* Esquema de la representación múltiple en el área SI del mono *Buho*. A la izquierda, representación general en las áreas 3b y 1, que a la derecha se observa ampliada. *B.* Representación de la mano, que se toma como ejemplo para mostrar que estas representaciones en SI son una imagen en espejo una de la otra. (Adaptada de Kaas, J. H., 1980 y 1983.)

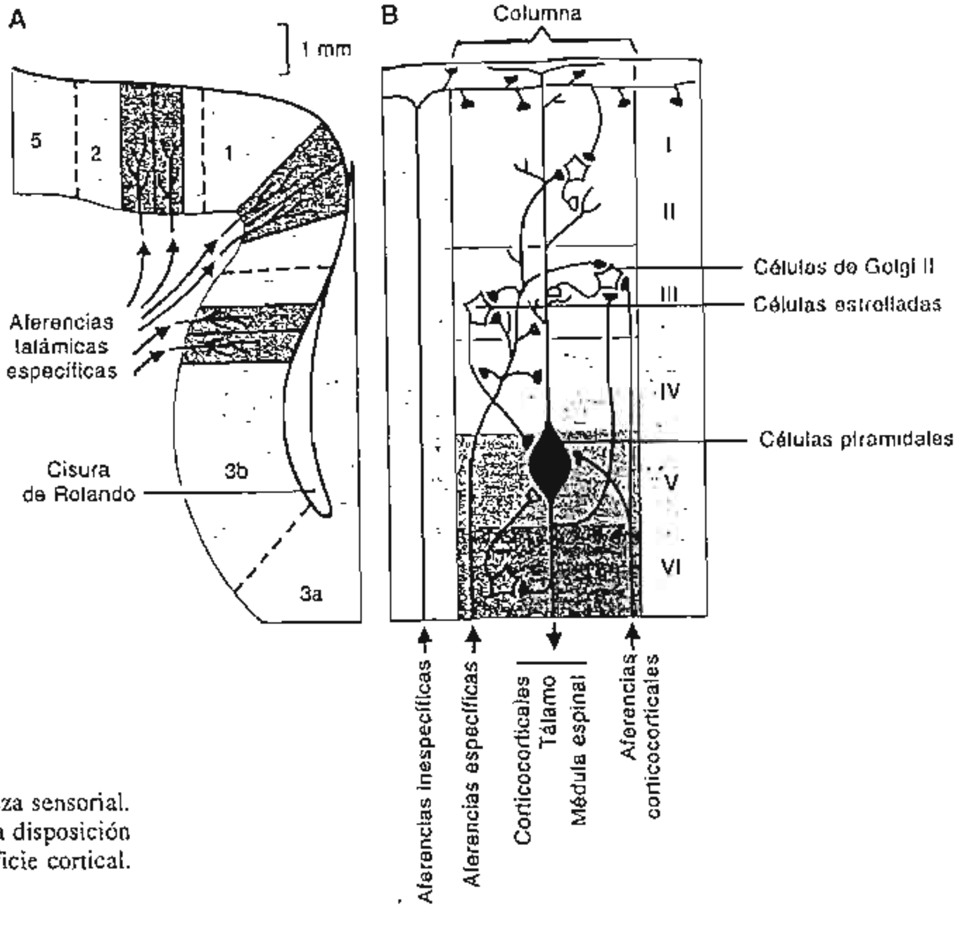

A
1 mm
5
2
1
Aferencias talámicas específicas
Cisura de Rolando
3b
3a
B
Columna
I
II
III
IV
V
VI
Células de Golgi II
Células estrelladas
Células piramidales
Aferencias inespecíficas
Aferencias específicas
Corticocorticales
Tálamo
Médula espinal
Aferencias corticocorticales

Fig. 62-49. Organización columnar de la corteza sensorial. *A.* Corte sagital que muestra un esquema de la disposición de algunas columnas en relación con la superficie cortical. *B.* Esquema de una columna.

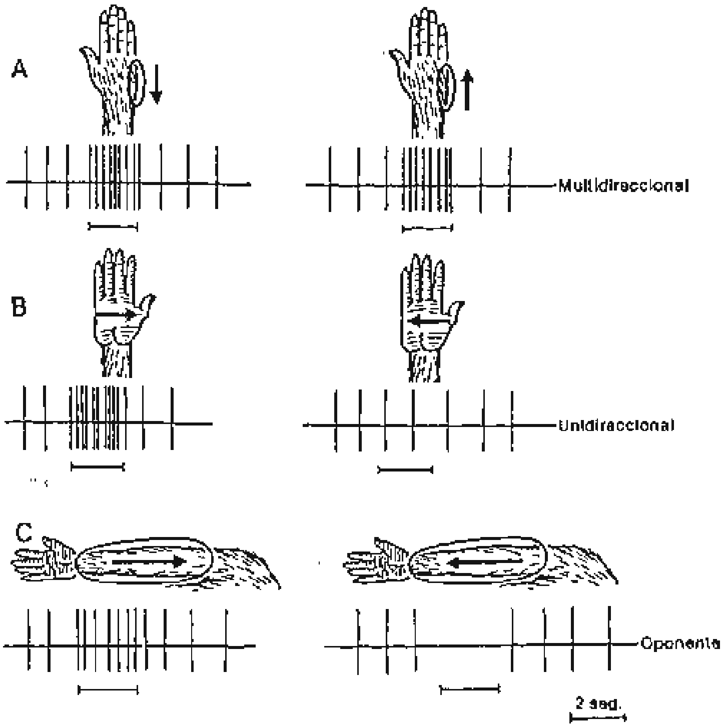


Fig. 62-50. Neuronas sensibles al desplazamiento del estímulo en la corteza somatosensorial primaria del mono (áreas 2 y 1). *A*. Neurona que responde al desplazamiento del estímulo táctil (*flecha*) en ambas direcciones en el campo periférico, delimitado por la línea continua (neurona multidireccional). *B*. Neurona que responde al estímulo en un solo sentido (neurona unidireccional). *C*. Neurona que responde en un sentido del desplazamiento del estímulo y se inhibe cuando éste tiene sentido contrario (neurona opuesta). La línea debajo de la actividad neuronal indica el tiempo de aplicación del estímulo. (Modificada de Costanzo, R. M. y col., 1980.)

te pequeños; por ejemplo, una o dos falanges de un dedo. Pero también hay neuronas que responden a *estímulos complejos;* serían *neuronas de orden superior* que realizan un procesamiento más elaborado de la información que reciben, y cuyos campos receptivos periféricos son más grandes que los del área 3b; por ejemplo, varios dedos. Estas neuronas se encuentran en las áreas 1 y 2, y a ellas convergen aferencias de distintas submodalidades y de campos receptivos adyacentes provenientes de las áreas primarias 3a y 3b. Así, en las *áreas 1 y 2* hay neuronas que responden al *desplazamiento del estímulo* sobre la piel y a la *dirección* de éste (fig. 62-50), y en el *área 2*, neuronas que responden a los *bordes*, la *forma* y el *tamaño* del objeto que provoca el estímulo (fig. 62-51). Esto les permite elaborar respuestas sensoriales complejas, tales como la *grafestesia* y la *estereognosia*, pero además intervenir en el *control de los movimientos voluntarios precisos*, como lo demuestra el bloqueo farmacológico de la representación de la mano en el área 2 en primates, que impide la realización de movimientos adecuados con los dedos para asir un objeto pequeño entre ellos. En el *área 3a* se han descrito neuronas que se activan cuando el animal adopta una postura con uno de sus miembros, pero no durante el movimiento para adquirirla (fig. 62-52).

Funciones de SI. Las áreas de SI tienen diferentes funciones. El *área 3a* es la menos estudiada de todas por la dificultad para acceder a ella, dado que está sumergida en la cisura de Rolando. Se ha demostrado que estaría involucrada en los mecanismos neurales de la percepción del *sentido de posición*, como lo demuestra la activación de sus neuronas cuando un miembro adopta una postura. Además provee de *información propioceptiva* al área 2 y en menor medida a la 1.

El *área 3b* participa en los *aspectos discriminativos de la sensibilidad táctil* (intensidad, localización y duración) y en la determinación de las características del estímulo: tacto ligero, presión, vibración, y elabora la información que permite percibir texturas. También provee de información táctil a las áreas 1 y 2, especialmente a la primera, la cual es usada por el *área 1* para la determinación de *texturas* y para la *grafestesia*.

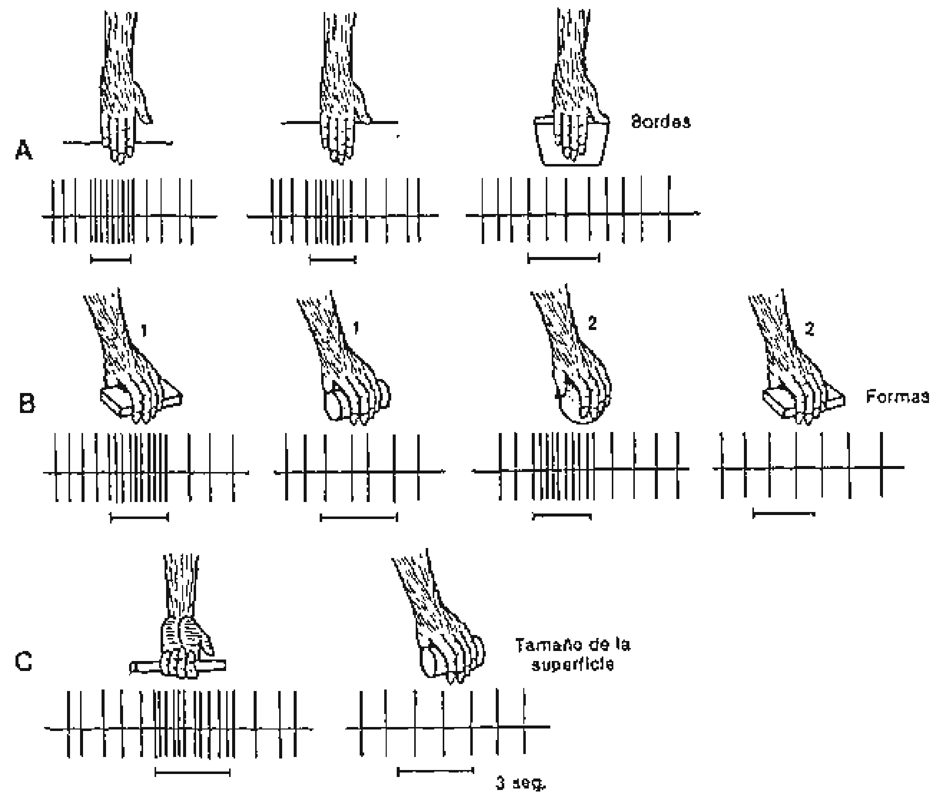


Fig. 62-51. Actividad de las neuronas del área 2 de SI, que responden a estímulos cutáneos complejos en primates. *A*. Neurona que responde a bordes aplicados en las falanges distales y proximales, pero no a estímulos planos. *B*. La neurona 1 responde a formas rectangulares, pero no a las cilíndricas, y la neurona 2 a formas esféricas, pero no a las rectangulares. *C*. Neurona que responde a estímulos de superficie pequeña, por ejemplo, un lápiz entre los dedos, pero no cuando el objeto es de mayor tamaño, como un cilindro de mayor diámetro. La línea debajo de la actividad neuronal indica el tiempo de aplicación del estímulo. (Modificada de Iwamura, Y. y col., 1978.)

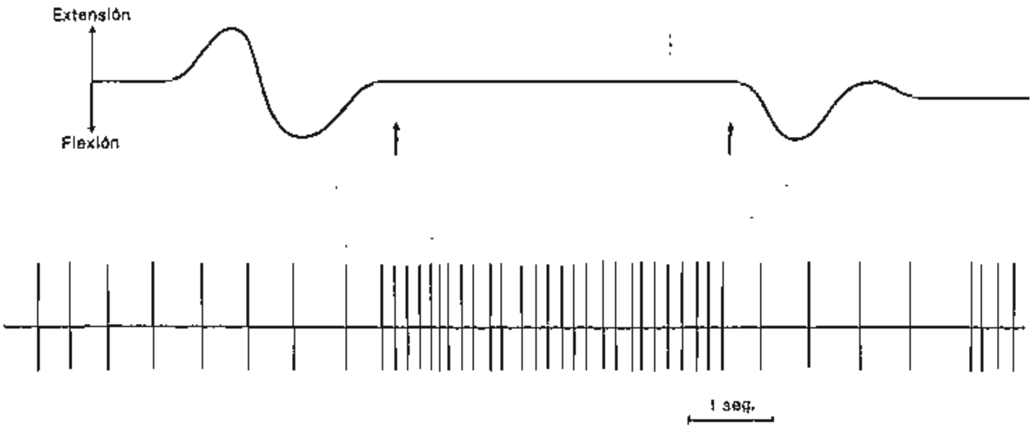


Fig. 62-52. Esquema de la actividad de una neurona del área 3a, la cual aumenta cuando el animal mantiene la posición del miembro en la zona correcta, señalada entre las flechas en el trazado superior, el que indica los movimientos de flexión y extensión de la muñeca que realiza el animal para colocar el miembro en la posición correcta. Durante esos movimientos la neurona no modifica sus descargas. (Adaptada de Tanji, J., 1976.)

El *área 2* permite determinar formas, tamaños y bordes. Es responsable de la *grafestesia* y de la *estereognosia.*

Lesión del área SI. Produce la pérdida de todas las funciones relacionadas con la discriminación táctil, la discriminación de dos puntos, la grafestesia, la estereognosia, el sentido de vibración (palestesia), de posición (estatoestesia) y de movimiento (cinestesia). Se altera la discriminación termoalgésica y se mantiene el tacto grosero y cierto poder localizador del estímulo. La lesión del área 3b reproduce la mayoría de estas alteraciones, ya que provee la información básica a las áreas 1 y 2, que a su vez la reprocesan.

Area somatosensorial secundaria (SII). Se localiza en el labio anterior de la cisura de Silvio y se extiende muy poco sobre la convexidad lateral del hemisferio (fig. 62-53, *A*). Su superficie es una cuarta parte de la de SI. Recibe aferencias cutáneas de bajo umbral directas del complejo ventrobasal del tálamo en los primates y de SI en el hombre y los grandes monos. Tiene doble representación contralateral de la superficie del cuerpo, una dorsal y otra más ventral. En la representación dorsal la cara se ubica hacia la superficie, seguida por la mano, el brazo, el tronco y el miembro inferior (fig. 62-53, *B*). La lesión de SII en primates produce la imposibilidad de *reconocer* o *discriminar objetos por su textura y tamaño.*

Una alta proporción, más del 80%, de las neuronas de SII se caracterizan por responder a estímulos cutáneos a los cuales el animal les presta atención. Por ejemplo, cuando manipula un objeto con sus manos. Alrededor de la mitad de esas neuronas responden aumentando su actividad y la otra mitad disminuyéndola. Estas respuestas complejas han hecho pensar que el área somatosensorial secundaria podría ser un área de orden superior o asociativa. Como confirmación se señala el hecho de que recibe información de todas las áreas de SI. Incluso se postula que en el ser humano y en los grandes monos SI es la única fuente de aferencias. La lesión de SI suprime en SII todos los campos receptivos periféricos somatosensoriales. A su vez, las neuronas de SII proyectan a áreas de la corteza de la ínsula, y a través de ellas la información llega a la amígdala y al hipocampo. Esta relación es de capital importancia para el aprendizaje y la memorización a través del tacto, de ahí que su lesión los altere.

También hay cierta proporción de neuronas de SII cuyas aferencias contralaterales se suprimen por sección del cuerpo calloso (fibras comisurales). Esta relación es importante para que el aprendizaje de texturas o de tamaños efectuado por una mano sea transferido a la otra. La sección de las fibras comisurales lo impide.

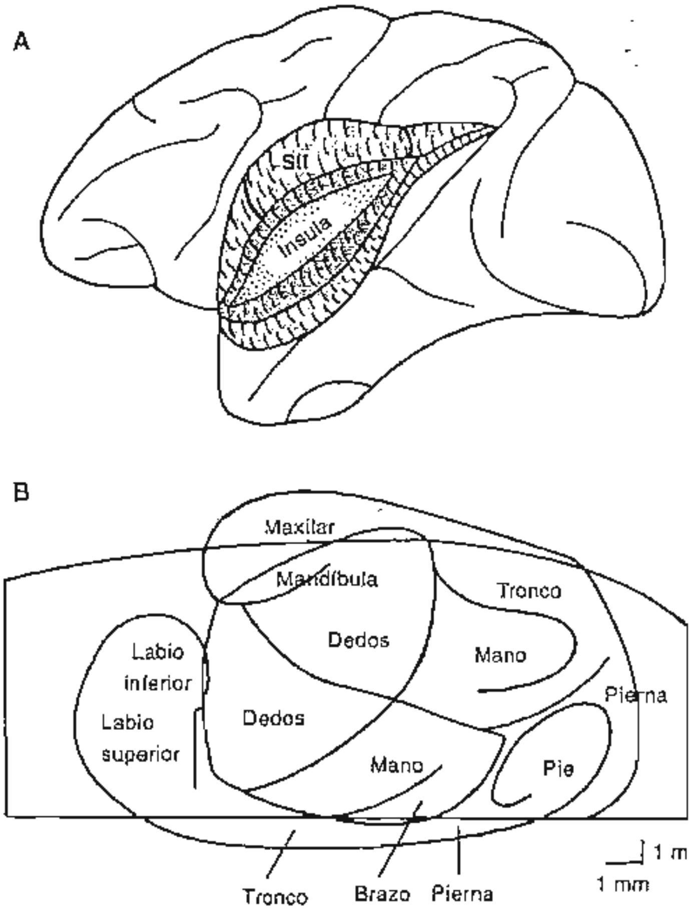


Fig. 62-53. Localización y organización somatotópica del área somatosensorial secundaria (SII) en primates. En *A*, la cisura de Silvio o lateral se ha abierto para observar la ubicación de SII en su labio anterior. *B*. Doble representación, una dorsal y otra más ventral. Ambas representaciones tienen la cara hacia adelante, y la dorsal asoma ligeramente sobre la superficie cortical. (Adaptada de Burton, H. y col. J. Comp. Neurol. 355:539-562, 1995, y de Krubitzer, L. A., en Somesthesis and the Neurobiology of the Somatosensory Cortex, 1996, pp. 173-186.)

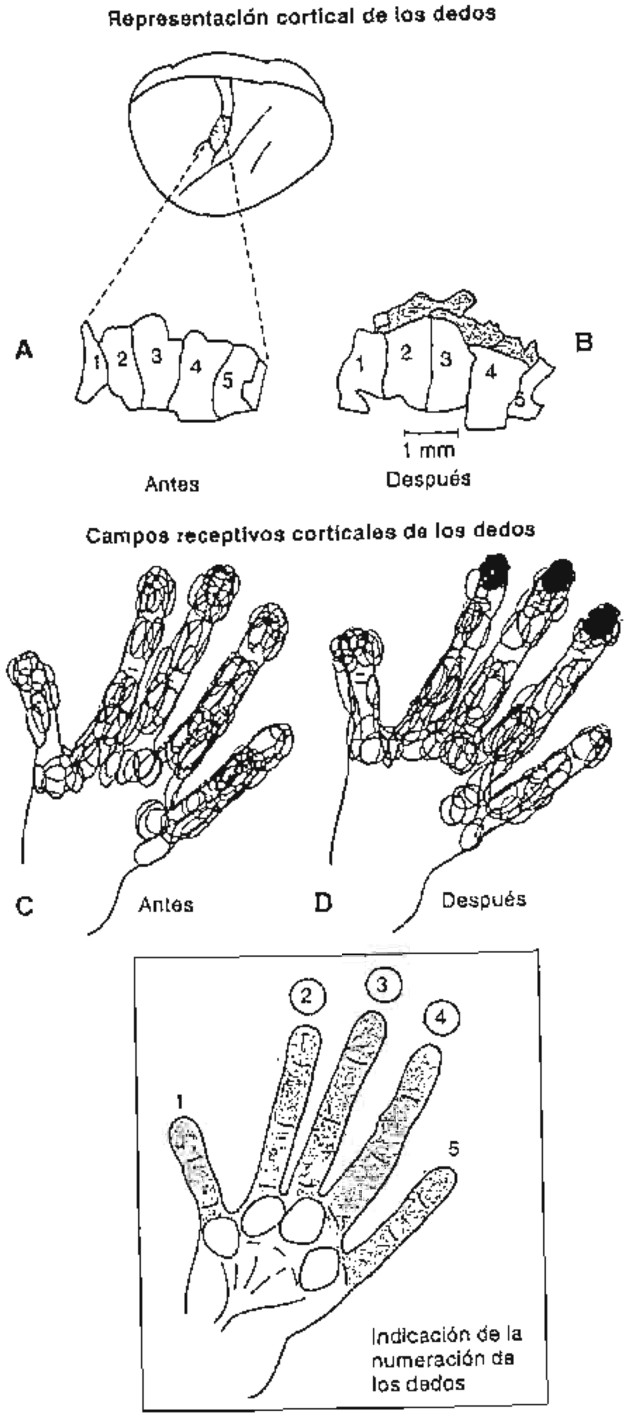

Representación cortical de los dedos
A
1
2
3
4
5
Antes
B
1
2
3
4
5
1 mm
Después
Campos receptivos corticales de los dedos
C
Antes
D
Después
②
③
④
1
5
Indicación de la numeración de los dedos

Fig. 62-54. Aumento de la representación cortical de los dedos de la mano de un primate en SI como consecuencia de su uso repetido (el entrenamiento consistió en una tarea que requería el uso de las falanges distales de los dedos 2, 3 y 4). *A* y *C* ilustran la representación cortical de los dedos y el tamaño de los campos receptivos periféricos antes del entrenamiento. Después del entrenamiento, aumenta la representación de los dedos usados 2, 3 y 4 (*B*) y de sus campos receptivos periféricos (*D*). (Redibujada de Jenkins, G. y col., 1990.)

La realización de movimientos precisos requiere de una perfecta integración entre las aferencias sensoriales y el programa motor. La retroalimentación sensorial es clave para las modificaciones del programa del movimiento en ejecución. Estas aferencias no llegarían en forma directa desde el complejo ventrobasal del tálamo al área motora primaria (MI), sino que arriban a través de SI. Pero la lesión de esta última no las suprime totalmente, lo que indica que debe de haber otras fuentes de información. Recientemente se ha postulado a SII y a las áreas parietales posteriores (5 y 7) como el origen de esas aferencias sensoriales. También se le ha atribuido a SII un rol en la sensibilidad nociceptiva, aunque su intervención no es clara.

Como síntesis, podemos decir que el área somatosensorial secundaria está relacionada con el *aprendizaje y memorización táctil*, con la *transferencia interhemisférica de éstos* y con la *integración sensititivomotriz.*

El mapa neural cortical de SI no es fijo. El mapa cortical es determinado genéticamente, pero se halla abierto a influencias periféricas. Así, el aprendizaje de habilidades motoras aumenta la representación cortical sensorial y motora de las partes del cuerpo usadas en ese aprendizaje. En monos entrenados para hacer rotar un disco con tres dedos, después de cientos de rotaciones, la superficie que ocupan esos dedos en la corteza SI es mucho mayor que la de los otros dos. Este aumento se produce a expensas de los dedos no usados (fig. 62-54). La desnervación de un brazo en primates, estudiados 10 años después, demostró que la representación del brazo en SI había sido ocupada por la representación de la cara, de modo que la estimulación de ésta activaba a las neuronas del brazo desnervado.

En un paciente con *sindactilia* (falta de separación de los dedos de la mano), no había separación de los dedos en su representación cortical en SI (fig. 62-55). Esto se debía a que la actividad mancomunada de los dedos informaba a la corteza de SI la existencia de un solo dedo. Cuando se separaron quirúrgicamente y empezaron a ser usados en forma independiente, la información que de ellos llegaba a la corteza hizo que los dedos aparecieran separados en el mapa neural (fig. 62-55). Esto significa que hay una reorganización del mapa cortical que favorecería la recuperación en el caso de lesiones. Pero también puede dar lugar a la aparición del denominado *miembro fantasma*, esto es, la percepción de la presencia de una parte del cuerpo que ha sido amputada.

Esta percepción se puede originar por estímulos aplicados a nivel de la zona extirpada o de zonas distantes. Por ejemplo, una mujer con una mastectomía puede sentir la glándula mamaria extirpada por estímulos táctiles en el pecho (fig. 62-56). En un paciente a quien se le amputó el dedo índice de la mano derecha, la actividad de los otros dedos producía sensaciones de tacto en el dedo ausente, al igual que la estimulación de la parte inferior de la cara del mismo lado. Al cabo de tres años de la amputación, persistían las sensaciones en el índice fantasma cuando se movían los dedos vecinos, pero no cuando se estimulaba la cara. *La explicación de estos hechos es la siguiente.* La zona cortical de la parte perdida del cuerpo es ocupada por aferencias de las zonas vecinas —en nuestro caso, la cara y los otros dedos— que, por su uso constante, aumentan su eficacia y llevan a la formación de nuevas sinapsis. Esta invasión se demostró experimentalmente estimulando la zona cortical motora de músculos desnervados, con lo cual se obtienen respuestas en los músculos vecinos. El hecho de que la sensación de miembro fantasma producida por la estimulación de la cara desaparezca se debe a que se van desactivando las aferencias de la cara en virtud de su falta de uso; en cambio, persisten las de los otros dedos porque su actividad es permanente.

Se demostró que la sensación de miembro fantasma se origina en el *mapa cortical*. En pacientes amputados, con miembro fantasma o sin él, la estimulación de SI en la zona donde estaba la representación de la parte amputada genera la percepción del miembro faltante.

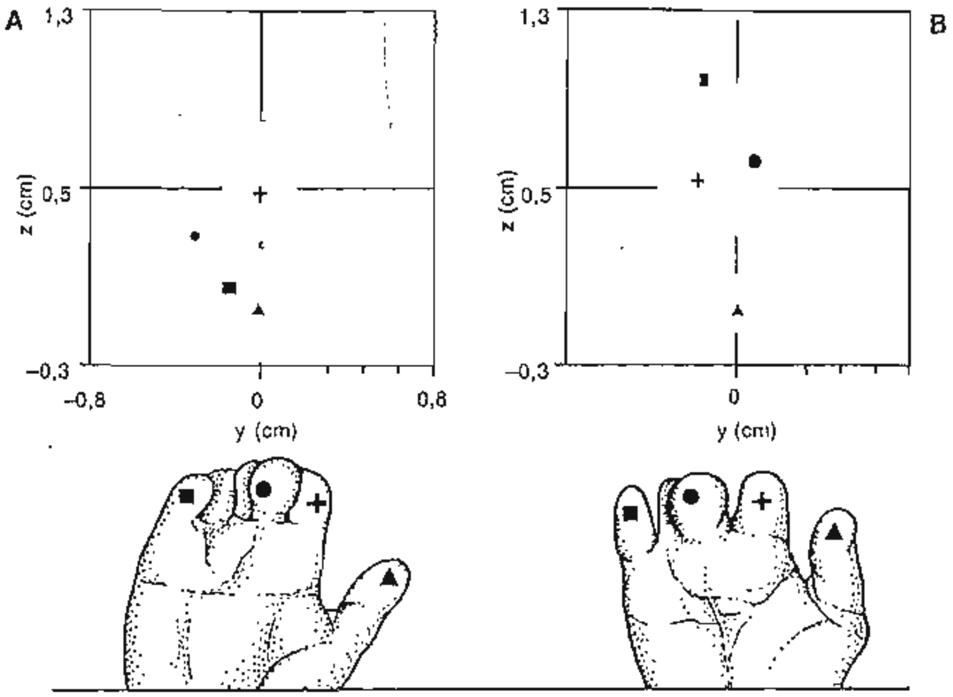


Fig. 62-55. La representación de la mano en la corteza somatosensorial primaria se modifica después de la corrección quirúrgica de la sindactilia. Sobre la base de estudios con magnetoencefalografía, se puede construir un mapa bidimensional de la representación de los dedos en SI. En *A* se observa una imagen de los dedos fusionados (cada símbolo en el gráfico se corresponde con el de los dedos). Después de su separación quirúrgica, también se separan en la representación cortical (*B*). Esto demuestra la plasticidad del mapa cortical. (Redibujada de Molgilmer, R. y col., 1993.)

Area parietal posterior. Está constituida por las áreas 5 y 7 de Brodmann, que se encuentran por detrás del área somatosensorial primaria, ocupando la circunvolución parietal superior (fig. 62-57). Recibe aferencias de SI, SII y PO, a las cuales se suman aferencias visuales y auditivas. Se conecta ampliamente con diferentes áreas corticales, tales como el área premotora, el área motora suplementaria, la corteza prefrontal y áreas del sistema límbico (área 24).

Sus neuronas responden a estímulos visuales, auditivos, propioceptivos y cutáneos. Sin embargo, la mayoría lo hace a estímulos complejos, tales como movimientos simultáneos de varias articulaciones, combinación de estímulos articulares y cutáneos o contacto de varias partes del cuerpo entre sí (fig. 62-58).

Hay otro grupo de neuronas, clasificadas por V. Mountcastle como *neuronas de proyección* y *neuronas de exploración*. Las primeras se activan cuando el animal proyecta su brazo con una finalidad determinada, por ejemplo, obtener comida, y las segundas cuando el animal explora un objeto con sus manos.

Funciones del área parietal posterior. El área parietal posterior integra la información sensorial que recibe de diferentes fuentes para *elaborar la percepción del esquema corporal* y *del espacio extrapersonal* que nos rodea y la *guía de los movimientos* en éste. También interviene en el *direccionamiento de la atención*.

La lesión del área parietal posterior produce alteraciones cognitivas y motoras severas. La lesión del área parietal posterior del *hemisferio dominante*, generalmente el izquierdo, se manifiesta por trastornos del lenguaje (*afasias*) y la imposibilidad de reconocer objetos (*agnosia*), como la *astereognosia*, que es el fracaso en reconocer un objeto

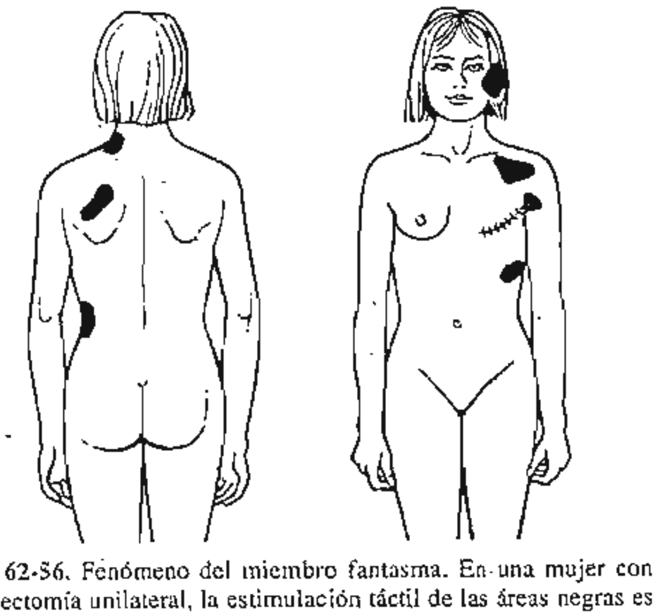


Fig. 62-56. Fenómeno del miembro fantasma. En una mujer con mastectomía unilateral, la estimulación táctil de las áreas negras es percibida como si tuviera lugar en la glándula extirpada además de producir sensaciones locales. (Redibujada de Berlucchi, G. y Sglioti, S., 1997.)

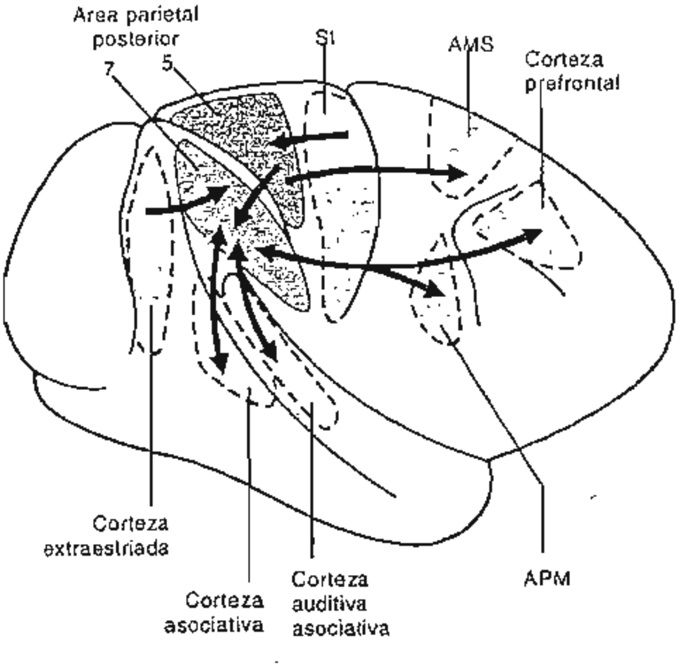


Fig. 62-57. Conexiones del área parietal posterior en primates. *AMS*, área motora suplementaria; *APM*, área premotora.

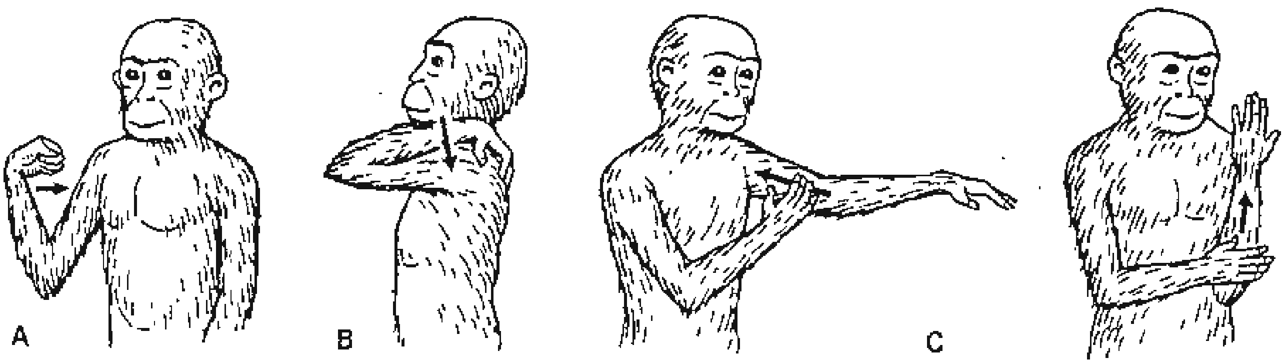


Fig. 62-58. Actividad de las neuronas del área 5. Estas neuronas responden a estímulos complejos, como la flexión del antebrazo y de la muñeca (*A*) o la activación de varias articulaciones del miembro superior (*B*), por ejemplo, cuando el animal se rasca la espalda, en que se combinan estímulos articulares y cutáneos, o cuando varias partes del cuerpo toman contacto entre sí (*C*). (Adaptada de Hyvärinen, J., 1982.)

mediante el tacto. Se acompaña de alteraciones en la realización de movimientos voluntarios visualmente guiados con el miembro contralateral. Hay dificultad para la prensión de objetos y déficit en la aproximación. Se ejecutan movimientos demasiado cortos o demasiado largos, lo cual se debe a que no se aprecia adecuadamente la distancia ni el tamaño de los objetos.

Cuando la lesión del área parietal posterior izquierda asienta en su límite con el lóbulo temporal, da lugar al llamado *síndrome de Gerstmann*. El paciente no puede individualizar por el nombre a los dedos de su mano (*autotopoagnosia* o *agnosia de los dedos*) ni tampoco identificar su lado derecho o izquierdo (desorientación derecha-izquierda).

Las lesiones del *hemisferio no dominante*, generalmente el derecho, producen la pérdida de la imagen corporal de la mitad contralateral del cuerpo y del espacio extrapersonal del mismo lado. Es como si el sujeto negara la existencia de la mitad de su cuerpo y del espacio adyacente, de ahí el nombre de *síndrome de inatención* (*neglect*) dado a esta afección. La agnosia hemisomática lleva al paciente a no cuidar la mitad que supone no tener y a ignorar todo estímulo que provenga de ese lado. Al mirarse al espejo ve sólo la mitad de su cuerpo. No puede dibujar, de una figura, el lado opuesto al hemisferio lesionado, y lo mismo le ocurre cuando pinta. Pero eso no es atribuible a fallas en la memoria, sino que denota la imposibilidad de acceder a la memoria desde el hemisferio lesionado. Esto se demuestra con la siguiente experiencia. A pacientes con *lesiones del área parietal posterior derecha* se les pidió que recordaran los edificios que había a ambos lados de una plaza (conocida previamente por ellos) cuando se situaban mirando hacia uno de sus extremos. Todos los pacientes podían recordar los edificios ubicados a la derecha, pero no los situados a la izquierda. Luego se los colocó mirando hacia el otro extremo de la plaza y se les pidió que nombraran los edificios de ambos lados. Nombraron únicamente los que estaban a su derecha, o sea, los que se hallaban a la izquierda cuando miraban hacia el primer extremo. Esto indica que los edificios de ambos lados estaban en la memoria, pero que el hemisferio lesionado no podía rescatarlos, ya que se accede a la memoria de cada campo visual (derecho o izquierdo) a través del hemisferio opuesto.

También es defectuoso el direccionamiento de la atención. Un carácter distintivo de la percepción es el de dirigir la atención de un objeto a otro en el campo visual. Estudios realizados con PET mostraron que cuando *se dirige la atención* a un estímulo en el campo visual *se activa el área parietal posterior*. Si esto da lugar a una respuesta motora, se activa, además, la corteza motora frontal. También se demostró que el *área parietal posterior derecha* se activa cuando se dirige la atención tanto hacia el *campo visual derecho como al izquierdo*, mientras que el *área parietal posterior izquierda* lo hace sólo para el *campo visual derecho*. O sea que la corteza derecha es capaz de dirigir la atención a derecha e izquierda del espacio extrapersonal. Esto explica por qué su lesión produce inatención visual de los objetos ubicados en el campo visual izquierdo, es decir, se ignora el estímulo de ese campo. Por el contrario, la lesión izquierda no suprime la focalización de la atención.

Las bases neurales de este direccionamiento de la atención se encuentran en las respuestas de las neuronas del área parietal posterior, que aumentan sus descargas cuando el individuo presta atención (dirige su mirada) a un estímulo, y su actividad aumenta más cuando el animal explora el estímulo (fig. 62-59).

El esquema corporal depende de la integración y procesamiento de varias modalidades y submodalidades sensoriales

Si bien el esquema corporal está *genéticamente determinado*, como lo demuestra el hecho de que un recién nacido puede imitar un movimiento de un adulto, lo cual indica que sabe qué parte del cuerpo debe mover, esto se perfecciona por la contribución de las aferencias cutáneas, propioceptivas, visuales y auditivas. En particular, las aferencias visuales son muy importantes en la formación de este esquema. Así, los *ciegos de nacimiento* tienen un esquema corporal distorsionado y no pueden dibujar adecuadamente las diferentes partes del cuerpo.

La base neural de esta representación mental del cuerpo y del espacio que lo rodea estaría determinada por el *área somatosensorial SI*, el *área parietal posterior* y la *corteza de la ínsula*. Sin embargo, la lesión de SI no produce *somatoagnosia*, mientras que la del área parietal posterior derecha produce *hemisomatoagnosia*. La lesión de la corteza del lóbulo de la ínsula se acompaña de *alucinaciones somáticas*, y su estimulación eléctrica da lugar a la *percepción de estar fuera del cuerpo*. Esto indicaría su *relación con los aspectos emocionales de la percepción corporal*.

En ciertas enfermedades mentales se altera la percepción del esquema corporal. En la *esquizofrenia* hay una sub-

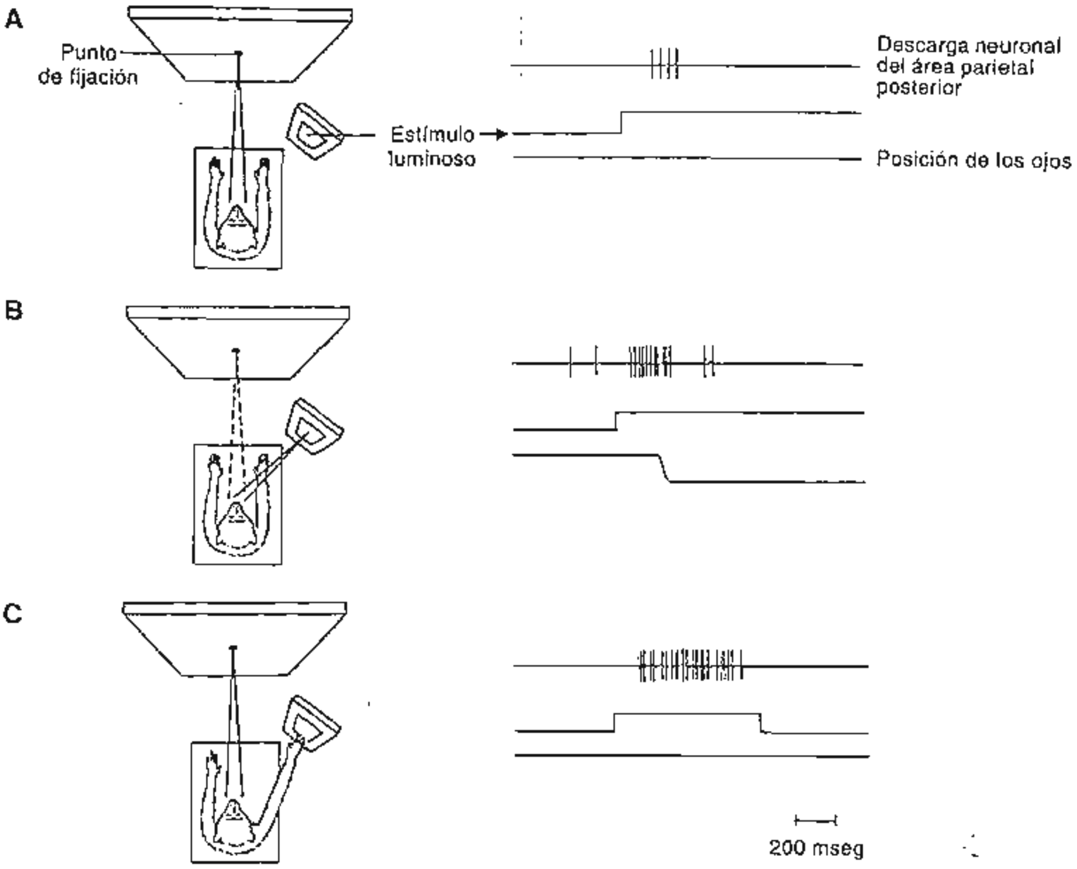


Fig. 62-59. Las neuronas del área parietal posterior responden más a un estímulo cuando el animal le presta atención. En *A*, el mono tiene fija la mirada sobre un panel y el estímulo visual sólo provoca una débil activación de dicha área. Si el animal dirige la mirada hacia el estímulo luminoso (*B*), la neurona se activa más. Pero cuando el mono toca el estímulo visual (*C*), aun sin mirarlo, se obtiene la máxima activación de la neurona. (Redibujada de Wurtz, A. y Golberg, B., 1989.)

estimación del tamaño de las partes del cuerpo del lado izquierdo, y en la *depresión* ocurre lo mismo pero del lado derecho. Esta diferencia de lados sería la expresión patológica de la asimetría cerebral. En los *síndromes de despersonalización* hay una permanente percepción de estar viviendo fuera del cuerpo. También se observa alteración del esquema corporal en pacientes con *dismorfología*, que tienen percepción real o imaginaria de defectos físicos (nariz grande, altura, glándulas mamarias, etc.).

El esquema corporal se extiende a los objetos que se usan: anillos, pulseras, utensilios, etc., como si éstos fueran parte del cuerpo. Experimentalmente se observó, en monos, que *cuando el animal toma alimentos con su mano se activan varias neuronas* del área parietal posterior, pero si lo hace con un *utensilio*, el número de neuronas activadas es *mayor*. Es decir, el SNC reconoce el utensilio como parte de la mano del mono. Esta incorporación también se cumple en el ser humano. Una paciente que sufrió un accidente cerebrovascular y quedó con el brazo izquierdo paralizado no sólo ignoraba el brazo paralítico (inatención), sino también el anillo que usaba en él. Si el anillo se colocaba en la otra mano, lo reconocía como propio.

Nervio trigémino

El nervio trigémino lleva la mayor parte de la sensibilidad de la cara, de la mucosa bucal y de la duramadre de las fosas anterior y media, así como la inervación motora de los músculos de la masticación. Es por ende un nervio mixto, como los nervios espinales, ya que tiene fibras aferentes (sensoriales) y eferentes (motoras). Presenta *tres ramas periféricas:* los nervios *oftálmico, maxilar superior* y *maxilar inferior*.

Las neuronas sensoriales primarias seudomonopolares del nervio trigémino se encuentran en el *ganglio de Gasser*, ubicado en el interior del cráneo sobre el hueso temporal. Sus proyecciones periféricas sensoriales, que acompañan a las tres divisiones del nervio, van a inervar la cara, la cavidad bucal y la duramadre (fig. 62-60).

Hay cierta superposición de las áreas inervadas por cada división, la cual es menor que la observada en las inervadas por los nervios cervicales. La inervación de la región perioral es bilateral. Ciertos animales, como los roedores, poseen en la cara pelos especializados para la exploración del espacio que rodea a la cabeza, llamados vibrisas. Los campos receptivos del trigémino son pequeños cerca de la boca y su tamaño va aumentando a medida que nos alejamos de ella.

La *sensibilidad propioceptiva* de los músculos de la masticación (husos neuromusculares) es transmitida por las prolongaciones periféricas de las neuronas seudomonopolares del núcleo mesencefálico del trigémino, equivalente de los ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales y ubicado a nivel del mesencéfalo. A él también arriban

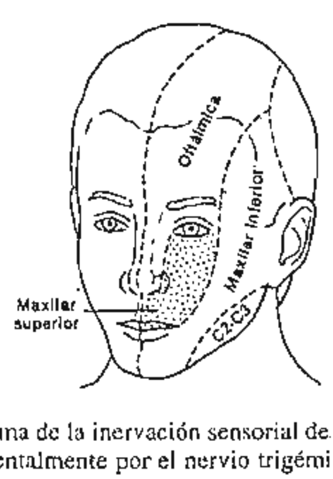


Fig. 62-60. Esquema de la inervación sensorial de la cara, la cual es realizada fundamentalmente por el nervio trigémino o V par.

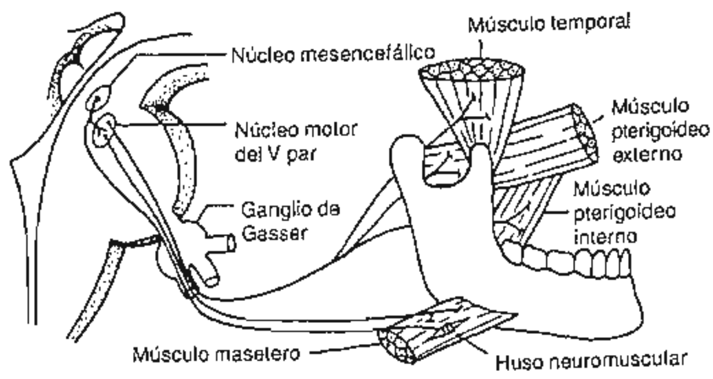

Núcleo mesencefálico
Músculo temporal
Núcleo motor del V par
Músculo pterigoideo externo
Ganglio de Gasser
Músculo pterigoideo interno
Músculo masetero
Huso neuromuscular

Fig. 62-61. Inervación motora de los músculos masticatorios. Por razones de claridad se esquematizó únicamente el arco reflejo del músculo masetero. El núcleo mesencefálico es el equivalente de los ganglios de la raíz posterior de los nervios espinales.

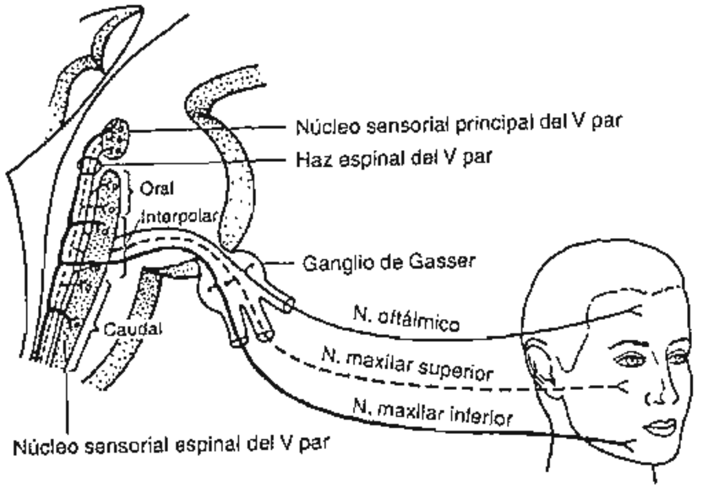

Núcleo sensorial principal del V par
Haz espinal del V par
Oral
Interpolar
Ganglio de Gasser
Caudal
N. oftálmico
N. maxilar superior
N. maxilar inferior
Núcleo sensorial espinal del V par

Fig. 62-62. Inervación sensitiva de la cara y sus conexiones centrales. Obsérvese que en el haz espinal del nervio trigémino hay una laminación dorsolateral. Las proyecciones del nervio maxilar inferior ocupan las partes dorsales y las del oftálmico las ventrales y entre ambos se hallan las proyecciones del nervio maxilar superior.

aferencias desde los mecanorreceptores periodontales. Las prolongaciones centrales de estas neuronas inervan monosinápticamente a las motoneuronas de los músculos masticatorios (reflejo de estiramiento o miotático, fig. 62-61) y algunas llegan al cerebelo.

La *sensibilidad cutánea* de la cara y la *intraoral* llegan a los núcleos principal y espinal del trigémino a través de la prolongación central (aferente primario) de las neuronas del ganglio de Gasser (fig. 62-62).

El *núcleo sensorial principal* recibe aferencias de los mecanorreceptores de la cara y de la cavidad bucal (fig. 62-62). Los axones de estas neuronas de segundo orden ascienden y cruzan la línea media, en proporción similar al cordón posterior, para unirse al lemnisco medial y terminar en el tálamo contralateral en el núcleo VPM y en los núcleos posteriores (PO). En el VPM hay una representación topográfica de la superficie de la cara y de la cavidad bucal (fig. 62-40). El *núcleo sensorial espinal,* continuación del asta posterior de la médula espinal, está constituido por tres divisiones en sentido rostrocaudal: los núcleos oral, interpolar y caudal. Este último se extiende hasta la primera raíz cervical. El *núcleo oral* recibe aferencias si-

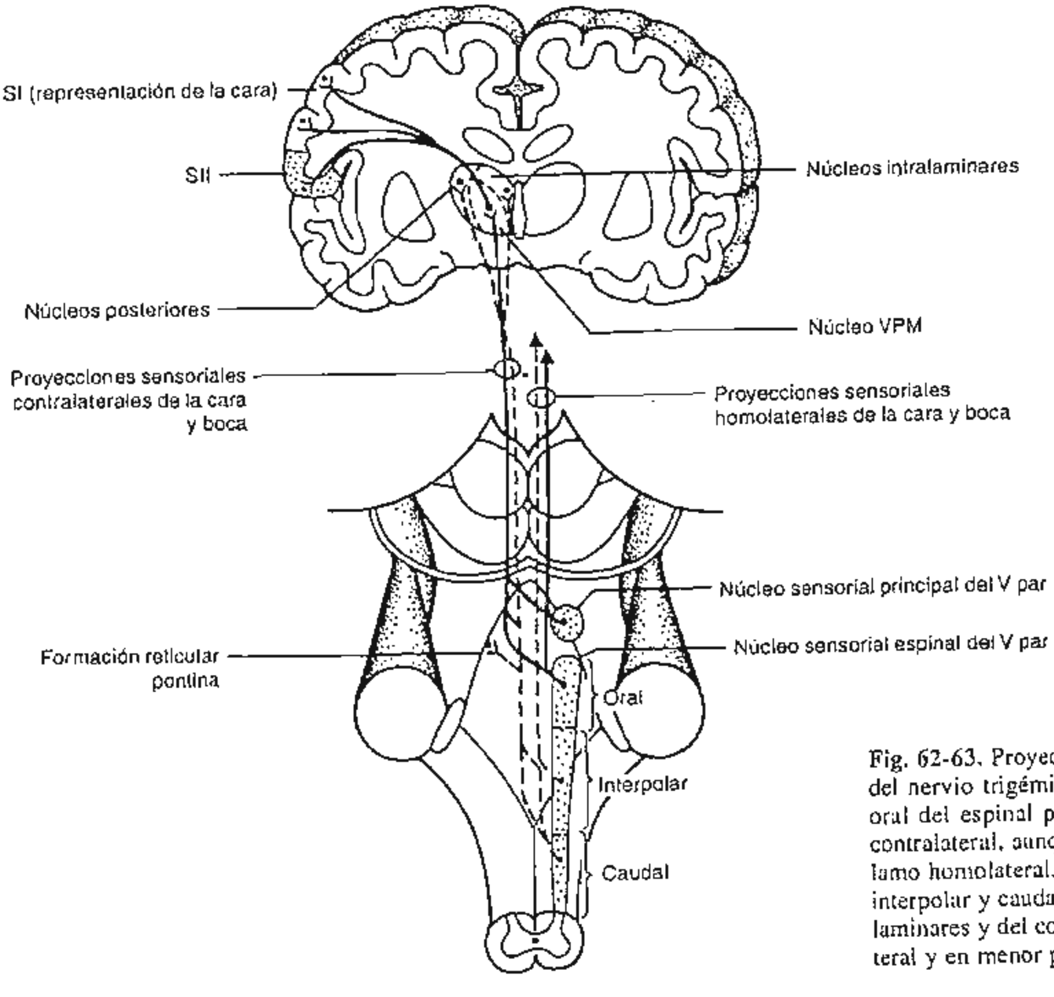

SI (representación de la cara)
SII
Núcleos intralaminares
Núcleos posteriores
Núcleo VPM
Proyecciones sensoriales contralaterales de la cara y boca
Proyecciones sensoriales homolaterales de la cara y boca
Núcleo sensorial principal del V par
Formación reticular pontina
Núcleo sensorial espinal del V par
Oral
Interpolar
Caudal

Fig. 62-63. Proyecciones centrales del núcleo sensitivo del nervio trigémino. El núcleo principal y la división oral del espinal proyectan al núcleo VPM del tálamo contralateral, aunque hay una débil conexión con el tálamo homolateral. El resto del núcleo espinal (división interpolar y caudal) proyecta a los núcleos VPM, intralaminares y del complejo posterior del tálamo contralateral y en menor proporción al tálamo homolateral.

milares a las del principal y se conecta de igual manera con el tálamo. El *núcleo interpolar* y el *núcleo caudal* reciben aferencias nociceptivas y térmicas de la cara, la cavidad bucal y la duramadre y algunas aferencias de mecanorreceptores. También reciben aferencias del vago y del glosofaríngeo. Las divisiones interpolar y caudal proyectan, a través de fibras cruzadas y algunas directas, a los núcleos talámicos VPM, PO e intralaminares (CL), y en su ascenso emiten colaterales a la formación reticular del tallo cerebral (fig. 62-63).

BIBLIOGRAFIA

Albe-Fessard, D. and Besson, J. M.: Convergent thalamic and cortical projections: the non-specific system. In Iggo, A. (ed.): *Handbook of Sensory Physiology*, vol. II. Springer-Verlag, New York, 1973, pp. 490-525.

Andres, K. H. and Düring, M. V.: Morphology of cutaneous receptors. In Iggo, A. (ed.): *Handbook of Sensory Physiology*, vol. II. Springer-Verlag, New York, 1973, pp. 1-28.

Bressler, S. L.: Large-scale cortical networks and cognition. Brain Res. Rev. 20:288-304, 1995.

Brodal, P.: The Central Nervous System. Structure and Function. Oxford University Press, 1992.

Brodmann, K.: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestt auf Grund des Zellenbaues. J. A. Barth. Leipzig, 1909.

Burgess, P. R. and Wei, J. Y.: Signaling of kinesthetic information by peripheral sensory receptors. Ann. Rev. Neurosci. 5:171-187, 1982.

Burton, H.; Fabri, M. and Alloway, K.: Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representation in area 3b and 1: A revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys. J. Comp. Neurol. 355:539-562, 1995.

Burton, H. and Kopf, E. M.: Ipsilateral cortical connections from the second and fourth somatic sensory areas in the cat. J. Comp. Neurol. 225:527-553, 1984.

Clemo, R. H. and Stein, B. E.: Somatosensory cortex: a new somatotopic representation. Brain Res. 235:162-168, 1982.

Costanzo, R. M. and Gardner, E. P.: A quantitative analysis of responses of direction-sensitive neurons in somatosensory cortex of awake monkeys. J. Neurophysiol. 43:1319-1341, 1980.

Dreyer, D. A.: Loe, P. R.; Metz, C. B. and Whitsel, B. L.: Representation of head and face in postcentral gyrus of the macaque. J. Neurophysiol. 38:714-734, 1975.

Dykes, R. W.: The anatomy and physiology of the somatic sensory cortical regions. Prog. Neurobiol. 10:33-88, 1978.

Dykes, R. W.: Rasmusson, D. D. and Hoeltzell, P. B.: Organization of primary somatosensory cortex in the cat. J. Neurophysiol. 43: 1527-1546, 1981.

Eccles, J. C.: Functional significance of arrangement of neurons in cell assemblies. Arch. Psychiat. Nervenkr. 215:92-106, 1971.

Friedman, D. P.; Jones E. G. and Burton, H.: Representation pattern in the second somatic sensory area of the monkey cerebral cortex. J. Comp. Neurol. 192:21-41, 1980.

Hassler, H.: Sistèmes afferents. La Douleur. Masson. Paris. 1975, pp. 103-117.

Hyvärinen. J.: Posterior parietal lobe of the primate brain. Physiol. Rev. 62:1060-1125, 1982.

Hensel, H.; Andres, K. H. and Düring, M. V.: Structure and function of cold receptors. Pflüger Arch. 352:1-10, 1974.

Hensel. H. and Kenshalo, D. R.: Warm receptors in the nasal region of cats. J. Physiol. (London) 204:99-112, 1970.

Horch, K. W.: Tuckett, R. P. and Burgess, P. R.: A key to the classification of cutaneous mecanoreceptors. J. Invest. Dermatol. 69:75-82, 1978

Iggo, A.: Cutaneous and subcutaneous senses organs. Brit. Med. Bull. 33:97-102, 1977.

Iggo, A. and Andres, K. H.: Morphology of cutaneous receptors. Ann. Rev. Neurosci. 5:1-13, 1982.

Iwamura. Y. and Tanaka, M.: Postcentral neurons in hand region of area 2: Their possible role in the form discrimination of tactile objects. Brain Res. 150:662-666, 1978.

Jain, N., Catania, K. C. and Kaas, J. H.: Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after spinal cord injury. Nature 386.485-498, 1997.

Kaas, J. H.: What, if anything, is S1? Organization of first somatosensory area of cortex. Physiol. Rev. 63:206-231, 1983.

Kaas, J. H.: Separate representations of the body in primary somatosensory cortex. TINS 3:165-166, 1980.

Kandel, E. R.; Schwartz, J. H. and Jessell, T. M.: Essentials of Neural Science and Behavior. Appleton and Lange, 1995.

Kandel, E. R.; Schwartz, J. H. and Jessell, T. M.: Principles of Neural Science, 3rd ed. Elsevier, 1991.

La Motte. R. H. and Mountcastle, V. B.: Disorders of somesthesis following lesions of parietal lobe. J. Neurophysiol. 42:400-419, 1979.

Loewenstein. W. R.: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann. N. Y. Acad. Sci. 94:510-534, 1961.

Lund, J. P.; Sun, G. D. and Lamarre. Y.: Cortical reorganization and deafferentation in adult macaques. Science 265:546-548, 1994.

Lynn, B.: Somatosensory receptors and their CNS connections. Ann. Rev. Physiol. 37:105-127, 1975.

McCance. K. L. and Huether, S. E.: Pathophysiology, 3rd ed. Mosby-Year Book, Inc., 1998.

Mountcastle, V. B.: Medical Physiology, Vol. 1, 1980.

Mountcastle, V. B.: The parietal system and some higher brain functions. Cerebral Cortex 5:377-390, 1995.

Norrsell, V.: Behavioral studies of the sensory system. Physiol. Rev. 60:327-354, 1980.

Robinson, C. J. and Burton, H.: Somatotopographic organization in the second somatosensory area of *M. fascicularis*. J. Comp. Neurol. 192:43-67, 1980.

Robinson, C. J. and Burton. H.: Organization of somatosensory receptive fields in cortical area 7b retroinsular, postauditory and granular insula of *M. fascicularis*. J. Comp. Neurol. 192:69-92, 1980.

Shanks, M. F.: Pearson, R. C. A. and Powell. T. P. S.: The ipsilateral cortico-cortical connexions between the cytoarchitectonic subdivisions of the primary somatic sensory cortex in the monkey. Brain Res. Rev. 9:67-88, 1985.

Shanks, M. F.: Pearson, R. C. A. and Powell, T. P. S.: The callosal connexions of the primary somatic sensory cortex in the monkey. Brain Res. Rev. 9:43-65, 1985.

Schmidt, R. F.: Fundamentals of Sensory Physiology. Springer-Verlag, New York, 1986.

Smith, V. M. and Apkarian, A. V.: Thalamic projecting cells of the lateral cervical nucleus in monkey. Brain Res. 555:10-18, 1991.

Spengler, F.; Godde, B. and Dinse, H. R.: Effects of ageing on topographic organization of somatosensory cortex. NeuroReport 6:469-473, 1995.

Spray, D. C.: Cutaneous temperature receptors. Ann. Rev, Physiol, 48:625-638, 1986.

Tanji, J.: Selective activation of neurons in cortical area 3a associated with accurate maintenance of limb positions. Brain Res. 115:328-333, 1976.

Tracey, D. J. and Waite, P. M. E.: Somatosensory system. In: The Rat Nervous System. Academic Press, 1995.

Tremblay, F.: Agranioti-Bélanger, S. A. and Chapman, C. E.: Cortical mechanisms underlying tactile discrimination in the monkey I and II. J. Neurophysiol. 76:3382-3403, 1996.

Vallbo, A. B. and Johansson, R. S.: Properties of cutaneous receptors in the human hand related to touch sensation. Human Neurobiol. 3:3-14, 1984.

Wall, J. T.: Huerta, M. F. and Kaas, J. H.: Changes in the cortical map of the hand following postnatal ulnar and radial nerve injury in monkeys. J. Neurosci. 12:3456-3465, 1992.

Webster. K. E.: Somaesthetic pathways. Brit. Med. Bull. 33:113-120, 1977.

Weinberger, N. M.: Dynamic regulation of receptive fields and maps in the adult sensory cortex. Annu. Rev. Neurosci. 18:129-158, 1995.

Woolsey. C. N.: Organization of somatic and motor areas of the cerebral cortex. In Harlow, H. F. and Woolsey. C. N. (eds.): Biological and Biochemical Bases of Behavior. University of Wisconsin Press. Madison, 1958, pp. 63-81.

Zigmong. M. J.: Bloom, F. E.; Landis, S. C.; Roberts, J. L. and Squire, L. R.: Fundamental Neuroscience. Academic Press, 1999.

Zimmermann, M.: Neurophysiology of sensory system. In Schmidt, R. F. (ed.): Fundamentals of Sensory Physiology. Springer-Verlag, New York, 1986

63

Fisiología del dolor

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

El dolor es una sensación de gran importancia para la supervivencia del hombre, provocada por estímulos potencialmente dañinos para el organismo, que despierta reacciones reflejas que tienen por finalidad protegerlo. Sin embargo, una aparente desviación de esta función protectora es el dolor crónico, que representa un problema médico y social de difícil solución.

Podemos definir al *dolor* como la percepción de una sensación aversiva, displacentera, originada por estímulos intensos potencialmente capaces de lesionar el organismo y que actúan sobre receptores específicos.

Los receptores cutáneos para el dolor son terminaciones libres. La característica fundamental de los receptores para el dolor o *nociceptores* es que responden a estímulos que por su intensidad son capaces de lesionar los tejidos, mientras que, en cambio, no responden a estímulos de mediana o baja intensidad.

Se han descrito dos grandes clases de nociceptores cutáneos sobre la base del estímulo al cual responden preferentemente. Así, se los divide en *mecanonociceptores* y *nociceptores polimodales*. Todos son terminaciones libres.

Mecanonociceptores. Son terminaciones libres de fibras mielínicas finas tipo Aδ. Responden a estímulos mecánicos muy intensos, como pellizcos, apretones, pinchazos, etc. No responden a estímulos térmicos o químicos, salvo que hayan sido sensibilizados previamente. Pero hay un grupo poco numeroso de fibras Aδ que responden también a la temperatura; son los mecanotermonociceptores, que responden a temperaturas por debajo de 10°C y superiores a 45°C, además de estímulos mecánicos. Cuando se sensibilizan también responden a estímulos químicos.

Nociceptores polimodales. Reciben este nombre porque son activados por varias clases de estímulos dolorosos: *mecánicos, térmicos* y *químicos*. Son terminaciones libres de fibras amielínicas finas tipo C.

Los nociceptores viscerales, musculares y articulares presentan ciertas particularidades. Los receptores viscerales son también terminaciones libres. En general serían mecanonociceptores (fibras Aδ) que se ubican en las paredes de las vísceras huecas, en las fascias, alrededor de los vasos sanguíneos y en la duramadre. También hay receptores polimodales (fibras C) en algunas vísceras como el corazón.

En las articulaciones hay mecanonociceptores que se distribuyen en el periostio de los huesos, en la cápsula articular y en los tendones, ligamentos y fascias. Algunos se activan con la hiperextensión o hiperflexión de la articulación.

En los músculos se encuentran terminaciones libres de fibras tipo III (equivalentes a las Aδ) y IV (equivalentes a las C) que son mecanonociceptores.

La mayoría de estos receptores tienen la particularidad de activarse sólo cuando son sensibilizados; por ese motivo se los llama *receptores silenciosos* o *dormidos*. Constituirían un *tipo especial de quimiorreceptores* que desarrollan sensibilidad mecánica a raíz de su sensibilización. Esto ex-

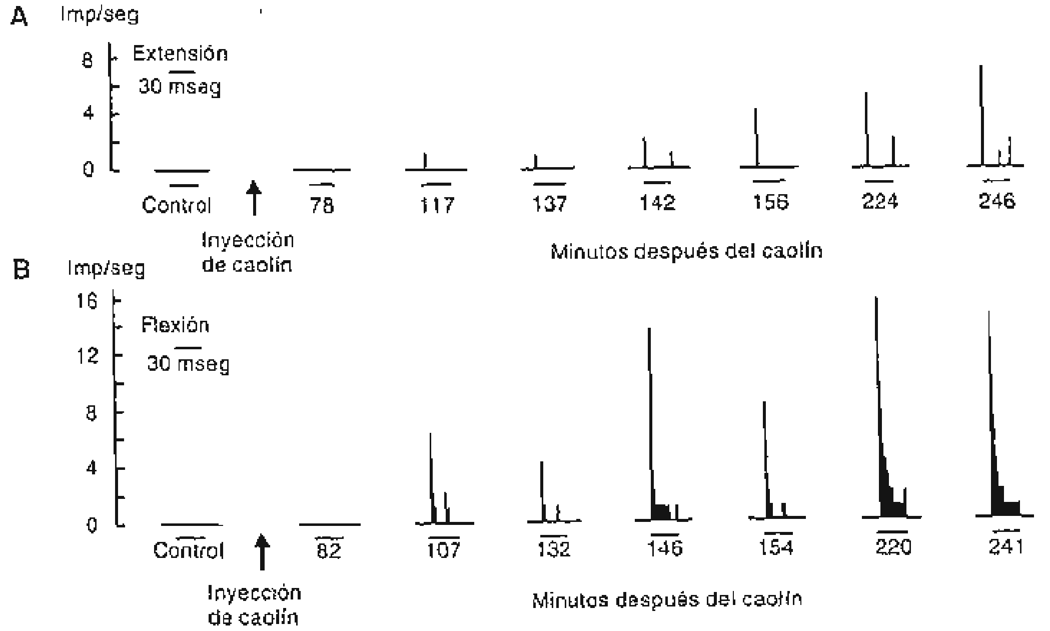


Fig. 63-1. Despertando receptores nociceptivos dormidos. El nociceptor es una terminación libre de una fibra tipo III (equivale a la tipo Aδ) que inerva la articulación de la rodilla de un gato. La extensión (*A*) o flexión (*B*) de la pata no lo activa. Pero después de la inyección intraarticular de caolín, es activado en concomitancia con el desarrollo de una artritis en la articulación. (Adaptada de Schaible, H. E. y col. J. Neurophysiol. 60:2180-2195, 1988.)

plica por qué una articulación duele con el movimiento sólo cuando se inflama o lesiona (fig. 63-1). El peritoneo puede ser estirado mucho y no duele. Pero basta que esté inflamado para que una pequeña deformación despierte dolor. El corazón duele únicamente cuando hay isquemia. Lo mismo ocurre con los músculos. También en la piel hay receptores silenciosos que responden sólo cuando son sensibilizados. Es decir que este tipo de receptores son más frecuentes de lo que se sospechaba.

Mecanismos de transducción en los nociceptores. Los mecanismos de transducción de los mecanonociceptores no se conocen, pero se considera que pueden ser similares a los de los mecanorreceptores. También se supone que la activación de los nociceptores polimodales se realizaría, en algunos casos, a través de segundos mensajeros.

LOS NOCICEPTORES SON LOS UNICOS RECEPTORES QUE SE SENSIBILIZAN

Se puede definir la *sensibilización de un nociceptor* como el proceso por el cual la fibra aferente aumenta la intensidad de la respuesta, disminuye el umbral de activación y, algunas veces, comienza a descargar espontáneamente.

La sensibilización ocurre cuando sustancias químicas tales como iones K⁺, bradicinina, histamina, serotonina, prostaglandina E, leucotrienos u otras son liberadas o formadas cerca de un nociceptor por lesión o inflamación del tejido. Por ejemplo, un estímulo doloroso aplicado a la piel lesiona células cercanas a un nociceptor, éstas liberan iones K⁺ que van a despolarizar el terminal y lo activan. También liberan enzimas proteolíticas que actúan sobre globulinas circulantes y dan lugar a la formación de bradicinina. Esta sustancia se une a un receptor en la membrana del nociceptor y activa un sistema de segundos mensajeros que interviene en la sensibilización del receptor (fig. 63-2, *A*). Otras sustancias liberadas en el sitio de lesión, como serotonina por las plaquetas, histamina por los mastocitos y leucotrienos, o formadas localmente, como prostaglandina E, contribuyen a la sensibilización del terminal, ya sea por activación de segundos mensajeros o abriendo canales iónicos, como la serotonina. Muchas de estas sustancias también actúan produciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar (fig. 63-2, *B* y *C*).

La activación de un terminal nociceptor puede asimismo liberar sustancia P (SP) de otros terminales nociceptivos (fig. 63-2, *B*) a través del reflejo axoaxónico. Éste se produce cuando el nociceptor es activado y genera potenciales de acción que se transmiten drómicamente hacia el SNC, para la percepción de dolor, y antidrómicamente a las otras ramas nociceptoras de la proyección aferente. Esto acarrea la liberación de sustancia P, que provoca también vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo que contribuye, junto con las otras sustancias liberadas o formadas, al desarrollo del proceso inflamatorio local.

La sensibilización es responsable de la hiperalgesia. La hiperalgesia se caracteriza por un aumento de la percepción y de la sensibilidad al dolor. Por consiguiente, los estímulos nociceptivos producen más dolor de lo normal y los estímulos inocuos (no nociceptivos) también generan dolor. Esto último se conoce como *alodinia*. La hiperalgesia se observa en la zona lesionada y en la sana que la rodea. La primera recibe el nombre de *hiperalgesia primaria*, y la segunda, *hiperalgesia secundaria*.

Hiperalgesia primaria. Su causa es la sensibilización de los receptores nociceptivos en el sitio de la lesión a consecuencia de las sustancias químicas liberadas por el teji-

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

PET	Tomografía de emisión de positrones
POMC	Proopiomelanocortina
SGPA	Sustancia gris periacueductal
SGR	Sustancia gelatinosa de Rolando

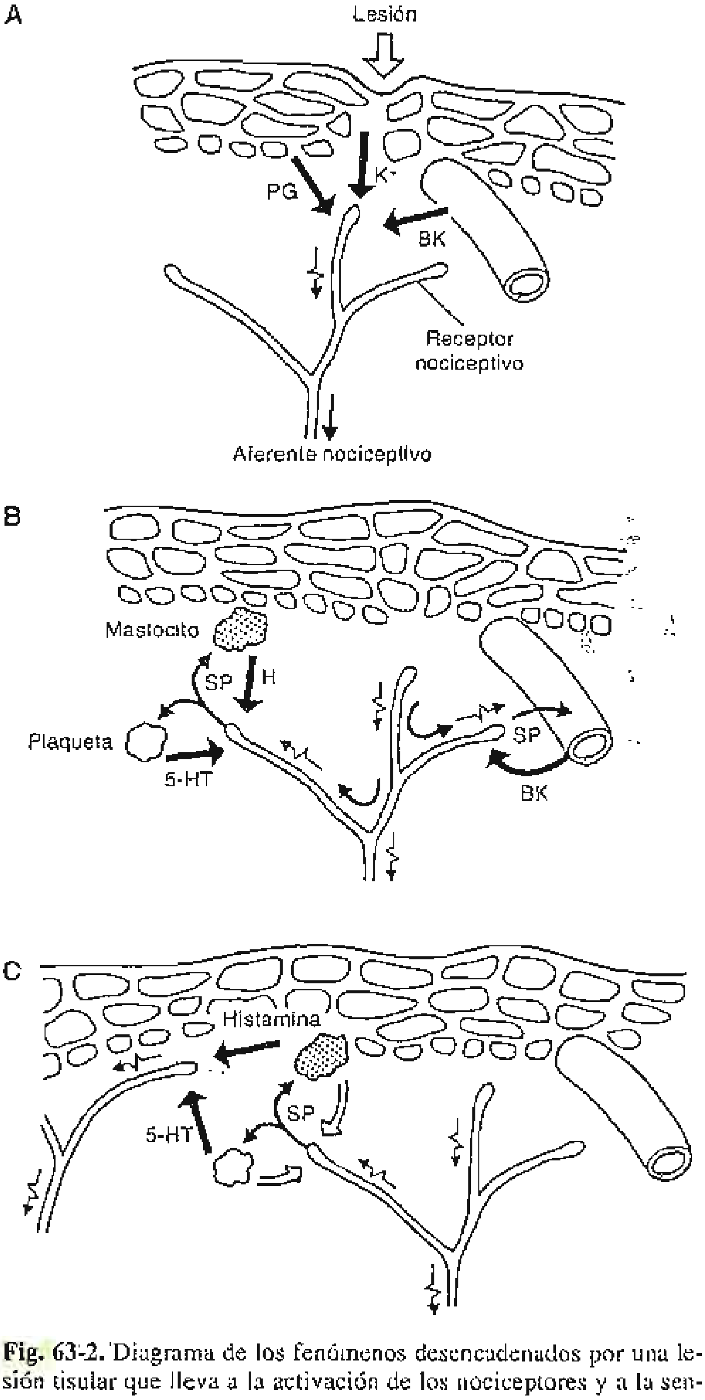


Fig. 63-2. Diagrama de los fenómenos desencadenados por una lesión tisular que lleva a la activación de los nociceptores y a la sensibilización de éstos. *A*. La lesión del tejido libera K⁺ intracelular y enzimas proteolíticas que determinan la formación de bradicinina (*BK*). También se forma prostaglandina E (*PG*) y otras sustancias. Todas ellas estimulan a los receptores nociceptivos. *B*. Los nociceptores liberan sustancia P (*SP*) por un reflejo axoaxónico, la cual interactúa con los mastocitos, que liberan histamina (*H*), y con las plaquetas, que liberan serotonina (*5-HT*). Estas sustancias aumentan la activación de las terminaciones nerviosas y provocan vasodilatación, con aumento de la permeabilidad capilar y formación de edema local (inflamación), además de sensibilizar los receptores para el dolor (*C*).

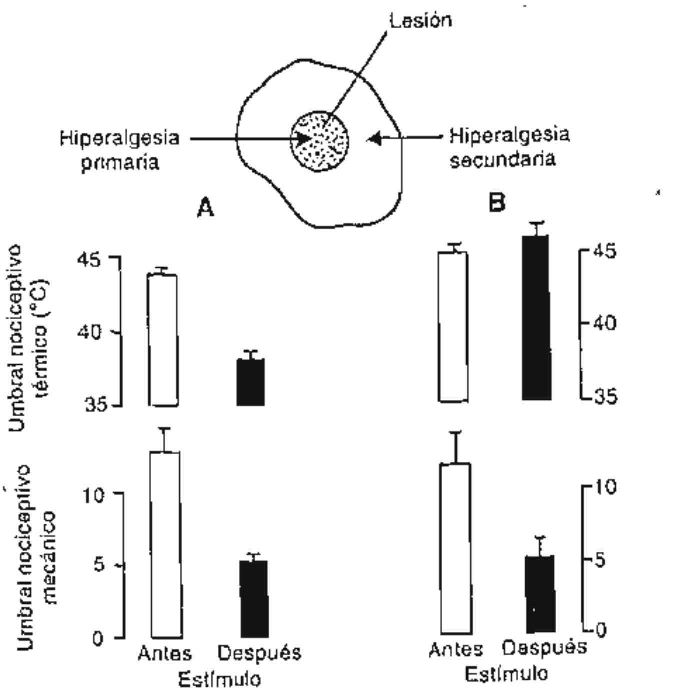


Fig. 63-3. Hiperalgesia primaria y secundaria. *A*. La aplicación en un sitio lesionado de estímulos térmicos y mecánicos no dolorosos (inocuos) produce dolor (hiperalgesia primaria). *B*. Por el contrario, al aplicar los mismos estímulos en la zona que rodea a la lesión, sólo el estímulo mecánico es doloroso, pero no el térmico. Esto indica que sólo existe hiperalgesia secundaria para estímulos mecánicos. *Antes*, previamente a la lesión; *Después*, después de la lesión. (Redibujada de Raja, S. H. y col. Brain 107:1179-1184, 1984.)

do dañado. Así, estímulos inocuos mecánicos y térmicos provocan dolor (alodinia), y los estímulos nociceptivos despiertan un dolor muy intenso (fig. 63-3, *A*).

Esto se acompaña de un aumento del campo receptivo periférico de la neurona sensorial primaria dado que, al disminuir el umbral de los nociceptores, zonas de dicho campo receptivo que normalmente no responden ahora sí lo hacen.

Este tipo de hiperalgesia primaria es de frecuente observación durante el verano en personas que se exponen al sol sin tomar los recaudos necesarios.

Hiperalgesia secundaria. Se la observa en la zona que rodea a la lesión, donde los estímulos inocuos mecánicos, pero no los térmicos, producen dolor (alodinia) (fig. 63-3, *B*). La causa de este fenómeno puede ser *local* o *central*.

A nivel local, se debería a la activación en el sitio de la lesión de terminaciones nociceptivas que producen descargas antidrómicas que viajan por las ramificaciones del aferente primario a las zonas no lesionadas, donde liberan sustancia P, que sensibiliza a mecanonociceptores de la región y produce hiperalgesia (fig. 63-4, *B*). Esto se demuestra anestesiando la zona alrededor de la lesión, ya que en esta circunstancia la hiperalgesia secundaria no se produce.

A nivel central se sensibilizan neuronas del asta posterior de la médula espinal. No se sabe si se sensibilizan las interneuronas o las neuronas de segundo orden. En esta sensibilización están involucrados los mecanorreceptores y no los nociceptores. Esto se demuestra experimentalmente en un individuo a quien se le estimulan axones periféricos de mecanorreceptores del dorso del pie mediante un microelectrodo introducido en el nervio a través de la piel (microneurografía) (fig. 63-5). Esa estimulación le produce una sensación de tacto que se proyecta al campo receptivo periférico correspondiente. En las cercanías de este campo receptivo periférico se inyecta capsaicina, sustancia que produce un intenso ardor en el sitio de la inyección e hiperalgesia secundaria que abarca el campo receptivo periférico táctil antes mencionado. En este caso, la estimulación del nervio despierta dolor.

Un modelo que explica por qué la sensibilización produce hiperalgesia secundaria es el que se ilustra en la figu-

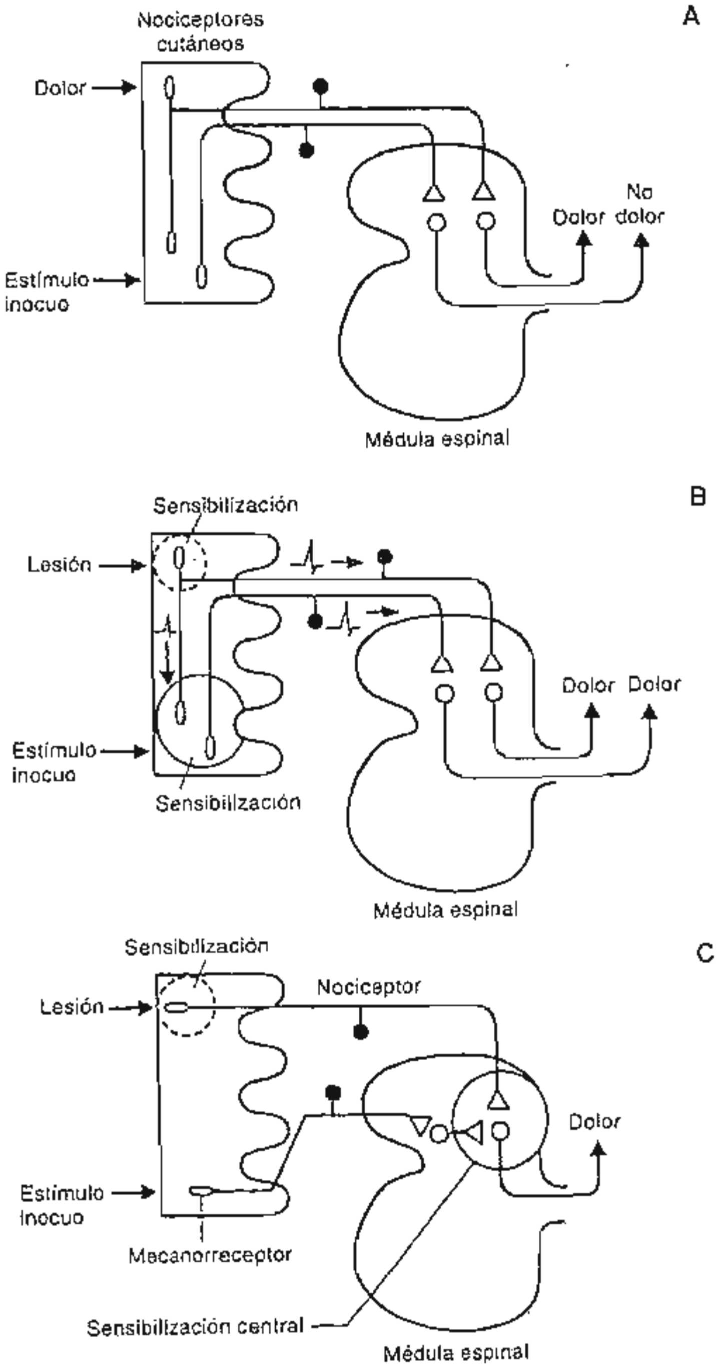


Fig. 63-4. Esquemas de los posibles mecanismos que llevan al desarrollo de hiperalgesia secundaria. *A*. En condiciones normales, la estimulación de los nociceptores provoca dolor, pero un estímulo débil (inocuo) aplicado en las zonas vecinas no lo hace. *B*. Si se produce una lesión tisular, se liberan sustancias en el sitio lesionado que sensibilizan a los receptores de esa zona y de las vecinas, de tal manera que los estímulos inocuos producen dolor (hiperalgesia primaria y secundaria local). *C*. La sensibilización del terminal nociceptivo por una lesión provoca activación tónica de la neurona de segundo orden, que es sensibilizada. Sobre esta neurona actúa una aferencia mecanorreceptora (inocua) que, al ser activada en estas circunstancias, produce dolor (hiperalgesia secundaria central). (Redibujada de Carstens, E. NIPS 10:260-265, 1995.)

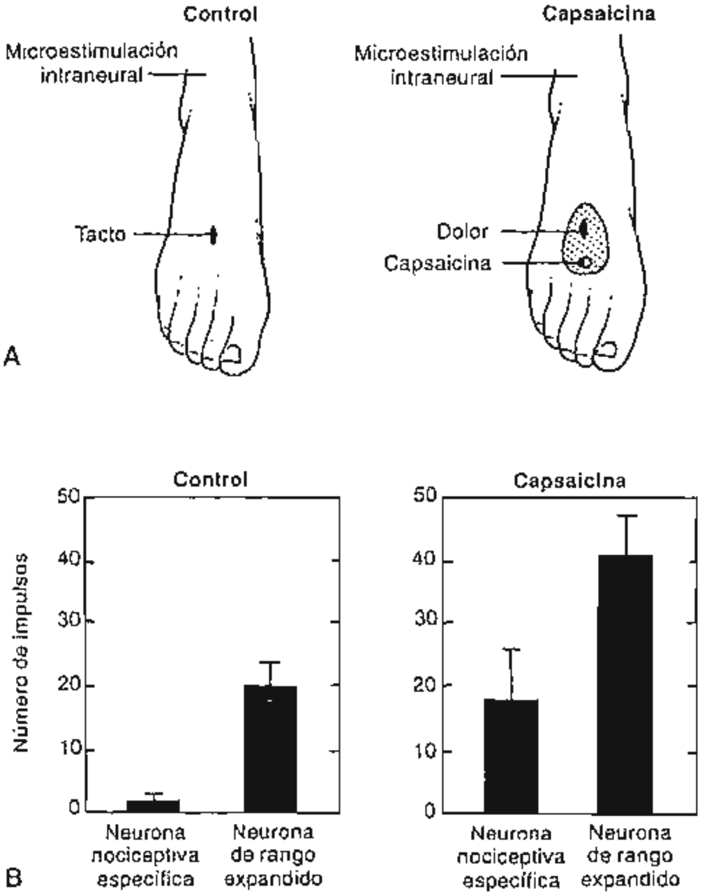


Fig. 63-5. *A*. Hiperalgesia secundaria al tacto ligero en seres humanos. La microestimulación intraneural de los axones Aβ del nervio peroneo (*control*) produce la percepción de tacto en el dorso del pie (*área negra*). La inyección de capsaicina, un irritante, en la zona cercana a la percepción (*capsaicina*) provoca el desarrollo de hiperalgesia secundaria (*área punteada*). En esas condiciones, la estimulación del nervio produce dolor en esa zona. *B*. En un experimento similar en monos se demostró sensibilización central (médula espinal) de las neuronas nociceptivas específicas y de rango expandido. (Redibujada de Treede, R. D. y Margerl, W. NIPS 10:216-227, 1995.)

ra 63-4, *C*, aunque no todos están de acuerdo con él. La lesión periférica produce activación anormal y a veces tónica de la neurona sensorial primaria, lo cual se traduce en una persistente activación de la neurona de segundo orden de rango expandido con la que hace sinapsis. Esto produce la sensibilización de esta neurona, que ahora responde con dolor cuando se activan los mecanorreceptores que convergen sobre ella. En otros modelos se ha postulado una aferencia quimiorreceptora, que sería un *receptor silencioso*.

El mecanismo por el cual se desarrolla esta sensibilización tiene muchos puntos en común con la *potenciación de largo plazo* (LTP) y con los mecanismos bioquímicos de la memoria (véase cap. 78).

DOS SENSACIONES DOLOROSAS

Hay un tipo de dolor agudo y punzante, bien localizado y que generalmente comienza y termina bruscamente al aplicar y retirar el estímulo. Se lo conoce como *dolor rápido* o *primer dolor*, y sus receptores son terminaciones de fibras Aδ (fig. 63-6). Ejemplo de este tipo de dolor es el que percibimos cuando nos pinchamos la piel. Al otro dolor, de tipo quemante, difusamente localizado, de larga duración más allá del estímulo que lo originó y que no se inicia inmediatamente al aplicar el estímulo nociceptivo, que no puede ser relacionado con un tipo dado de estímulo doloroso, como calor, un corte o un pinchazo, se lo denomina *dolor lento* o *segundo dolor*, y es transmitido por fibras de tipo C (fig. 63-6).

NEURONAS SENSORIALES PRIMARIAS PARA EL DOLOR

Las neuronas sensoriales primarias del dolor se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal y en el ganglio de Gasser del V par craneano. Se caracterizan por ser seudomonopolares, de soma pequeño, y dar origen a proyecciones finas mielínicas, algunas, y amielínicas, otras. Toman fuertemente los colorantes histológicos y se las conoce como neuronas B.

Las proyecciones centrales de estas neuronas, que constituyen los aferentes primarios, entran en la médula espinal por la parte más lateral de la raíz posterior y ascienden algunos segmentos por el tracto de Lissauer antes de terminar en las láminas superficiales del asta posterior.

Las *aferencias* desde los *nociceptores viscerales* llegan a la médula por tres vías: *nervios espinales y craneales*, *fibras parasimpáticas* (nervios pélvicos) y *fibras simpáticas* (nervios esplácnicos y cardíacos). Sin embargo, la gran mayoría arriban por el sistema simpático.

Las fibras nociceptivas Aδ terminan en las láminas I y V de la médula espinal, y las fibras C, en la lámina II o sustancia gelatinosa de Rolando. Hacen sinapsis directamente sobre las neuronas de proyección o en forma indirecta, por medio de interneuronas excitatorias. También pueden terminar sobre interneuronas inhibitorias, que intervienen en el control de las aferencias nociceptivas.

Las aferencias viscerales, en su gran mayoría, terminan en neuronas de segundo orden que también reciben *aferencias nociceptivas cutáneas*. Lo mismo sucede con las que vienen de los *músculos*, aunque algunas terminan en neuronas de relevo que no reciben aferencias nociceptivas cutáneas.

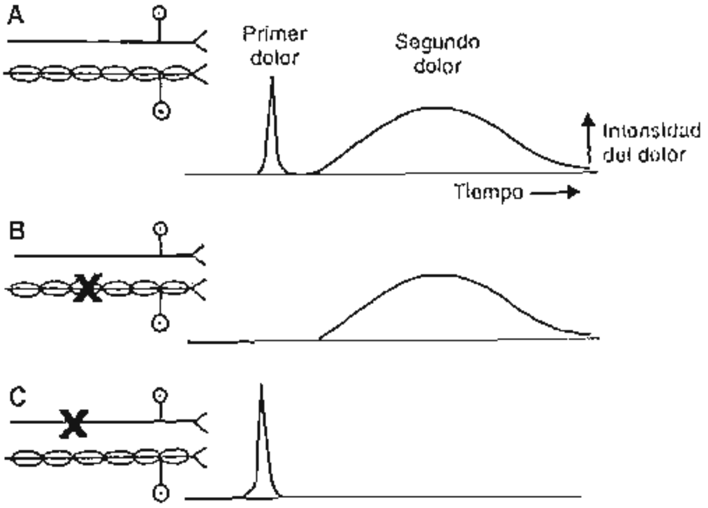


Fig. 63-6. Diagrama que muestra los dos tipos de axones que transmiten sensaciones dolorosas desde la periferia. *A*. Un estímulo nociceptivo intenso activa a ambos tipos de axones y genera un dolor agudo bien localizado y de corta duración (*primer dolor*), seguido por otro difuso, persistente y de sensación quemante (*segundo dolor*). *B*. Cuando se bloquean selectivamente las fibras Aδ, sólo se obtiene la segunda respuesta. *C*. Cuando el bloqueo es de las fibras finas tipo C, persiste la primera respuesta. (Redibujada de Cross, A. S. Mayo Clin. Proc. 69:375-383, 1994.)

Entre las neuronas de segundo orden que reciben aferencias nociceptivas hay dos grandes grupos: aquellas que responden exclusivamente a estímulos dolorosos, llamadas *nociceptivas específicas*, y las que responden tanto a estímulos mecánicos inocuos como a aferencias nociceptivas, denominadas de *rango expandido o multirreceptoras*. Es decir que sobre estas últimas convergen aferencias de mecanorreceptores y nociceptores (véase fig. 62-35).

El neurotransmisor que utilizan estos aferentes primarios nociceptivos es el glutamato y, como cotransmisores, neuropéptidos tales como sustancia P, neurocinina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), bombesina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), entre otros.

VARIAS VIAS ASCENDENTES LLEVAN EL DOLOR

Como ya se explicó en el capítulo 62, la principal vía ascendente que lleva la sensibilidad dolorosa es el *cordón anterolateral*. Por él van las *fibras espinotalámicas*, que terminan en diferentes núcleos del tálamo (VP, PO e intralaminares, CL), las *fibras espinorreticulares*, que después de hacer sinapsis en los núcleos de la formación reticular del bulbo y la protuberancia van a terminar en el tálamo (núcleos intralaminares, CL), y las fibras del *haz espinomesencefálico*, que termina en el mesencéfalo en la sustancia gris periacueductal, en la formación reticular y en el colículo superior. De ahí van al hipotálamo.

En el *cordón posterior* hay fibras que llevan dolor. Son las que nacen en el asta posterior de la médula espinal y terminan en el tálamo junto con el lemnisco medial.

El *cordón dorsolateral* también lleva información nociceptiva a través del haz espinocervicotalámico, que termina igual que el lemnisco medial.

De todas estas vías, las *responsables de la percepción y de las respuestas al dolor* son las que viajan por el *cordón anterolateral*. Las otras contribuyen a la sensibilidad dolorosa, pero no son importantes. Adquieren importancia cuando se lesiona el cordón anterolateral. En el individuo normal, su función sería la de activar los sistemas analgésicos endógenos.

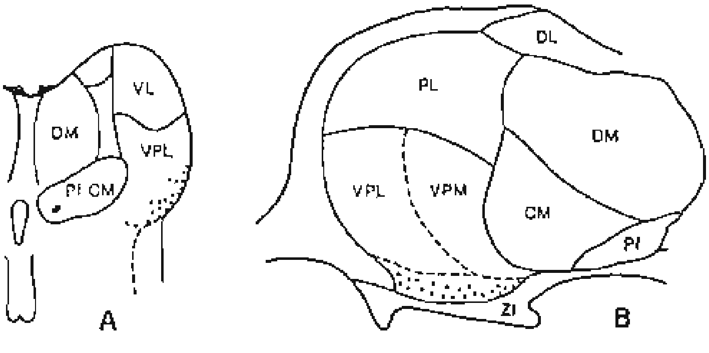


Fig. 63-7. Sitios de terminación en el complejo ventrobasal del tálamo de las aferencias nociceptivas del sistema neoespinotalámico. *A*. La estimulación de las zonas basales del núcleo VPL (*zona punteada*) en primates activa antidrómicamente neuronas del asta posterior de la médula espinal contralateral, que recibe aferencias nociceptivas. *B*. La estimulación del tálamo (*zona punteada*) provoca sensaciones dolorosas en el hombre despierto. *DM*, núcleo dorsomediano; *Pf*, núcleo parafascicular; *CM*, núcleo centromediano; *VL*, núcleo ventral lateral; *VPL*, núcleo ventral posterolateral; *VPM*, núcleo ventral posteromedial; *DL*, núcleo dorsolateral; *PL*, núcleo posterolateral; *ZI*, zona incierta. (Adaptada de Price, D. D. y col., 1977.)

Los componentes del dolor van por sistemas diferentes. El dolor es un fenómeno complejo que incluye *dos componentes:* uno *sensorial-discriminativo* y otro *emocional-afectivo*. Ambos van por las vías antes mencionadas, pero en forma discriminada. Así, desde el punto de vista *funcional* se describen dos sistemas de fibras, independientemente del haz anatómico al que pertenezcan, el sistema neoespinotalámico y el paleoespinotalámico.

Sistema neoespinotalámico. Es el responsable de los *aspectos sensorial-discriminativos* del dolor, tales como la percepción de la cualidad del dolor (ardor o quemante, punzante) y de su localización, intensidad y duración. Está constituido por todas las fibras que *terminan en el núcleo ventral posterior del tálamo*. Es el sistema filogenéticamente más reciente; de ahí su nombre. El integrante más conspicuo es el *haz espinotalámico*.

Sistema paleoespinotalámico. Es el sistema más antiguo y se halla relacionado con el *componente emocional-afectivo* del dolor, que incluye la atención (alerta), activación del EEG, reflejos somáticos, autonómicos, respuestas endocrinas y cambios emocionales que en conjunto originan la naturaleza displacentera o desagradable del estímulo doloroso. Como ejemplo de estas respuestas podemos mencionar el reflejo flexor, la vocalización, la reacción de defensa, huida, excitación, depresión, ansiedad, cambios de la presión arterial y de la actividad respiratoria, dilatación pupilar, erección pilosa, defecación y micción, entre otras. Integran este sistema todas las fibras que *terminan en los núcleos intralaminares del tálamo y en estructuras del sistema límbico* (hipotálamo, amígdala, globo pálido ventral, estriado ventral).

Recientemente se describieron dos vías ascendentes en roedores, estrechamente relacionadas con las respuestas emocional-afectivas del dolor: el *haz espinohipotálamico*, que se origina en las láminas I y V y en el núcleo caudal del V par y termina en el hipotálamo lateral y medial, y el *haz espinoparabraquioamigdalino*, que se origina en neuronas de la lámina I y se proyecta al núcleo parabraquial, ubicado a nivel de la protuberancia rostral, a partir del cual sus fibras inervan a la amígdala.

INTERVENCION DEL TALAMO EN EL DOLOR

Las aferencias nociceptivas que llegan al núcleo ventral posterior (VPL y VPM) terminarían, en el hombre, en la parte caudoventral del VP y en un área vecina ligeramente por debajo y detrás de éste (fig. 63-7). La microestimulación de estas zonas produce dolor.

Los campos receptivos periféricos de estas neuronas nociceptivas son chicos y contralaterales y están organizados somatotópicamente. También se observan campos receptivos inhibitorios. Al igual que en la médula espinal, hay neuronas nociceptivas específicas y de rango expandido.

Este núcleo proyecta a la corteza somatosensorial primaria (SI) y está relacionado con las funciones sensorial-discriminativas del dolor, como lo demuestra su lesión, que produce pérdida del componente sensorial-discriminativo sin modificar el componente emocional-afectivo.

Algunas aferencias del haz espinotalámico, las del espinorreticulotalámico y posiblemente del espinocervicotalámico arriban a los núcleos posteriores (PO) e intralaminares (IL); entre estos últimos, especialmente al central lateral (CL) y en menor proporción al paramediano. Ni los núcleos posteriores ni los intralaminares están organizados somatotópicamente. Los campos receptivos de sus neuronas son grandes, por ejemplo, todo un miembro o toda la mitad del cuerpo, y a menudo bilaterales. También poseen campos receptivos periféricos inhibitorios. Las neuronas de estos núcleos son multirreceptoras, es decir, responden a más de una aferencia sensorial, aunque muchas sólo responden al dolor. Los núcleos posteriores proyectan a la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7) y no tendrían participación en los mecanismos nociceptivos. Por el contrario, los núcleos intralaminares, que proyectan difusamente a la corteza cerebral, intervendrían en las funciones emocional-afectivas del dolor.

PARTICIPACION DE LA CORTEZA CEREBRAL EN EL DOLOR

El papel de la corteza cerebral en la sensibilidad dolorosa fue puesto en duda hasta no hace mucho tiempo. Sin embargo, en años recientes se han obtenido evidencias de su intervención, tanto en animales de experimentación como en el hombre.

Se demostró la presencia de neuronas que responden al dolor en el *área somatosensorial primaria* (SI). Algunas son nociceptivas específicas y otras de rango expandido. Se las ubicó en las áreas 3b y 1. Sus campos receptivos son pequeños, contralaterales, y se encuentran localizados somatotópicamente. Sin embargo, también se han descrito algunas neuronas con campos grandes y bilaterales.

En el hombre, en la zona del vértex y en las regiones parietales se han obtenido potenciales evocados por la estimulación térmica nociceptiva del dorso de la mano (fig. 63-8). Hay un primer potencial bifásico tardío, cuya onda negativa o N tiene una latencia de 260 mseg (N260) y la positiva de 400 mseg (P400), que correspondería al dolor llevado por las fibras Aδ. Esta respuesta es seguida por otra onda ultratardía que se observa bien cuando se suprime la primera. Su origen es la información que llega por las fibras C.

La lesión localizada del área SI en primates altera la detección del estímulo nociceptivo así como la discriminación de la intensidad. Estudios realizados con tomografía de emisión de positrones (PET) en el ser humano mostraron que los estímulos dolorosos activan el área SI contralateral (fig. 63-9).

De lo anterior se dedujo que la corteza sensorial primaria estaría relacionada con el *procesamiento de la información sensorial nociceptiva*, similar al que realiza con la inocua.

Más difícil de establecer es el papel de la *corteza somatosensorial secundaria* (SII). Esta recibe aferencias nociceptivas en su parte caudal, cercana al área 7b del lóbulo de la ínsula. Sus campos receptivos periféricos son en su mayoría grandes y contralaterales. También convergen a ella aferencias táctiles y visuales. El área 7b, ubicada en el lóbulo de la ínsula, recibe aferencias nociceptivas, visuales, auditivas y cutáneas, la mayoría de las cuales convergen sobre una misma neurona. Tanto SII como el área 7b poseen importantes conexiones con estructuras límbicas. Estudios con PET pusieron de manifiesto que las aferencias nociceptivas las activan (fig. 63-9). Las relaciones anatómicas y las características electrofisiológicas y funcionales de estas áreas corticales apuntan más bien a una actividad de integración que a funciones discriminativas, razón por la cual se les atribuye un papel en el *componente emocional-afectivo* del dolor.

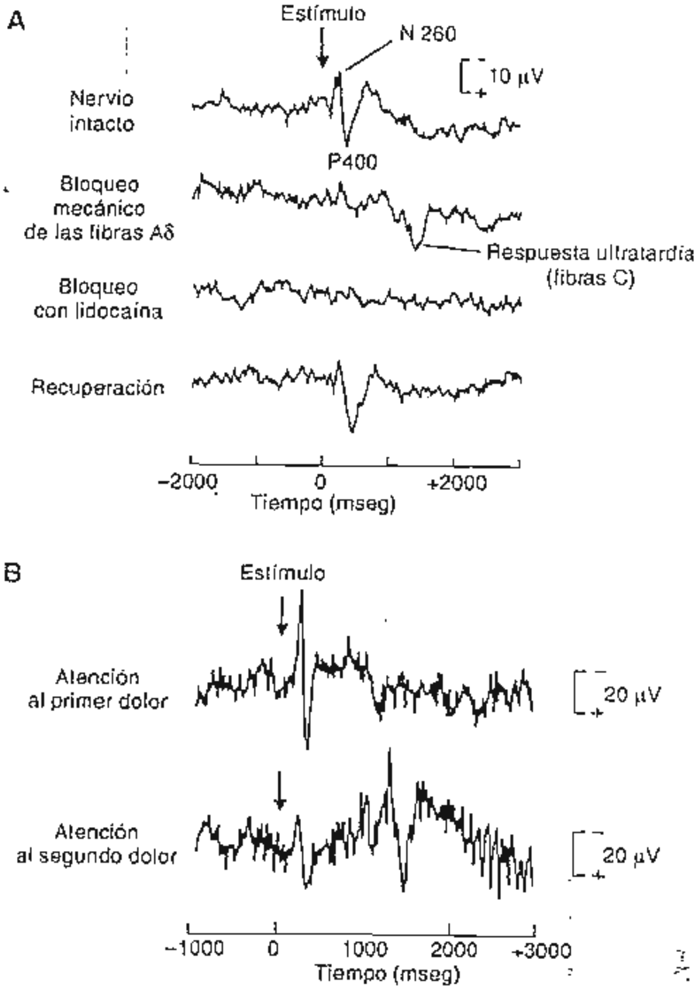


Fig. 63-8. *A*. Potenciales evocados en la corteza cerebral (vértex) por la estimulación nociceptiva térmica del dorso de la mano con un rayo láser. Se obtiene generalmente una respuesta bifásica: negativa (onda *N260*)-positiva (onda *P400*). Muy tardíamente se puede obtener otra respuesta bifásica N1250 y P1400, aunque no siempre. La primera respuesta coincide con el dolor rápido o primero y la tardía con el dolor lento o segundo. El bloqueo mecánico de las fibras Aδ suprime la primera respuesta, pero no la segunda, que desaparece con la inyección de lidocaína. *B*. Se puede observar que si el individuo presta atención al primer dolor, el potencial evocado correspondiente aumenta y el segundo disminuye. Lo contrario ocurre cuando presta atención al segundo dolor, que aumenta, mientras el primero disminuye. (Adaptada de Bromm, B.: Pain and Brain, 1995, pp. 35-59.)

Otra área cortical que recibe aferencias nociceptivas es la *parte anterior de la corteza del cíngulo* (callosomarginal), que corresponde al área 24, lo que fue confirmado por estudios con PET en el hombre (fig. 63-9). Su ablación en los seres humanos no suprime el dolor, pero sí las *respuestas emotivoafectivas* a éste. El paciente siente dolor, pero "no le importa". Esto indicaría su intervención en estos aspectos del dolor.

Es posible que otras áreas corticales y estructuras pertenecientes al sistema límbico puedan estar involucradas en los mecanismos de la percepción dolorosa.

SISTEMAS ANALGESICOS ENDOGENOS

Los sistemas analgésicos endógenos forman parte de los sistemas descendentes o de inhibición distal que controlan las aferencias sensoriales. Las observaciones de D. V. Rey-

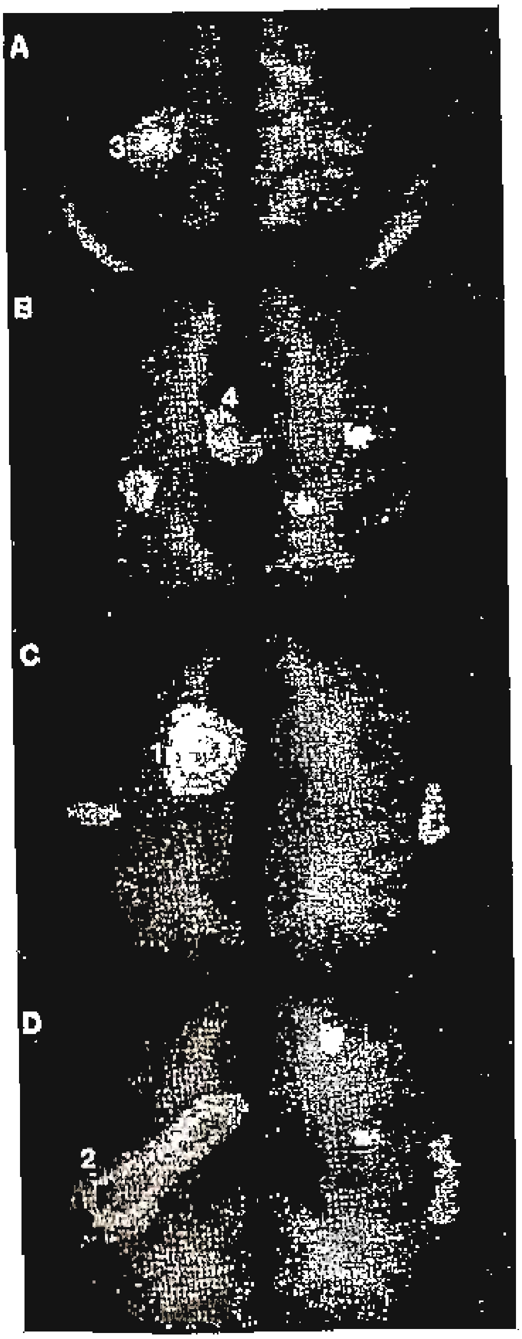


Fig. 63-9. Activación cortical inducida por un estímulo nociceptivo térmico aplicado en el antebrazo (imágenes promediadas de ocho individuos). El estímulo doloroso produce cuatro picos de activación cortical contralaterales (determinados por PET), que se observan superpuestos sobre imágenes corticales obtenidas por resonancia magnética. Las zonas activadas son el área somatosensorial primaria (SI) contralateral (*A-3*), la corteza del cíngulo (área 24) (*B-4* y *C-1*) y la corteza somatosensorial secundaria (SII) (*D-2*). En esta última se superpondría la activación del área 24. La intensidad de activación fue, en orden decreciente, área 24, SII y SI.

nolds, en 1969, demostraron que la estimulación eléctrica de la *sustancia gris periacueductal* (SGPA) en roedores produce analgesia. Esto confirmó experimentalmente las observaciones empíricas acerca de la supresión del dolor en ciertas situaciones, como por ejemplo en soldados durante las batallas, en víctimas de accidentes o en deportistas en competiciones, que a menudo sienten poco o ningún dolor en el momento en que se lesionan, pero sí después.

Estos sistemas analgésicos endógenos pueden ser activados por diferentes estímulos, tales como el estrés agudo, la actividad física, la actividad sexual, ciertas formas de acupuntura, entre otros. Sin embargo, su activador más potente es el propio dolor.

Integran estos sistemas, además de la SGPA, varias estructuras del tronco encefálico y de la corteza cerebral. La analgesia producida por la activación de la SGPA, sobre todo estimulando sus zonas ventrales (fig. 63-10), se prolonga más allá del estímulo. Esta acción de la SGPA es mediada por proyecciones que descienden a la protuberancia y al bulbo y que tienen como neurotransmisores a la serotonina (5-HT) y a la neurotensina (fig. 63-11). En la protuberancia la SGPA activa a los *núcleos coeruleus*, *subcoeruleus* y *tegmental lateral*, que a su vez proyectan por el cuadrante dorsolateral de la médula espinal hacia el asta posterior, donde inhiben la información nociceptiva. El neurotransmisor utilizado por esta vía es la noradrenalina (fig. 63-11). En cuanto a la acción sobre el bulbo, los primeros estudios postularon a los núcleos de la formación reticular ventromedial rostral como los encargados de mediar la activación de la SGPA, pero estudios más recientes han demostrado que el responsable sería el *núcleo dorsolateral bulbar*. Estas estructuras bulbares proyectan a la médula (asta posterior) por el cuadrante dorsolateral mediante un haz que libera serotonina como neurotransmisor.

Otras estructuras neurales que participan en este sistema analgésico endógeno son la corteza somatosensorial primaria (SI), el núcleo talámico ventral posterior (VP), el área septal y la sustancia gris periventricular. Se cree que todas estas estructuras activarían directa o indirectamente el tallo cerebral. Así, se ha demostrado que la estimulación del VP aumenta la liberación de serotonina en la médula espinal, con el consiguiente efecto analgésico, que es bloqueado parcialmente por la naloxona (véase más adelante).

La *morfina*, uno de los más potentes analgésicos conocidos, ejerce su acción a través de la activación de un sistema analgésico endógeno que tiene, en algunas de sus neuronas, receptores para ella, los llamados *receptores de opioides*. La morfina y las demás sustancias opioides inhiben la actividad neuronal de las vías nociceptivas. Para explicar de qué manera sustancias inhibitorias activan el sistema analgésico se ha postulado que las vías analgésicas descendentes se hallarían bajo el control tónico de interneuronas inhibitorias en el tallo cerebral. De ahí que la inhibición de esas interneuronas desinhiba el sistema, que así se activa. La acción de esas interneuronas inhibitorias se cumpliría a nivel presináptico y postsináptico.

A nivel de la SGPA, se postuló una cadena de interneuronas constituida por una interneurona encefalinérgica (que libera encefalina como neurotransmisor) que actúa sobre otra interneurona inhibitoria gabaérgica, que a su vez inhibe tónicamente a la neurona de proyección de la SGPA (fig. 63-11). La interneurona encefalinérgica no está activa espontáneamente, sino cuando es estimulada por las vías ascendentes que llevan dolor. Al ser activada, inhibe a la interneurona gabaérgica y ésta desinhibe a la neurona de proyección. Algo similar ocurre a nivel de la formación reticular bulbar.

En el asta posterior de la médula habría una interneurona encefalinérgica que inhibe presináptica y postsinápticamente a la neurona de proyección (fig. 63-11). Esta interneurona es activada por las vías analgésicas descendentes y de esa forma inhibe la transmisión del dolor.

Esta acción de las vías descendentes se complementa con la inhibición directa que ellas ejercen sobre la neurona de proyección.

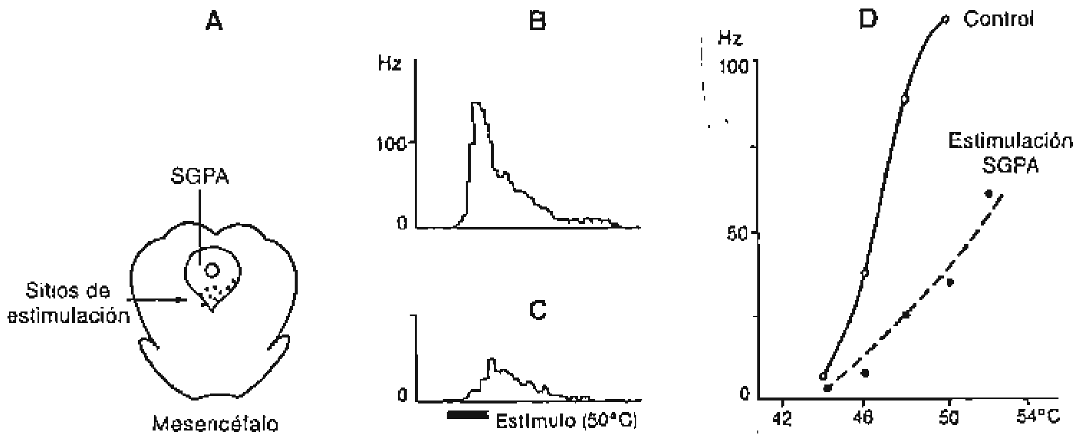


Fig. 63-10. Efecto analgésico de la estimulación de la sustancia gris periacueductal (*SGPA*) del gato (en los sitios mostrados en *A*). *B*. La aplicación de un estímulo nociceptivo (50°C durante 10 segundos) en la piel provoca la activación de una neurona del asta posterior de la médula espinal. *C*. Se registra menor activación antes de la estimulación de la SGPA y durante ella. *D*. Gráfico que relaciona la frecuencia de descarga de la neurona (*ordenadas*) con la temperatura del estímulo nocivo (*abscisas*) antes y después de la estimulación de la SGPA. (Redibujada de Zimmermann, M., 1979.)

Los sistemas analgésicos pueden ser divididos en dos grupos. Esta división se basa en el tipo de neurotransmisores o neuromoduladores utilizado por el sistema de analgesia endógena, es decir, si se trata de sustancias opioides o no. Aquel que las utiliza, puede ser inhibido por medio de la naloxona, sustancia que bloquea los receptores opioides. El otro sistema no utiliza opioides endógenos y por ende la naloxona es inefectiva en él. Este último sistema se activa en ciertas formas de estrés y ante estímulos nociceptivos eléctricos de corta duración (1 a 2 minutos).

Los opioides endógenos se originan a partir de tres precursores. Se han descrito tres tipos de sustancias endógenas capaces de unirse a los receptores a los cuales lo hace la morfina (receptores opioides), a las que se llamó *opioides endógenos: endorfinas, encefalinas y dinorfinas*. Todas ellas se caracterizan por tener una secuencia de aminoácidos similar en su molécula: *tirosina-glicina-glicina-fenilalanina* (Tyr-Gly-Gly-Phe).

La mayoría se encuentran en el SNC distribuidas en los sitios de modulación del dolor. Así, las encefalinas y las dinorfinas se hallan en la SGPA, la formación reticular del bulbo y el asta posterior de la médula espinal. Sin embargo, la distribución de las endorfinas es más limitada, ya que están presentes en el lóbulo anterior de la hipófisis y el hipotálamo (núcleo arcuato). También se las puede encontrar fuera del SNC, como en el plasma y el sistema gastrointestinal.

La *proopiomelanocortina* (POMC) se encuentra en el lóbulo anterior de la hipófisis y en el hipotálamo (núcleo arcuato). Este precursor da lugar a la formación de ACTH y β-lipotropina. De esta última derivan las tres endorfinas: *β-endorfina, α-endorfina* y *γ-endorfina* (fig. 63-12). La primera es la más potente de los tres polipéptidos analgésicos.

La *proencefalina* está distribuida por casi todo el SNC, pero especialmente en las estructuras neurales que intervienen en la modulación del dolor, y, periféricamente, en la médula suprarrenal y en el aparato gastrointestinal. De ella derivan dos pentapéptidos analgésicos, la *metionina-encefalina* o *metencefalina* y la *leucina-encefalina o leuencefalina*. La secuencia de aminoácidos de la metencefalina está contenida en la cadena de las endorfinas (fig. 63-12).

La *prodinorfina* se distribuye igual que la anterior, pero, además, en el lóbulo anterior de la hipófisis y en el hipotá-

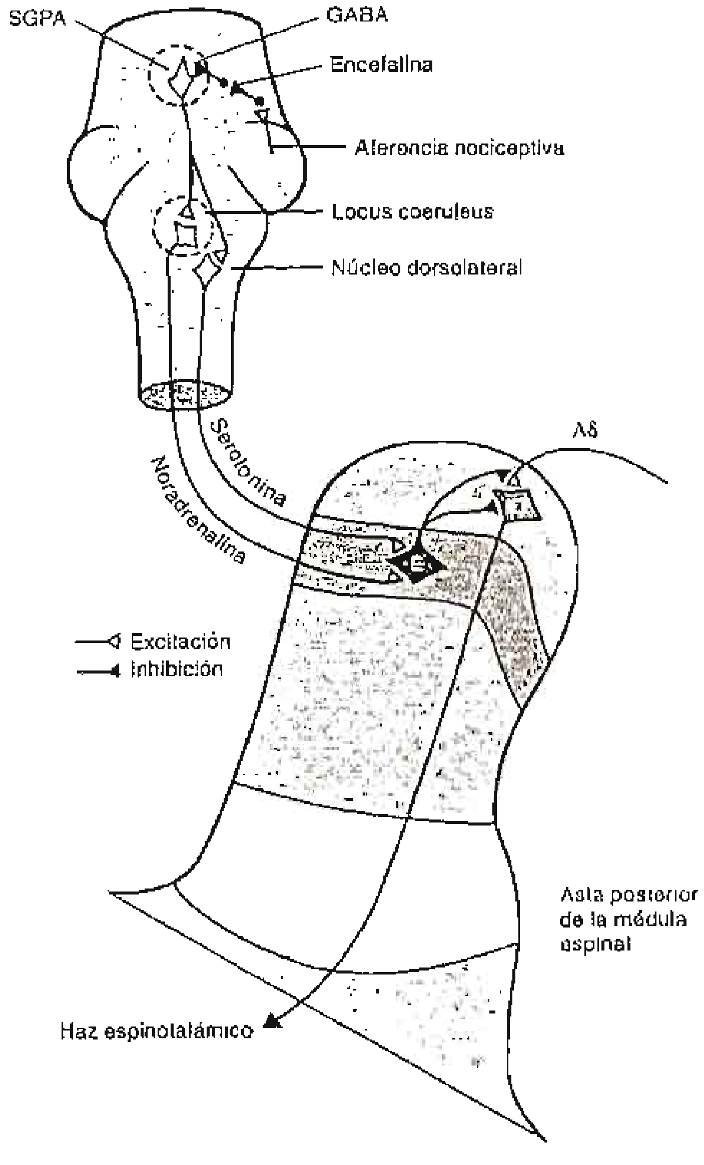


Fig. 63-11. Control descendente del dolor. Aferencias serotoninérgicas provenientes de las regiones rostrales del bulbo, junto con aferencias noradrenérgicas procedentes de la protuberancia y el bulbo, activadas por la sustancia gris periacueductal (*SGPA*), excitan a interneuronas encefalinérgicas (*E*) que inhiben a nivel presináptico y postsináptico a las neuronas de origen del sistema espinotalámico (*ET*). La SGPA es activada por las aferencias nociceptivas a través de una cadena de interneuronas inhibitorias.

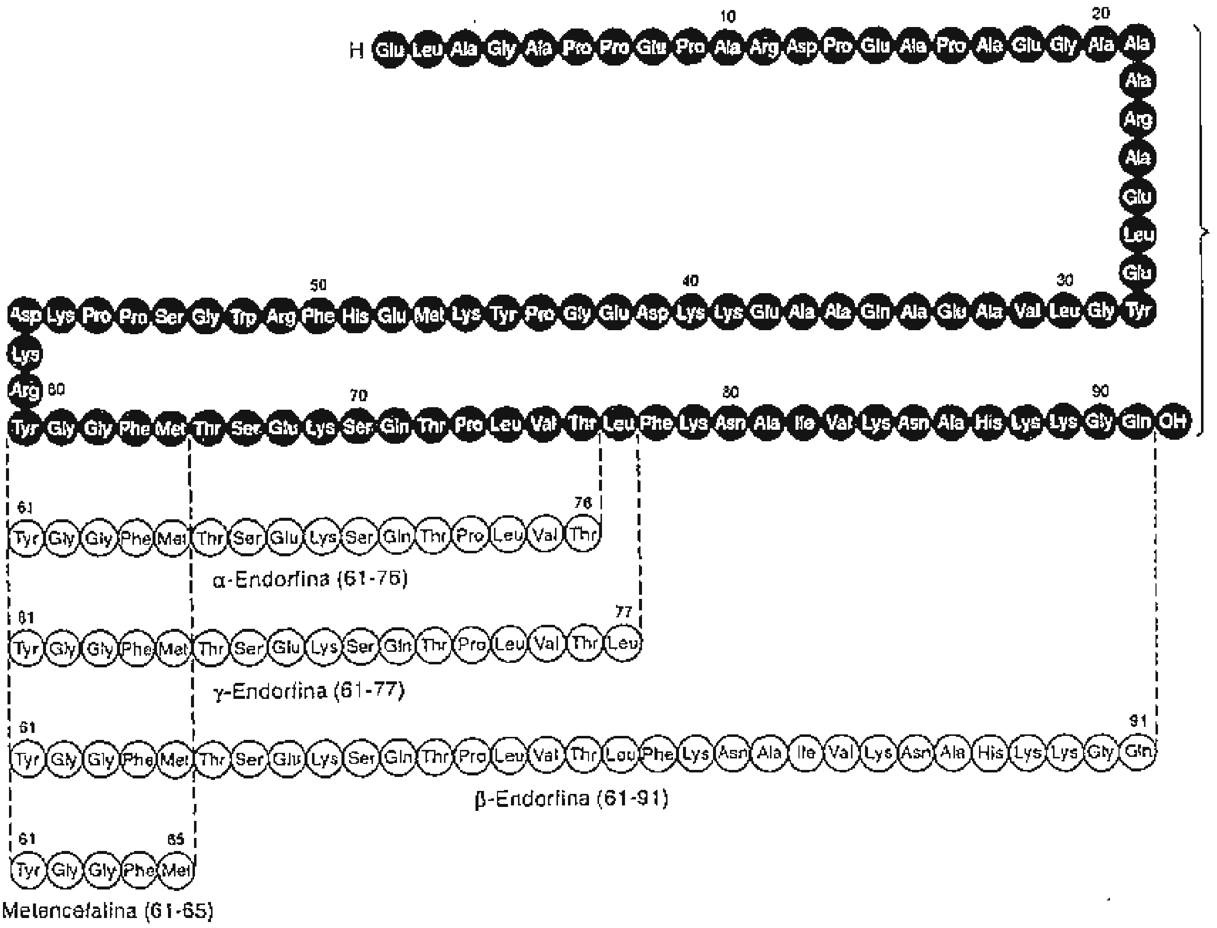

10
20
H Glu Leu Ala Gly Ala Pro Pro Glu Pro Ala Arg Asp Pro Glu Ala Pro Ala Glu Gly Ala Ala
Ala Arg Ala Glu Leu Glu Tyr
50
40
30
Asp Lys Pro Pro Ser Gly Trp Arg Phe His Glu Met Lys Tyr Pro Gly Glu Asp Lys Lys Glu Ala Ala Gln Ala Glu Ala Val Leu Gly Tyr
Lys
Arg 60
70
80
90
Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu Phe Lys Asn Ala Ile Val Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln OH
β-Lipotropina
61
76
Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
α-Endorfina (61-76)
61
77
Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu
γ-Endorfina (61-77)
61
91
Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu Phe Lys Asn Ala Ile Val Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln
β-Endorfina (61-91)
61
65
Tyr Gly Gly Phe Met
Metencefalina (61-65)

Fig. 63-12. Origen de las endorfinas a partir de un precursor común, la β-lipotropina, péptido de 91 aminoácidos. La α-endorfina corresponde al fragmento 61-76; la γ-endorfina, al 61-77, y la β-endorfina, de cadena más larga, a los aminoácidos 61-91. Todas las endorfinas tienen en su molécula la secuencia de aminoácidos de la metencefalina (61-65), pero no la secuencia de la leuencefalina, como puede verse en la figura. (Adaptada de Ambinder, R. F. y col., 1979.)

lamo (núcleo supraóptico) y periféricamente a nivel intestinal. Da lugar a la formación de las dinorfinas, polipéptidos de diferente número de aminoácidos y también a moléculas de leuencefalina.

Hay pruebas de que existen opioides endógenos antagonistas como la *nociceptina*, que en algunos casos bloquearían la analgesia por opioides, aunque su papel funcional no se conoce.

Los polipéptidos analgésicos actúan sobre diferentes receptores opioides. La β-endorfina lo hace sobre los receptores μ (my) y δ (delta). Las encefalinas actúan sobre los mismos receptores (δ y μ), mientras que las dinorfinas lo hacen sobre los receptores κ (kappa). La potencia analgésica de estos opioides endógenos guarda relación directa con su afinidad por los receptores μ.

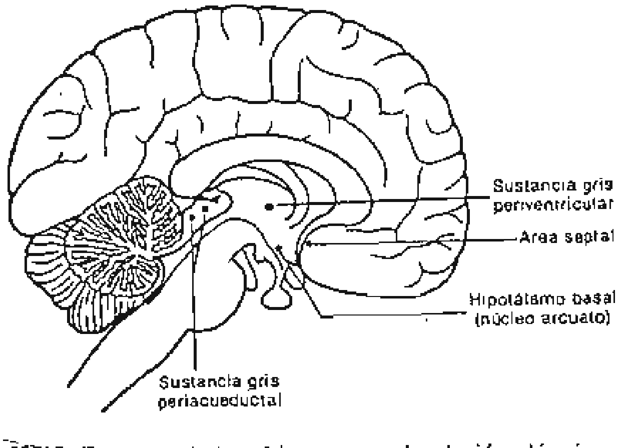

Sustancia gris periventricular
Area septal
Hipotálamo basal (núcleo arcuato)
Sustancia gris periacueductal

Fig. 63-13. Esquema de los sitios cuya estimulación eléctrica en el ser humano produce analgesia, algunos de ellos por liberación de sustancias opioides. (Adaptada de Richardson, D. E., 1982.)

Sistemas analgésicos en el hombre. El control del dolor crónico en el hombre es un problema de difícil solución. Las terapéuticas neuroquirúrgicas tradicionales, como la tractotomía anterolateral, la rizotomía posterior, las lesiones del tallo cerebral y del tálamo y hasta las lobotomías, en la mayoría de los casos son paliativos pasajeros y en general se acompañan de graves efectos colaterales. El tratamiento médico con narcóticos, por sus secuelas y por los fenómenos de taquifilaxia (necesidad de dosis cada vez mayores), tampoco representa una solución definitiva. El descubrimiento de los sistemas analgésicos endógenos ha mejorado las posibilidades de tratar el dolor crónico. En el hombre se han explorado en forma aguda y crónica la mayoría de las zonas neurales que en los animales están relacionadas con la inhibición del dolor (fig. 63-13). Así fue como se estimularon el hipotálamo basal, a nivel del núcleo arcuato (recuérdese que es rico en β-endorfinas), el área septal, la sustancia gris periventricular y la sustancia gris periacueductal (incluido el núcleo dorsal del rafe). En todos ellos se obtiene analgesia tanto para el dolor crónico como para el agudo, de duración y efectividad variables. El área más efectiva y cuyo efecto dura más de una hora después de haber terminado la estimulación es la de la *sustancia gris periacueductal*, especialmente la zona cercana al núcleo dorsal del rafe. Pero tiene el inconveniente de que se producen efectos colaterales como rubor, parestesias (pinchazos), escotomas visuales, vértigo, etc., con igual

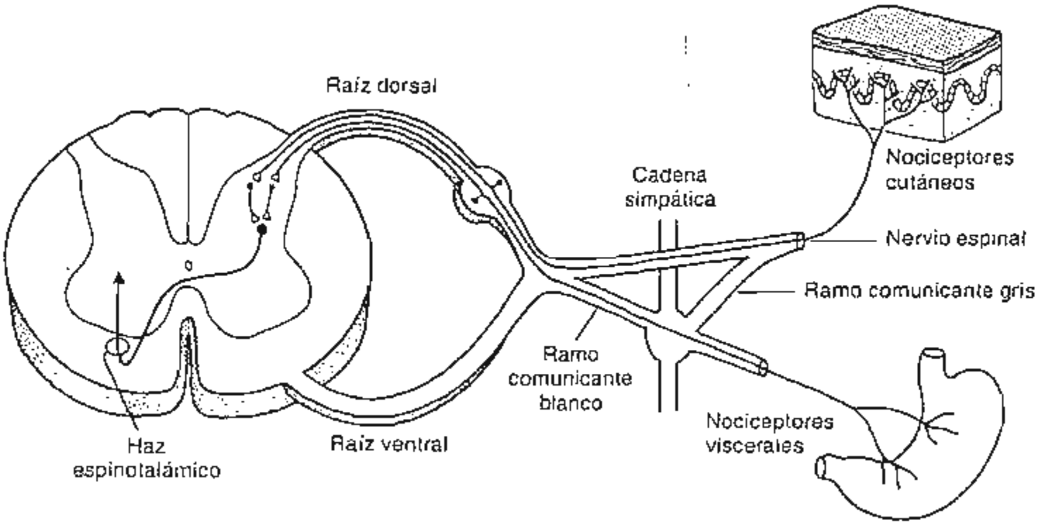


Fig. 63-14. Esquema de las bases neurales del dolor referido. Sobre una misma neurona del asta posterior de la médula espinal convergen aferencias nociceptivas cutáneas y viscerales, las cuales son reconocidas por el SNC como originadas en la piel. Se ha postulado también como causa del dolor referido el hecho de que un mismo axón nociceptor inerve la piel y las vísceras.

umbral y en algunos casos por debajo del umbral del efecto analgésico. En cambio, la zona del *área septal* y de la *sustancia gris periventricular*, sobre todo a nivel del núcleo parafascicular del tálamo, produce analgesia con una efectividad del 60% y con umbrales muy por debajo del de los efectos colaterales. La estimulación de esas estructuras se acompaña de aumento de las β-endorfinas y de las encefalinas en el LCR, y la analgesia obtenida es bloqueada por la naloxona.

También se han descrito en el hombre otras áreas neurales capaces de producir analgesia por mecanismos no del todo claros, como la cápsula interna, el núcleo caudado y el VPL. En este último caso, sería a través de la activación de la vía descendente serotoninérgica.

La acupuntura produciría analgesia mediante la liberación de β-endorfinas y encefalinas, ya que su efecto es bloqueado por la naloxona.

DOLOR VISCERAL, PROFUNDO Y REFERIDO

Tanto el *dolor visceral* como el *dolor profundo* —que proviene de las articulaciones, del periostio de los huesos, del cráneo y de los músculos— se caracterizan por ser difusos (mal localizados), sordos, agotadores, y por acompañarse de respuestas autonómicas, como salivación, caída de la presión arterial, náuseas, vómitos, etc. Generalmente estos tipos de dolor dan lugar al llamado *dolor referido*, que puede ser definido como el que se percibe en una zona del cuerpo diferente del lugar de origen.

Frecuentemente la irradiación del dolor no se hace al azar. Así, el dolor de la angina de pecho, causado por la isquemia del miocardio, se irradia al borde cubital del brazo izquierdo; el cólico renal, a la zona testicular; el dolor por reflujo esofágico, a la zona retroesternal; el de la apendicitis, a las zonas umbilicales, y el de los procesos de la vesícula biliar, al hombro derecho. Estas zonas cutáneas a las que se refiere el dolor muchas veces presentan hiperalgesia.

La base neural del dolor referido fue propuesta por T. C. Ruch y demostrada en forma experimental. En la actualidad se sabe que la mayoría de las aferencias nociceptivas viscerales convergen sobre neuronas de segundo grado que reciben aferencias nociceptivas cutáneas (fig. 63-14). Esta convergencia es algo menor para las aferencias musculares. Los impulsos transmitidos por esas neuronas son interpretados por el SNC como provenientes de la piel, interpretación que ha sido aprendida por medio de experiencias previas en las cuales las mismas neuronas fueron estimuladas por el dolor cutáneo, que es más frecuente y más fácilmente localizable. Lo anterior también permite explicar la hiperalgesia del área de la piel a la cual irradia el dolor visceral, la cual sería el resultado de la facilitación de las aferencias cutáneas debido a la convergencia de los impulsos viscerales. Similar interpretación se da al hecho de que la disminución de los impulsos neurales cutáneos por la anestesia del área hiperalgésica algunas veces reduce el dolor visceral.

EL DOLOR PUEDE SER CONTROLADO POR LAS AFERENCIAS PERIFERICAS

En 1965, Ronald Melzack y Patrick Wall propusieron una teoría, a la que llamaron del *control de entrada*, para explicar los mecanismos por los cuales las aferencias periféricas inocuas pueden controlar el dolor. Sostuvieron que la clave de ese control radica en las interneuronas de la *sustancia gelatinosa de Rolando* (SGR) (fig. 63-15). Las aferencias que vienen por fibras finas y que traen impulsos nociceptivos desde la periferia inhiben a las neuronas de la SGR y excitan a las células de origen del haz espinotalámico. Por su parte, las fibras gruesas, que traen impulsos cutáneos inocuos, estimulan a las neuronas de la SGR y a las de origen del haz espinotalámico (fig. 63-15). Las neuronas de la SGR ejercerían una acción inhibitoria presináptica sobre las aferencias finas y gruesas. De esta manera, todo impulso que viaje por las fibras finas inhibiría a las neuronas de la SGR, lo cual facilitaría la transmisión de la información aferente desde las fibras finas y gruesas a las neuronas del haz espinotalámico, lo que hace que el individuo sienta dolor, mientras que lo opuesto ocurriría cuando se activan las fibras gruesas.

Estudios electrofisiológicos demostraron que la actividad sináptica no era la que cabía esperar del modelo. Sin embargo, éste resultó muy útil desde el punto de vista operativo, porque permitió hacer predicciones clínicas importantes, como el efecto analgésico de la estimulación trans-

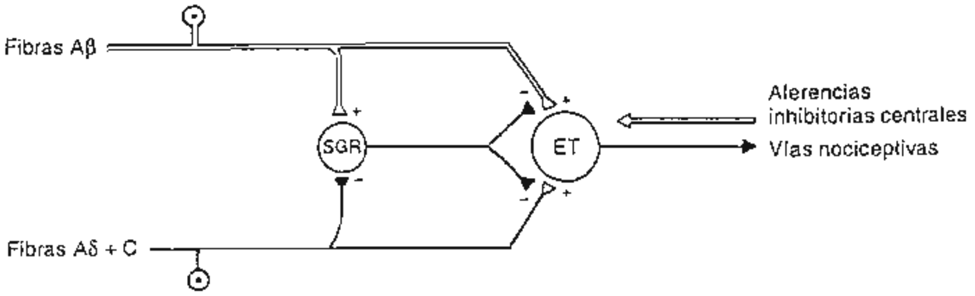


Fig. 63-15. Esquema de la teoría del control de entrada de Melzack y Wall (1965). Las fibras gruesas actúan a nivel medular estimulando las neuronas de la sustancia gelatinosa de Rolando (*SGR*), que a su vez inhiben presinápticamente a las fibras finas y gruesas que activan a las neuronas de origen del haz espinotalámico (*ET*). Por su parte, las fibras finas nociceptivas inhiben la SGR y, por lo tanto, ésta deja de inhibir las aferencias de las neuronas espinotalámicas. (Modificada de Melzack, R. y col., 1965.)

cutánea de las fibras sensoriales gruesas o del cordón posterior en el tratamiento del dolor crónico.

En 1975, el argentino F. W. Kerr, de la Mayo Clinic (Estados Unidos), enunció una nueva hipótesis sobre los mecanismos periféricos del dolor, que denominó del *balance inhibitorio central*. Describió un circuito nociceptivo formado por fibras finas que hacen sinapsis excitatorias sobre las dendritas de las células marginales (M) de la lámina I, que darían origen a fibras del haz espinotalámico, y con las interneuronas de la SGR (fig. 63-16), a las cuales también estimula. Las fibras gruesas, a su vez, hacen sinapsis excitatorias únicamente con las neuronas de la SGR, las cuales, por su parte, inhiben a las células marginales (fig. 63-16). Según el circuito que predomine, se activarán o no las células de origen de las fibras del haz espinotalámico y el individuo podrá percibir dolor o no.

ALTERACIONES DE LA PERCEPCION DEL DOLOR

Numerosas causas pueden alterar la sensibilidad dolorosa, las cuales pueden obedecer a lesiones en el sistema nervioso central o periférico.

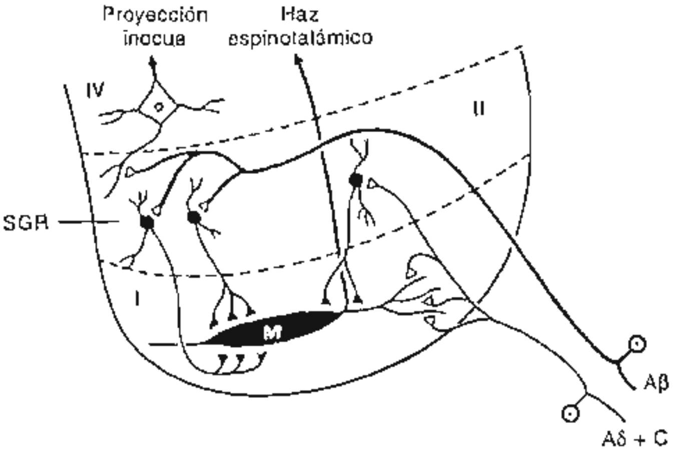


Fig. 63-16. Esquema de la teoría del balance inhibitorio central de F. Kerr (1975). Las fibras gruesas Aβ excitan a las neuronas de la sustancia gelatinosa de Rolando (*SGR*) (*neuronas negras*), que ejercen una potente acción inhibitoria sobre las células marginales (*M*) de la lámina I, que dan origen al haz espinotalámico. Por su parte, las aferencias finas Aδ y C (nociceptivas) excitan a las dendritas distales de las células M y a unas pocas neuronas de la SGR. Si predomina la actividad de las fibras finas, se genera dolor, y lo contrario en el caso opuesto. Es decir que la producción de dolor depende del balance entre la actividad de las fibras finas y gruesas. (Adaptada de Kerr, F. W., 1987.)

Dolor central o talámico. Es un dolor espontáneo que puede ser desencadenado por estímulos inocuos (alodinia) auditivos, visuales, somáticos (tacto, presión), viscerales y emocionales. Se caracteriza por ser muy intenso, lacerante o quemante, continuo o discontinuo, localizado o no y contralateral al sitio de la lesión. Generalmente se acompaña de hiperalgesia a los estímulos nociceptivos del lado afectado.

Su causa es la lesión de la vía espinotalamocortical en cualquier punto de su trayecto, aunque es raro observar dolor central por lesiones medulares o bulbares. Pero es relativamente frecuente por lesiones de la corteza parietal (SI), la cápsula interna, el tálamo (VPL o VPM) y el mesencéfalo. La primera descripción de este tipo de dolor fue realizada en un paciente con lesión del tálamo, de ahí el nombre de dolor talámico que le dieron J. Déjerine y G. Roussy en 1906.

Los mecanismos neurales por los cuales se produce no son bien conocidos. Se ha propuesto que sería el resultado de alteraciones que sobrevienen en las neuronas cuando pierden su inervación (desaferentación). Básicamente dichas alteraciones consisten en hiperactividad, aparición de actividad espontánea, modificación de los umbrales e hipersensibilidad. Sobre estas neuronas alteradas actuarían las fibras nociceptivas que no viajan por el haz espinotalámico y que convergen sobre ellas en determinadas estructuras neurales, como los núcleos intralaminares del tálamo, los núcleos posteriores y la corteza cerebral, con producción de una respuesta nociceptiva anormal. Esto explica por qué cuando se lesionan todas las aferencias nociceptivas que viajan por el cordón anterolateral a nivel de la médula espinal o del bulbo, donde van juntas, no aparece dolor central. También hay que tener en cuenta que a esta activación anormal se le suman las vías alternativas del dolor. La estimulación del cordón posterior en estos pacientes desencadena el dolor central. En las lesiones corticales, se ha especulado que a la desaferentación neuronal se agregaría pérdida de la inhibición distal.

Anestesia dolorosa. Se observa después de la desnervación completa de una región de la piel, como puede suceder en una rizotomía accidental, en una ganglionectomía trigeminal o en la amputación de un miembro. El dolor se inicia ante estímulos inocuos aplicados a las zonas vecinas no desnervadas (alodinia). El dolor, que es de tipo quemante, es referido a la zona desnervada. Por eso el nombre de anestesia dolorosa. En el caso de los amputados, lo sienten en el miembro fantasma.

La causa, como en el dolor central, reside en la hiperactividad e hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior en virtud de haber perdido su inervación periférica. Cualquier estímulo inocuo o doloroso que actúe sobre ellas las activa.

Causalgia. Se la observa después de la lesión de un nervio periférico. Se caracteriza por un dolor quemante y continuo. Se desencadena por estímulos inocuos (alodinia) y se acompaña de hiperalgesia, alteraciones de la circulación local, cambios tróficos de la piel y de la sudoración, lo que indica un fuerte compromiso del sistema nervioso autónomo. Esto último se confirma por la supresión del dolor después de anestesiar las fibras simpáticas.

Se supone que su causa es una desnervación de las neuronas preganglionares simpáticas a consecuencia de la lesión neural que provoca hiperactividad de los eferentes simpáticos, los que activan directamente a los aferentes nociceptivos lesionados e indirectamente por transmisión efáptica.

BIBLIOGRAFIA

Ambinder, R. F. and Schuster, M. M.: Endorphins: New gut peptides with a familiar face. Gastroenterology 77:1132-1140, 1979.

Basbaun, A. I. and Fields, H. L.: Endogenous pain control systems: Brain stem spinal pathways and endorphins circuitry. Annu. Rev. Neurosci. 7:309-338, 1984.

Berlucchi, G. and Aglioti, S.: The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. TINS 20:560-564, 1997.

Bernard, J. F.; Bester, H. and Besson, J. M.: Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. Prog. Brain Res. 107:243-255, 1996.

Bromm, B.: Consciousness, pain and cortical activity. In Bromm, B. and Desmedt, J. E. (eds.): Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. Raven Press, 1995, pp. 35-59.

Burstein, R.: Somatosensory and visceral input to the hypothalamus and limbic system. Prog. Brain Res. 107:257-267, 1996.

Carette, S.: Chronic pain syndromes. Ann. Rheumat. Dis. 55:497-501, 1996.

Carstens, E.: Neural mechanisms of hyperalgesia: Peripheral or central sensitization? NIPS 10:260-265, 1995.

Cervero, F.: Sensory innervation of the viscera: Peripheral basis of visceral pain. Physiol. Rev. 74:95-138, 1994.

Chaouch, A. and Besson, J. M.: Mécanismes périphériques et medullaires de la nociception. Rev. Neurol. (Paris) 142:173-200, 1986.

Cross, S. A.: Pathophysiology of pain. Mayo Clin. Proc. 69:375-383, 1994.

Fields, H. L.: An endorphin mediated analgesia system: Experimental and clinical observation. In Martin, J. B.: Reichlin, S. and Bick, K. L. (eds.): Neurosecretion and Brain Peptides. Raven Press, New York, 1982, pp. 192-212.

Frederickson, R. C. A. and Gearly, L. E.: Endogenous opioid peptides: Review of physiological, pharmacological and clinical aspects. Prog. Neurobiol. 19:19-69, 1982.

Friehs, G. M.; Schrottner, O. and Pendl, G.: Evidence for segregated pain and temperature conduction within the spinothalamic tract. J. Neurosurg. 83:8-12, 1995.

Gebhart, G. F. and Sengupta, J. N.: On visceral nociceptors. In Besson, J. M.; Guilbaud, G. and Ollat, H. (eds.): Peripheral Neurons in Nociception: Physiopharmacological Aspects. J. Libbey Eurotext, Paris, 1994, pp. 23-37.

Hammond, D. L. and Yaksh, T. L.: Peripheral and central pathways in pain. Pharm. Ther. 14:459-475, 1982.

Jone, A. K. P. and Derbyshire, S. W. G.: PET imaging of pain-related somatosensory cortical activity. In Bromm, B. and Desmedt, J. E. (eds.): Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. Raven Press, 1995, pp. 213-227.

Katayama, Y.; Tsubokawa, T.: Maejima, S. and Yamamoto, T.: Responses of raphe-spinal neurons to stimulation of the pontine parabrachial region producing behavioral nociceptive suppression in the cat. Appl. Neurophysiol. 49:112-120, 1986.

Kerr, F. W.: Pain: A central inhibitory balance theory. Mayo Clinic Proc. 50:685-690, 1975.

Kerr, F. W. and Fukushima, T.: New observations on the nociceptive pathways in the central nervous system. In Bonica, J. J. (ed.): Pain. Raven Press, New York, 1980, pp. 47-61.

Kenshalo, D. R. and Douglass, D. K.: The role of the cerebral cortex in the experience of pain. In Bromm, B. and Desmedt, J. E. (eds.): Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. Raven Press, 1995, pp. 21-34.

Kumar, K.; Toth, C. and Nath, R. K.: Deep brain stimulation for intractable pain: A 15 year experience. J. Neurosurg. 40:736-747, 1997.

Lenz, F. A. and Dougherty, P. M.: Pain processing in the ventrocaudal nucleus of the human thalamus. In Bromm, B. and Desmedt, J. E. (eds.): Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. Raven Press, 1995, pp. 175-185.

Melzack, R.: Phantom-limb pain and the brain. In Bromm, B. and Desmedt, J. E. (eds.): Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. Raven Press, 1995, pp. 73-82.

Melzack, R. and Wall, P.: Pain mechanisms: A new theory. Science 150: 971-979, 1965.

Pasternak, G. W.: Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. Clin. Neuropharmacol. 16:1-18, 1993.

Pertovaara, A.; Huopaniemi, T.; Aukee, K. and Carlson, S.: Tooth pulp evoked activity in the spinal trigeminal nucleus caudalis of cat. Comparison to primary afferent fiber reflex and sensory responses. Exp. Neurol. 95:155-166, 1987.

Price, D. D. and Dubner, R.: Neurons that subserve the sensory discriminative aspects of pain. Pain 3:307-338, 1977.

Richardson, D. E.: Analgesia produced by stimulation of various sites in the human β-endorphin system. Appl. Neurophysiol. 45:116-122, 1982.

Richardson, P. H. and Vincent, C. A.: Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research. Pain 24:15-40, 1986.

Sandkuhler, J.: The organization and function of endogenous antinociceptive systems. Prog. Neurobiol. 50:49-81, 1996.

Sweet, W. H.: Cerebral localization of pain. In Thompson, R. A. and Green, J. R. (eds.): New Perspectives in Cerebral Localization. Raven Press, New York, 1982, pp. 205-242.

Treede, R. D.; Lorenz, J.; Kunze, K. and Bromm, B.: Assessment of nociceptive pathways with laser-evoked potentials in normal subjects and patients. In Bromm, B. and Desmedt, J. E. (eds.): Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. Raven Press, 1995, pp. 377-392.

Treede, R. D. and Magert, W.: Modern concepts of pain and hyperalgesia: Beyond the polymodal C-nociceptor. NIPS 10:216-228, 1995.

Tsou, K.; Khachaturian, H.; Akil, H. and Watson, S. J.: Immunocytochemical localization of proopiomelanocortin derived peptides in the adult rat spinal cord. Brain Res. 378:28-35, 1986.

Wall, D. P.: The role of substantia gelatinosa as a gate control. In Bonica, J. J. (ed.): Pain. Raven Press, New York, 1980, pp. 205-231.

Willis, W. D.: From nociceptor to cortical activity. In Bromm, B. and Desmedt, J. E. (eds.): Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. Raven Press, 1995, pp. 1-19.

Wood, J. N. and Docherty, R.: Chemical activators of sensory neurons. Annu. Rev. Physiol. 59:457-482, 1997.

Yaksh, T. L.: Opioid receptor systems and the endorphins: a review of their spinal organization. J. Neurosurg. 67:157-176, 1987.

Zadima, J. E.; Bank, W. A. and Kastin, A. J.: Central nervous system effects of peptides 1980-85. A cross listing of peptides and their central actions from the first six years of the journal peptides. Peptides 7:497-537, 1986.

Zimmermann, M.: Peripheral and central nervous mechanisms of nociception, pain and pain therapy: facts and hypotheses. In Bonica, J. J. (ed.): Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 3. Raven Press, New York, 1979, pp. 3-32.

64

Fisiología del gusto

M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.co

La función biológica primaria del gusto es la de reconocer algunas características químicas de las sustancias introducidas en la boca. La información recogida nos permite tener una idea de su valor calórico y de su contenido en sales y agua, nos induce a ingerirla o rechazarla, y puede producirnos placer o disgusto. Lógicamente, la función del sistema gustativo está íntimamente relacionada con la regulación del balance corporal de agua y electrólitos, el balance energético, la composición química del organismo y la conducta alimentaria. Los efectos del gusto de las sustancias introducidas en la boca se notan tanto en funciones elementales —por ejemplo, la regulación de la salivación y de la secreción de insulina— como en otros procesos mucho más complejos —la regulación de largo plazo de la masa y composición corporal y el reconocimiento consciente del sabor de las comidas.

CATEGORIAS GUSTATIVAS

Solemos referirnos cotidianamente al sabor de las sustancias como dulce, salado, ácido y amargo. Estas cuatro categorías perceptivas elementales no necesariamente condicionan la organización neural del sistema sensorial gustativo. Sin embargo, la mayor parte del trabajo experimental realizado en neurofisiología gustativa ha tenido por propósito revelar los mecanismos de transducción y procesamiento de información involucrados en la percepción de estos sabores. Este hecho parece justificado en parte por el interés biológico de estas sensaciones. La categoría sensorial "dulce" es indicativa de un alto contenido calórico en los alimentos y se asocia a un fuerte efecto hedónico positivo. Aun los neonatos muestran respuestas estereotipadas faciales que reflejan aceptación cuando se les introduce algo dulce en la boca. Las categorías "salado" y "ácido" pueden ser relacionadas con el interés fisiológico que reviste la regulación de la osmolaridad de los líquidos corporales. Cuando es muy intenso, como el de las frutas descompuestas, el sabor ácido produce rechazo. El sabor amargo puede ser considerado como agradable o interesante cuando es débil, pero cuando es intenso produce fuerte rechazo (aun en neonatos), fenómeno relevante desde el punto de vista biológico porque muchas sustancias tóxicas abundantes en la naturaleza tienen ese sabor (alcaloides como la estricnina y la quinina, productos metabólicos de desecho como la urea, etc.).

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CRG	Células receptoras gustativas
mGluR4	Receptor metabotrópico para el glutamato
NPB	Núcleos parabraquiales
NTS	Núcleo del tracto solitario
VPMpc	Zona parvocelular del núcleo ventral posteromedial

Las cuatro categorías gustativas elementales clásicas no agotan la lista de sensaciones que a la vez son reconocidas por los seres humanos como sabores particulares y poseen fuerte interés biológico. *Umami* es una palabra japonesa utilizada para referirse a una sensación gustativa placentera diferente del dulce y de las otras sensaciones elementales clásicas. Como el dulce, produce una mímica facial que refleja aceptación en neonatos. Es producida por aminoácidos (fundamentalmente L-glutamato) y péptidos, hecho que revela su importancia biológica. También hay una tendencia actual a incluir la sensación gustativa producida por el agua como otra categoría elemental, a pesar de que el agua es percibida como insípida por los seres humanos.

Debemos mencionar que no existe acuerdo general sobre cuáles o cuántas son las categorías gustativas elementales más allá de las cuatro clásicas. La enorme diversidad de compuestos sápidos con estructuras moleculares diferentes y la muchas veces llamativa falta de correlación entre estructura molecular y sabor llevaron a algunos investigadores a sugerir que no existen categorías gustativas discretas elementales, sino un espectro continuo de sensaciones gustativas. Esta aproximación al estudio del sistema gustativo es la menos popular, sin embargo, en gran medida porque no puede explicar con facilidad la existencia de *ageusias* específicas (falta de sensibilidad gustativa para algunos estímulos particulares) y porque no existen hipótesis razonables sobre un mecanismo de transducción gustativa general que no requiera la existencia de categorías gustativas discretas. Como veremos más adelante, en años recientes pudieron identificarse mecanismos específicos de transducción para cada una de las seis sensaciones gustativas a las que hemos hecho referencia previamente. El desarrollo de un ratón genéticamente modificado (carente de una proteína G específica de las células gustativas) que muestra una incapacidad total para reconocer las sustancias dulces y amargas sustenta la idea de que existen categorías gustativas elementales con mecanismos de transducción específicos.

Por último, cabe mencionar que el sabor percibido de las sustancias introducidas en la boca no depende sólo de la estimulación de los quimiorreceptores gustativos. La información somatosensorial proveniente de la cavidad bucal, incluida la originada en mecanorreceptores, termorreceptores y nociceptores, influye notablemente en nuestra apreciación de los alimentos. El sabor picante, por ejemplo, requiere de la activación de nociceptores. La insipidez de los alimentos que experimentamos cuando estamos resfriados señala la importancia del olfato en la percepción de los sabores. Los mecanismos de integración de información olfatoria, somatosensorial y gustativa son aún poco conocidos, pero de una trascendencia tal que permite dudar de la independencia de estos tres sistemas sensoriales.

PROCESAMIENTO PERIFERICO DE LA INFORMACION GUSTATIVA

Localización y morfología de los receptores gustativos

Las células receptoras gustativas (CRG) se agrupan junto con otros tipos celulares especializados en estructuras conocidas como corpúsculos gustativos. Los corpúsculos gustativos se localizan en las papilas gustativas linguales y también fuera de ellas, en el epitelio de la cavidad bucal. Las papilas *fungiformes* están localizadas preferentemente en los dos tercios anteriores de la lengua, y pueden contener entre ninguno y 30 a 40 corpúsculos gustativos. Las papilas *circunvaladas*, en cambio, siempre contienen corpúsculos gustativos. Se ubican en la parte posterior de la lengua, son aproximadamente 11, y forman una especie de V cuya punta se orienta hacia la laringe. Cada papila circunvalada está limitada por un surco en el que se encuentran entre 50 y 80 corpúsculos gustativos. A lo largo de los bordes de la lengua se encuentran 4 o 5 surcos que constituyen las papilas *foliadas*, que contienen también un número importante de corpúsculos gustativos. Las papilas *filiformes*, en cambio, no los poseen. Fuera de la lengua los corpúsculos gustativos se ubican en el epitelio del paladar blando, la epiglotis, la laringe y la faringe, y estarían involucrados en la iniciación de reflejos de protección de la vía aérea superior además de su papel gustativo.

Los corpúsculos gustativos (fig. 64-1) son entidades anatómicas claramente delimitadas del epitelio normal de la cavidad bucal. Un pequeño orificio permite que el contenido presente en ésta penetre en la *fosita gustativa*, en el interior del corpúsculo, y entre en contacto con las células gustativas. Cada corpúsculo posee entre 40 y 120 células, que han sido clasificadas de acuerdo con su morfología en cuatro grandes tipos:

1) *Células tipo I o "células oscuras"* (~ 60%). Cada célula se extiende desde la región apical hasta la base del corpúsculo gustativo. Poseen citoplasma electrondenso y microvellosidades en su borde apical. Muestran gránulos secretorios apicales, que contienen mucopolisacáridos y glicosaminoglicanos, que serían liberados en la fosita gustativa. En general se supone que poseen funciones de sostén, como secreción de moco, aislamiento eléctrico de fibras nerviosas y de las CRG, control del medio extracelular del corpúsculo y fagocitosis de elementos extraños. Unas pocas poseen vesículas en la parte basal y establecen contactos sinápticos con fibras sensoriales, de modo que cumplirían un papel en la transducción gustativa.

2) *Células tipo II o "células claras"* (~ 20%). Su extremo apical llega a la fosita gustativa, mientras que el caudal no llega a la base del corpúsculo. Raramente hacen sinapsis con fibras aferentes sensoriales.

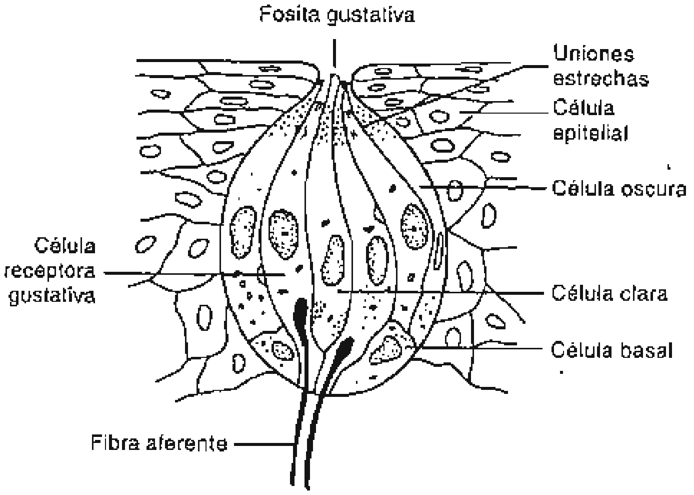


Fig. 64-1. Corpúsculo gustativo. Las sustancias sápidas entran en contacto con el extremo apical de las células receptoras gustativas a través de la fosita gustativa. Las células del corpúsculo están unidas por sus extremos apicales mediante uniones estrechas. Se identifica a las células receptoras gustativas por la presencia de contactos sinápticos con las fibras aferentes.

3) *Células serotoninérgicas* (~ 10%). Su extremo apical llega a la fosita gustativa, pero el caudal no alcanza la base del corpúsculo. Poseen vesículas electrondensas que contienen serotonina y vesículas claras que contendrían acetilcolina, y casi siempre entablan sinapsis con fibras aferentes sensoriales. Constituyen la mayor parte de las CRG.

4) *Células basales*. Localizadas en la base del corpúsculo, serían las progenitoras de todos los otros tipos, que sólo sobreviven unos 10 días.

Las células de los corpúsculos gustativos no emiten prolongaciones hacia el sistema nervioso central. Las fibras sensoriales que llegan al corpúsculo contienen diversos péptidos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo). Cada fibra puede inervar varios corpúsculos gustativos diferentes y, en un mismo corpúsculo, varias CRG. Además de fibras que conducen información gustativa hacia el sistema nervioso central, existen fibras nociceptivas y mecanorreceptivas y otras que conducen información desde el sistema nervioso central hacia las células del corpúsculo. Estas últimas controlarían los procesos de transducción y el flujo de información gustativa aferente, tal como ocurre en otros sistemas sensoriales. La inervación también ejerce una acción trófica sobre el corpúsculo: el número de células gustativas se reduce después de la desnervación y el trofismo normal se recupera si se restablece la inervación. Como las CRG tienen una vida media corta, las fibras nerviosas deben generar continuamente nuevos contactos sinápticos con las células gustativas recién formadas.

Mecanismos de transducción en los receptores gustativos

El estudio neurofisiológico del sistema gustativo suele encararse, como el de los otros sistemas sensoriales, utilizando un estímulo simple para desencadenar la respuesta de los receptores y otras células de la vía. Obviamente, los estímulos más comúnmente utilizados han sido las categorías gustativas elementales, y una parte importante del esfuerzo realizado ha tenido por propósito determinar cuán específicas y sensibles son las respuestas de los receptores y neuronas a dichos estímulos.

El estudio psicofisiológico del gusto indica que la estimulación gustativa de una sola papila es suficiente para permitir la identificación de cualquiera de los cuatro estímulos básicos, siempre y cuando la papila contenga al menos un corpúsculo gustativo intacto. Sin embargo, la sensibilidad y la probabilidad de identificar correctamente el estímulo dependen del número de corpúsculos gustativos presentes en la papila. Además, cuantas más papilas se estimulen, mayor será la sensibilidad y especificidad de la percepción, lo cual sugiere que hay una importante convergencia e integración de la información de varias papilas en algún punto del sistema.

En años recientes fue posible registrar la actividad eléctrica de CRG aisladas y analizar la selectividad de sus respuestas. En general, puede afirmarse que cada CRG responde a más de una de las cuatro categorías elementales clásicas, es decir, en una única CRG pueden coexistir diversos mecanismos de transducción. Menos del 15% de las CRG sólo responden a uno de los cuatro estímulos básicos. A continuación describiremos brevemente los mecanismos de transducción mejor conocidos (fig. 64-2):

Dulce. Las moléculas "dulces" son detectadas por receptores que se encuentran en la membrana apical de las CRG. Como los compuestos dulces pueden tener estructuras moleculares muy diferentes (glúcidos, endulzantes artificiales, aminoácidos, sales inorgánicas, proteínas, etc.), no se ha aclarado aún si existe una única proteína receptora capaz de reconocer todos estos compuestos (lo cual es poco probable) o varias. La ausencia de adaptación cruzada entre algunos compuestos dulces también sugiere que hay más de una proteína receptora. Se ha sugerido la existencia de dos grandes vías de transducción para los compuestos dulces, una para glúcidos y otra para "no glúcidos". {Las proteínas receptoras para los glúcidos activarían la adenilatociclasa (AC) y determinarían un incremento de los niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP). Este, a través de la activación de la proteína-cinasa A (PKA), produciría el cierre de canales de K^+ y la apertura de canales para cationes ubicados en las membranas apical y basolateral, lo cual iniciaría una despolarización. La despolarización llevaría a la apertura de canales de Na^+ y K^+ voltaje-dependientes y generaría así un potencial de acción, que determinaría la apertura de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes y la exocitosis del neurotransmisor. Las proteínas receptoras para "no glúcidos" (por ejemplo, sacarina) incrementarían la concentración intracelular de IP_3 y, por lo tanto, de Ca^{2+} citoplasmático. La proteína-cinasa C (PKC) podría mediar el cierre de los canales de K^+ apicales y basolaterales. En general, ambos mecanismos de transducción coexistirían en la misma CRG.)

Umami. Los aminoácidos que producen el sabor conocido como *umami* se unirían a proteínas receptoras en la membrana apical de las CRG. Los datos disponibles sugieren la existencia de más de una proteína receptora. Algunos aminoácidos (por ejemplo, L-arginina) no afectan la concentración intracelular de cAMP ni de IP_3, y actuarían uniéndose directamente a receptores ionotrópicos. Otros (por ejemplo, L-alanina) estimulan la producción de segundos mensajeros. El L-glutamato se uniría a receptores metabotrópicos para glutamato (mGluR4), que han sido localizados en CRG de las papilas circunvaladas. Los animales alimentados con dietas pobres en L-glutamato muestran un importante incremento de la expresión de mGluR4 en los corpúsculos gustativos, lo cual sugiere fuertemente que el mGluR4 es el receptor gustativo para el L-glutamato. Hasta el momento no se han registrado potenciales de acción en las CRG ante la aplicación de aminoácidos.

Amargo. La aplicación de sustancias amargas (también de variada estructura molecular) desencadena distintos cambios en las CRG. Por un lado, la activación de un receptor localizado en la membrana apical llevaría a la activación de una fosfodiesterasa citoplasmática y a la degradación del cAMP. Niveles elevados de cAMP intracelular inhibirían una corriente catiónica a través de la membrana plasmática en ausencia de estimulación del receptor. La presencia del compuesto amargo determinaría la caída de la concentración intracelular de cAMP y la apertura de dichos canales para cationes. La activación de la fosfodiesterasa sería mediada por proteínas G cuyas subunidades α poseen una elevadísima homología estructural con la transducina presente en los fotorreceptores. Entre ellas se ha aislado una específica de los corpúsculos gustativos, bautizada como α-gustducina, que parece ser indispensable para la percepción de los estímulos amargo y dulce, aunque su papel en la transducción del sabor dulce no ha sido aclarado aún. {Los compuestos amargos producirían también elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+}, mediada por la activación de la fosfolipasa C (PLC), y reducción de las corrientes de K^+ a través de canales dependientes de ligandos.} Aún no se han registrado potenciales de acción en las CRG ante la aplicación de compuestos amargos.

Salado. Algunas CRG descargan potenciales de acción cuando se incrementa la concentración extracelular de Na^+ en la superficie de su membrana apical. El Na^+ penetraría en la CRG a través de canales que tienen elevada probabilidad de estar abiertos cuando la CRG se halla en reposo. Estos canales presentan la particularidad de ser bloqueados por la amilorida (un diurético), por lo cual se los conoce como *canales de Na⁺ sensibles a la amilorida*. La despolarización inducida por la entrada de Na^+ sería seguida de un potencial de acción producido por la apertura de canales de Na^+ y K^+ voltaje-dependientes, que desencadenaría la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y la liberación del neurotransmisor. La corriente de Na^+ a través de canales apicales sensibles a la amilorida muestra una acentuada adaptación, lo cual explicaría al menos en parte la fuerte habituación al sabor salado que se observa en estudios psicofisiológicos. La percepción del sabor salado no desaparece por completo cuando una persona es tratada con amilorida. En esta condición el umbral para el NaCl se incrementa fuertemente, pero la percepción del sabor del KCl no se ve afectada en absoluto. La sensibilidad de las CRG al NaCl puede modificarse en función del balance corporal de Na^+. Por ejemplo, una reducción del contenido de Na^+ en la dieta por tiempo prolongado produce disminución de la sensibilidad de las CRG al NaCl, lo cual induciría la selección de alimentos más ricos en Na^+. En cambio, cuando la osmolaridad del líquido extracelular aumenta, la sensibilidad de las CRG al NaCl se eleva y se seleccionan alimentos con menos Na^+. Estos fenómenos serían mediados, al menos parcialmente, por las hormonas antidiurética y aldosterona.

Acido. Los protones son capaces de bloquear canales de K^+ presentes en la membrana apical de algunas CRG. Estos canales tienen alta probabilidad de estar abiertos cuando la membrana apical de la CRG se halla en contacto con un medio neutro, pero ante un incremento de la concentración extracelular de protones su probabilidad de permane-

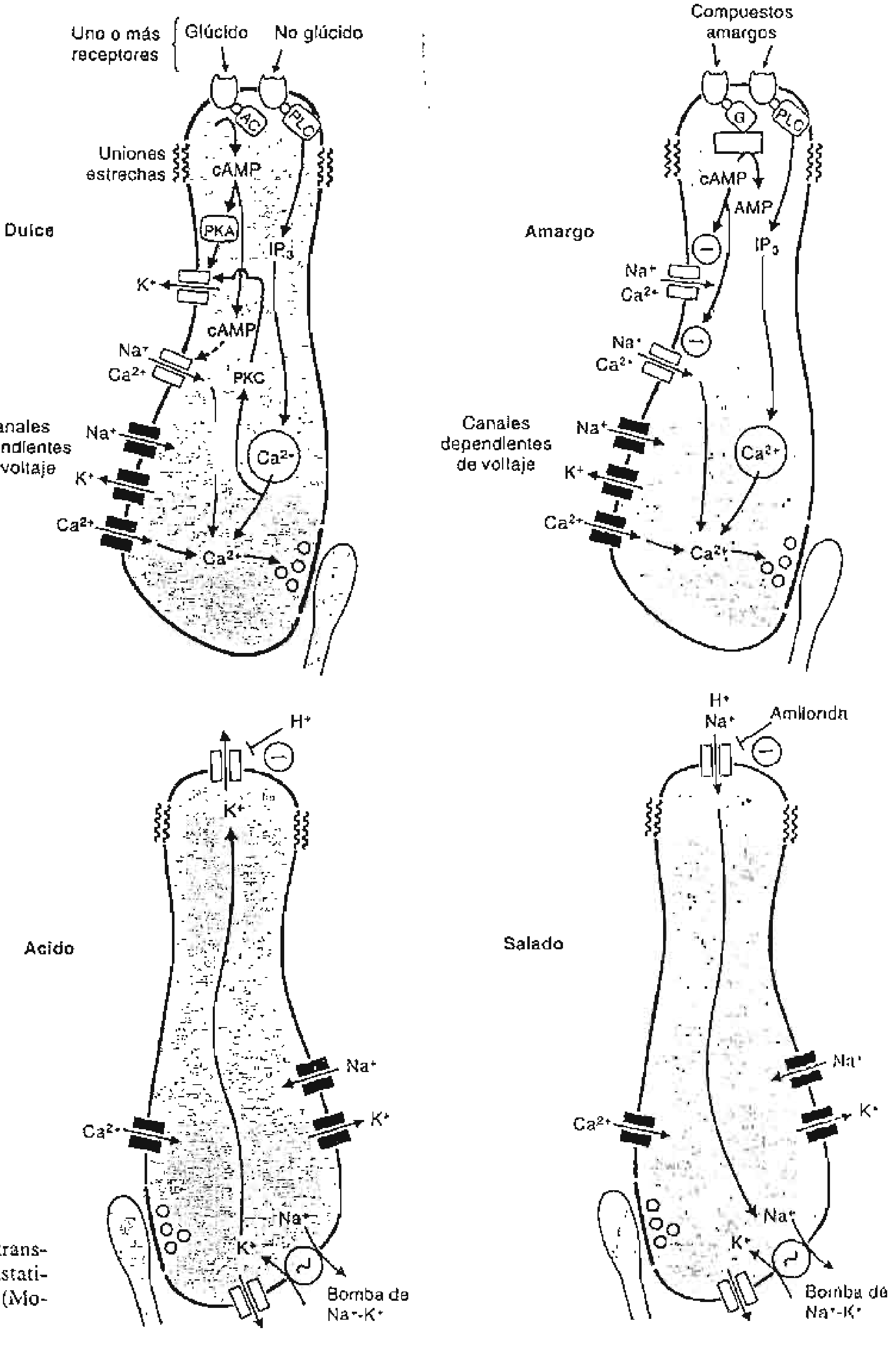

Uno o más receptores
Glúcido
No glúcido
AC
PLC
Uniones estrechas
cAMP
Dulce
PKA
IP3
K+
cAMP
Na+
Ca2+
PKC
Canales dependientes de voltaje
Na+
Ca2+
K+
Ca2+
Ca2+
Compuestos amargos
G
PLC
cAMP
AMP
Amargo
IP3
Na+
Ca2+
Na+
Ca2+
Canales dependientes de voltaje
Na+
Ca2+
K+
Ca2+
Ca2+
H+
K+
Acido
Na+
Ca2+
K+
Na+
K+
Bomba de Na+-K+
H+
Na+
Amilorida
Salado
Na+
Ca2+
K+
Na+
K+
Bomba de Na+-K+

Fig. 64-2. Principales mecanismos de transducción en las células receptoras gustativas. Para los detalles, véase el texto. (Modificada de Lindemann, 1996.)

cer abiertos se reduce, hecho que determina una despolarización y la descarga de potenciales de acción. Al igual que para los restantes estímulos básicos, también se han descrito múltiples mecanismos de transducción para el estímulo ácido. Por ejemplo, se ha postulado que los protones podrían ingresar en algunas CRG a través de canales para cationes ubicados en la membrana apical e inducir directamente una despolarización, o modificar la función de un transportador que expulsa aniones del líquido intracelular.

Agua. A pesar de que el agua es insípida para los seres humanos, existen CRG cuya frecuencia de descarga de potenciales de acción se incrementa a medida que se reduce la osmolaridad de las soluciones salinas utilizadas como estímulo. Se supone que el cambio de volumen de estas CRG iniciaría el proceso de transducción, es decir, se comportarían de forma similar a los osmorreceptores hipotalámicos. El agua penetraría en las CRG y produciría la apertura de canales catiónicos sensibles al estiramiento. Otros investigadores han sugerido que la respuesta de las CRG a las soluciones hipoosmolares se debe a su bajo contenido de Cl^-. De acuerdo con esta hipótesis, las CRG sensibles a soluciones hipoosmolares tendrían canales de Cl^- abiertos en su membrana apical que permitirían la salida de Cl^- y producirían una despolarización.

Respuestas de las fibras aferentes primarias gustativas

Las CRG son inervadas por fibras aferentes correspondientes a distintos nervios craneales (fig. 64-3). Los corpúsculos gustativos de los dos tercios anteriores de la lengua están inervados por la cuerda del tímpano, rama del nervio facial (VII). Otra rama del facial, el nervio petroso superficial, recoge información gustativa del paladar blando. El tercio posterior de la lengua (incluidas las papilas circunvaladas), una parte menor del paladar blando y parte de la faringe reciben su inervación del glosofaríngeo (IX), mientras que el nervio laríngeo superior, rama del vago (X), recoge la información gustativa del extremo caudal de la lengua, la epiglotis y la porción caudal de la faringe.

Debido a su accesibilidad, son las fibras gustativas de la cuerda del tímpano las que han sido mejor estudiadas. Sus campos receptivos involucran a varias papilas fungiformes. Algunas fibras de la cuerda del tímpano muestran una gran especificidad para una categoría gustativa básica, pero en general responden a dos o más con distintos umbrales. Podemos encontrar, por ejemplo, fibras *selectivas para el NaCl* y fibras que *prefieren el NaCl*. En la cuerda del tímpano hay fibras selectivas para el estímulo salado y el dulce, pero raramente para el ácido, el *umami* o el agua. Muy pocas fibras de la cuerda del tímpano responden al estímulo amargo (fig. 64-3). El 60% del total de los corpúsculos gustativos es inervado por el glosofaríngeo. El amargo es el estímulo más eficaz para las fibras del glosofaríngeo, que también pueden responder al salado y al *umami*, y menos frecuentemente al ácido o al dulce. La mayor parte de las fibras no son selectivas, es decir, responden a dos o más categorías gustativas con distintos umbrales.

Los corpúsculos gustativos inervados por el nervio laríngeo superior en la cara laríngea de la epiglotis no entran en contacto con los alimentos en circunstancias normales. Un número importante de estas fibras gustativas responde también a estímulos mecánicos, hecho raramente observado en las fibras gustativas de los pares VII y IX. Su función sería iniciar respuestas reflejas de protección de la vía aérea superior antes que determinar la composición de los alimentos. Existen otros grupos de fibras gustativas con funciones que van más allá de la determinación de la composición química de los alimentos. Fibras sensibles al agua y al NaCl presentes en los nervios glosofaríngeo y laríngeo superior tendrían por función modular la secreción de hormona antidiurética, por lo cual producirían un cambio en la osmolaridad de la orina aun antes que se modifique la composición del líquido extracelular. Otras fibras sensibles al sabor dulce son responsables del aumento de la secreción de insulina que precede al aumento de la glucemia durante la ingesta.

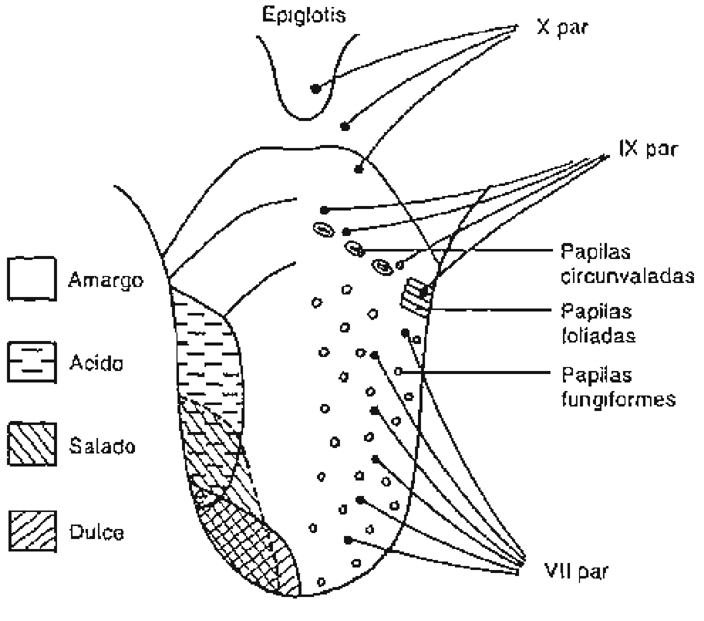


Fig. 64-3. Distribución topográfica de la inervación lingual, los distintos tipos de papilas gustativas y los sitios más sensibles a las categorías gustativas básicas.

MECANISMOS CENTRALES DEL GUSTO

Núcleo del tracto solitario y núcleos parabraquiales

Las fibras aferentes primarias gustativas de los pares craneales VII, IX y X se dirigen al núcleo del tracto solitario (NTS). Las fibras del nervio facial terminan en la porción rostral del NTS, las del glosofaríngeo en la región intermedia, y las del vago en la parte caudal del núcleo, pero existe cierta superposición entre los territorios de los tres pares craneales (fig. 64-4). El NTS no puede ser considerado meramente un núcleo de relevo de información gustativa. También recibe información no gustativa de los pares VII, IX y X, e información somática trigeminal. Así, entre sus neuronas pueden encontrarse unas que responden a estímulos gustativos, otras sensibles a estímulos mecánicos o térmicos provenientes de la cavidad bucal, y otras que reciben información del estómago, intestino, hígado, corazón, pulmones, seno y corpúsculo carotídeo, etc. Muchas neuronas del NTS presentan complejos patrones de interacción entre estos tipos de información. Las aferencias viscerales llegan a través del vago y en menor medida del glosofaríngeo, de modo que es la porción caudal del núcleo la que responde a la estimulación de las vísceras torácicas y abdominales. Por este motivo, algunos autores suelen dividir al NTS en una porción *rostral gustativa* y otra *caudal visceral*.

Las propiedades de las neuronas del NTS que reciben información gustativa difieren de las de las fibras sensoriales primarias. Aunque existen algunas pocas neuronas selectivas para las categorías gustativas básicas, en su gran mayoría responden a más de un estímulo. En general, las neuronas del NTS muestran espectros de respuesta más amplios que las fibras aferentes primarias. Este fenómeno se debería a la convergencia de información proveniente de varias fibras aferentes sobre una misma neurona del NTS. De hecho, se ha demostrado que sobre la misma neurona puede convergir información proveniente de papilas circunvaladas (inervadas por el glosofaríngeo) y de papilas fungiformes localizadas en la punta de la lengua (inervadas por el facial).

Las neuronas del NTS también difieren de las fibras gustativas primarias en el grado de convergencia existente entre información gustativa y no gustativa. Las fibras primarias gustativas responden raramente a estímulos mecánicos o térmicos. Sin embargo, las fibras gustativas y trigeminales terminan en territorios superpuestos en el NTS ipsilateral, lo cual permite la convergencia de información gustativa y somatosensorial en un número importante de sus neuronas. Muchas neuronas del NTS que responden a estímulos gustativos muestran además modulaciones de actividad ante estímulos olfatorios, la distensión gástrica o cambios en la glucemia. Además reciben aferencias de estructuras superiores, en particular de regiones hipotalámicas involucradas en el control de la ingesta.

La porción rostral gustativa del NTS se proyecta directamente sobre la zona parvocelular del núcleo ventral posteromedial ipsilateral (VPMpc), principal núcleo talámico de relevo de la información gustativa (fig. 64-4). Es a través de esta proyección que la información gustativa llega a la corteza cerebral. También existe una proyección del NTS dirigida a los núcleos parabraquiales ipsilaterales (NPB), que se origina en la porción caudal visceral del NTS.

El papel de los NPB en el procesamiento de la información gustativa es poco comprendido. Actualmente se considera que los NPB no constituyen una parte esencial de la vía ascendente involucrada en el procesamiento de la información gustativa, sino que desempeñarían un papel en el control de respuestas reflejas y conductales elementales iniciadas por estímulos gustativos. Es un hecho bien sabido que diversas respuestas estereotipadas originadas por estímulos gustativos, como la salivación, la deglución y el rechazo activo de sustancias introducidas en la cavidad oral, permanecen intactas en animales descerebrados. Estas respuestas serían mediadas por conexiones directas o indirectas del NTS y de los NPB con las neuronas preganglionares que controlan la salivación y con las motoneuronas que controlan los músculos linguales, masticatorios y faríngeos.

Tálamo y corteza

El VPMpc es el principal núcleo tálamico de relevo de la información gustativa. Las neuronas que responden a los estímulos gustativos se localizan en la mitad medial del núcleo, mientras que la parte lateral recibe información somatosensorial bucolingual. Un número importante de neuronas muestran convergencia gustativosomatosensorial, con respuestas de complejidad mayor que las obtenidas en neuronas del NTS o de los NPB. Las lesiones del VPMpc producen hipogeusia ipsilateral (disminución de la sensibilidad gustativa).

El VPMpc se proyecta sobre la corteza del opérculo frontoparietal (área 43 de Brodmann) y de la región anterior de la ínsula ipsilaterales (fig. 64-4). Aunque se solía describir a la corteza del opérculo frontoparietal como la corteza gustativa primaria, actualmente se acepta que la ínsula anterior también forma parte de la corteza gustativa. Sólo las lesiones que involucran a ambas regiones producen una marcada hipogeusia ipsilateral. La estimulación del opérculo y de la ínsula es capaz de evocar sensaciones gustativas en seres humanos, y en algunos casos de epilepsia con foco localizado en la ínsula puede observarse un *aura* gustativa antes de la convulsión. El concepto de corteza gustativa primaria, sin embargo, podría ser revisado en su totalidad. Menos del 20% de las neuronas del opérculo frontoparietal y de la ínsula anterior responden a los estímulos gustativos, y la mayoría de ellas no son selectivas para éstos. En el opérculo frontoparietal es muy elevada la convergencia de información somatosensorial, y en la ínsula, la de información visceral. La representación frontoparietal del gusto se superpone en parte a la representación somatosensorial bucolingual, y en la ínsula son tan comunes las neuronas con respuestas a estímulos viscerales como las que responden a los gustativos.

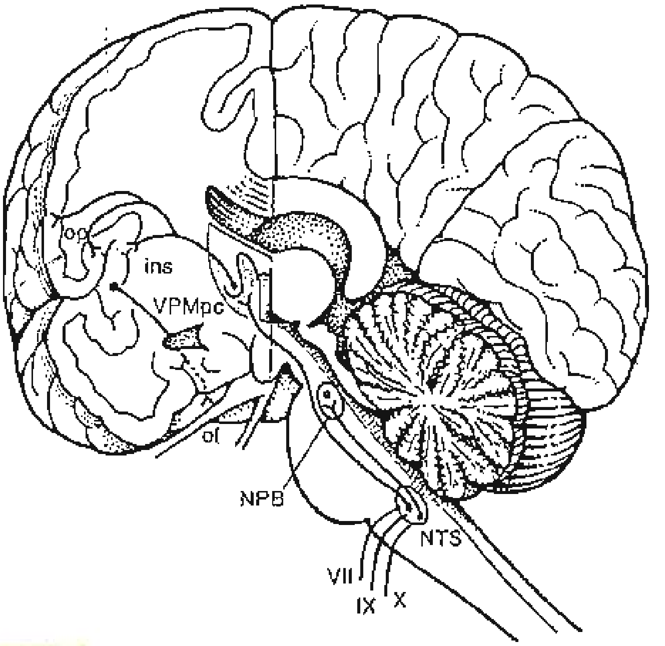


Fig. 64-4. Las vías centrales gustativas son fundamentalmente no cruzadas. El núcleo del tracto solitario (*NTS*) se proyecta directamente sobre el núcleo tálamico de relevo gustativo, es decir, la porción parvocelular del núcleo ventral posteromedial (*VPMpc*), que a su vez se conecta con la corteza gustativa primaria. La corteza gustativa primaria incluye el opérculo frontoparietal (*op*) y la ínsula anterior (*ins*). Esta última se conecta con la corteza gustativa secundaria, localizada en la corteza orbitofrontal (*of*). Los núcleos parabraquiales (*NPB*) forman parte de las estructuras gustativas del tronco, pero no parecen constituir un relevo en la vía que se dirige a la corteza. (Modificada de Pritchard, 1991.)

También se ha informado la existencia de neuronas gustativas en las áreas 12 y 13 de Brodmann, es decir, la corteza orbitofrontal posterior. Esta región cortical no recibe información del VPMpc, sino de la ínsula anterior, razón por la cual se la conoce como área gustativa secundaria. Las neuronas gustativas de la corteza orbitofrontal muestran propiedades complejas, tales como convergencia multisensorial y modulación por el contexto motivacional. Por ejemplo, algunas neuronas gustativas también se activan ante estímulos olfatorios, táctiles o visuales específicos, como el olor, la textura o la visión de alimentos. Se ha sugerido que las neuronas gustativas orbitofrontales responden mejor a sabores complejos que a las categorías gustativas elementales. Además, la respuesta a los estímulos gustativos es modulada por el estado de saciedad del animal. Así, una neurona sólo responde al dulce si el animal está hambriento, y la respuesta disminuye en amplitud durante la alimentación, para desaparecer cuando se haya saciado el apetito.

Las dos regiones corticales que participarían en el procesamiento de la información gustativa parecen tener papeles diferentes. La corteza gustativa primaria estaría involucrada en la detección e identificación de los estímulos gustativos, mientras que la corteza secundaria reconocería el valor de los alimentos de acuerdo con el contexto motivacional en el que se presentan.

BIBLIOGRAFIA

Lindemann, B.: Taste reception. Physiol. Rev. 76:719-766, 1996.
Pritchard, T. C.: The primate gustatory system. In Getchell, T. V. et al. (eds.): Smell and Taste in Health and Disease. Raven Press, New York, 1991.
Rolls, E. T.: Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. Crit. Rev. Neurobiol. 11:263-287, 1997.
Travers, J. B.; Travers, S. P. and Norgren, R.: Gustatory neural processing in the hindbrain. Annu. Rev. Neurosci. 10:595-632, 1987.

65

Fisiología del olfato y otros sentidos nasales

Jorge M. Affanni y Claudio O. Cervino

www.el12cirujano.blogspot.com

LA OLFACCION

Definición. Muchos investigadores están de acuerdo en restringir el concepto de olfacción al que especifica el acto realizado con la participación de las estructuras comúnmente conocidas como olfatorias (neuroepitelio olfatorio, nervios olfatorios, etc.), consistente en la detección e identificación de sustancias químicas transportadas por el aire o el agua. Las estructuras olfatorias son un subconjunto dentro de otras que también contribuyen a detectar sustancias. Algunas de estas últimas tienen además la capacidad de contribuir a la detección de estímulos táctiles, térmicos y dolorosos (véase más adelante Sentidos nasales no olfatorios).

El concepto de olfato se hace menos preciso en el caso de los invertebrados y los vertebrados inferiores (ciclóstomos, peces y anfibios), pues en ellos la detección de agentes químicos también puede estar a cargo de receptores ubicados en sectores del cuerpo diferentes de las fosas nasales. Por otra parte, no hay en los invertebrados nada parecido a la cavidad nasal de los vertebrados.

Importancia fisiológica. En un sinnúmero de especies, el olfato es esencial para localizar el alimento y reconocer su calidad. En muchas, es esencial para la ubicación y elección de la pareja sexual. Sirve, además, para la exploración del territorio y el respeto de los límites propios y ajenos. Ayuda a descubrir la presa y a huir de los predadores; a reencontrar la guarida; a identificar los animales de la misma especie y a reconocer la propia cría. Es relevante para el desencadenamiento o la inhibición del comportamiento agresivo o de las reacciones de huida. En el hombre es de gran importancia en la evocación de recuerdos, en la vida sexual y en la emocional. Desempeña un papel significativo en la alimentación, en cooperación con el sentido del gusto. Participa en otras importantes funciones merced a sus conexiones con el sistema límbico y el hipotálamo.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

BO	Bulbo olfatorio
EOG	Electroolfatograma
MO	Mucosa olfatoria
NO	Nervio olfatorio
NOA	Núcleo olfatorio anterior
NRO	Neuronas receptoras olfatorias
OBP	Proteína ligadora de odorante
OVN	Organo vomeronasal
TO	Tubérculo olfatorio

La ubicación de los receptores olfatorios en las vías respiratorias superiores de los vertebrados de respiración aérea los somete al incesante flujo y reflujo de la corriente respiratoria.

La rápida adopción de comportamientos adecuados es esencial para la supervivencia. Cuando el olfato interviene en ellos, es necesario que las señales olfatorias sean percibidas, discriminadas e identificadas con precisión, aunque sean débiles y estén sumergidas en el "ruido de fondo" de otros olores ambientales. Al respecto, corresponde hacer notar que el sistema olfatorio posee una extrema sensibilidad y un notabilísimo poder discriminatorio. El ser humano puede detectar en una habitación una cantidad exigua de apenas 10^8 moléculas. Se estima que, en algunos casos, unas pocas moléculas pueden estimular a las neuronas receptoras olfatorias (NRO).

Estudios realizados en un millón y medio de personas revelaron que las mujeres tienen en general mayor agudeza olfatoria que los varones. En varones y mujeres la reacción a ciertos olores de prueba varió grandemente en distintas partes del mundo. Las mujeres embarazadas experimentaron en general una disminución de su capacidad olfatoria. Cerca del 1,2% de los individuos estudiados no fueron capaces de oler los olores de prueba. Fueron bastante comunes las pérdidas temporarias del olfato (dos de cada tres la experimentaron alguna vez).

Su importancia como modelo para la neurobiología. Este sentido no solamente es importante por su papel biológico, sino también porque las estructuras que lo sirven constituyen, por sus excepcionales propiedades, modelos ideales para numerosas investigaciones neurofisiológicas y neurobiológicas (Getchel, 1986). Entre las propiedades de las neuronas receptoras olfatorias (NRO) merecen citarse:

1) Tienen la característica excepcional de estar en contacto directo con el medio externo, lo cual las hace accesibles a numerosas manipulaciones experimentales al tiempo que las expone a la acción de noxas y tóxicos ambientales.

2) Su región especializada en la detección de moléculas odoríferas se presta al estudio de las proteínas celulares implicadas en el reconocimiento molecular y la transducción sensorial.

3) Sus axones forman haces de numerosas fibras que, por ser amielínicas, son útiles para el estudio bioquímico de las membranas axónicas con canales capaces de ser abiertos por cambios de voltaje.

4) Exhiben un continuo recambio y reemplazo a partir de células precursoras durante toda la vida adulta.

5) La sección de sus axones o la ablación del bulbo olfatorio (BO) provoca la aparición de una masiva muerte celular programada (apoptosis) seguida de reemplazo neuronal a partir de otras células indiferenciadas. Constituyen un modelo excepcional para el estudio de la apoptosis (Carr y Farbman, 1992; Michel y col., 1994) y la regeneración neuronal.

6) El continuo recambio de las NRO determina que las sinapsis entre sus axones y las dendritas mitrales estén también en continua formación durante la vida adulta. Esto hace del BO un sitio óptimo para los estudios sobre la neosinaptogénesis.

7) Contienen una proteína singular, la proteína marcadora olfatoria (Margolis, 1982), y un dipéptido, la carnosina (Margolis, 1980).

8) Tienen la propiedad de transportar materiales depositados en la cavidad nasal (aluminio, cadmio, cobalto, oro, lectinas, virus, aminoácidos, drogas, proteínas, solventes, inmunoglobulinas, etc.) por flujo axónico anterógrado hacia el BO. Desde allí, por flujo axónico retrógrado, esos materiales pueden llegar a diversas regiones cerebrales (Dahl y Hadley, 1991).

El sentido del olfato no sólo es un subconjunto dentro de los sentidos nasales, sino que también lo es dentro del conjunto de los sentidos químicos del organismo. Por lo tanto, las NRO carecen de exclusividad en lo referente a la capacidad de recibir selectivamente señales químicas. La iniciación de las respuestas de los receptores olfatorios depende del reconocimiento de moléculas odoríferas y supone la participación de receptores proteicos intramembranosos y de componentes de la transducción que son análogos a los que intervienen en la elaboración de respuestas a antígenos, hormonas, neurotransmisores o factores de crecimiento.

ESTRUCTURAS NASALES OLFATORIAS Y SUS PROPIEDADES FISIOLOGICAS

Mucosa olfatoria. La mucosa olfatoria (MO) es una región bien delimitada del epitelio nasal, la cual se observa como un parche amarillento sobre el cornete superior. Consta de dos capas, una superficial o de epitelio olfatorio y otra profunda o lámina propia (fig. 65-1). La primera contiene tres tipos de células: las neuronas receptoras olfatorias (NRO), las sustentaculares o de sostén y las basales (fig. 65-1). Las NRO se unen con las células de sostén por medio de "uniones estrechas", las cuales, entre otras cosas, sellan la superficie olfatoria e impiden la penetración de sustancias a la profundidad. El número total de neuronas varía mucho según las especies (en el conejo, por ejemplo, existen alrededor de 50 millones en cada fosa). Las neuronas son bipolares y de sus polos basales nacen los axones que, junto con los de las neuronas vecinas, constituyen los nervios olfatorios amielínicos. El polo apical de las neuronas olfatorias forma el llamado botón dendrítico apical, desde el cual se extienden varios cilios sumergidos en la capa de moco acumulada sobre la MO. A pesar de que el neuroepitelio olfatorio recibe inervación extrínseca, se piensa que sus neuronas actúan como unidades independientes, sin control centrífugo por parte del SNC, en contraste con lo que sucede en otros sistemas sensoriales.

El neuroepitelio olfatorio está cubierto por una capa de moco (~ 10 µm de espesor) secretado por las glándulas de Bowman, junto con secreción serosa (fig. 65-1). Esta capa desempeña varios papeles: protege al epitelio contra la deshidratación y los agentes infecciosos, proporciona un lecho semirrígido a los cilios olfatorios y disuelve y disemina las partículas odorantes.

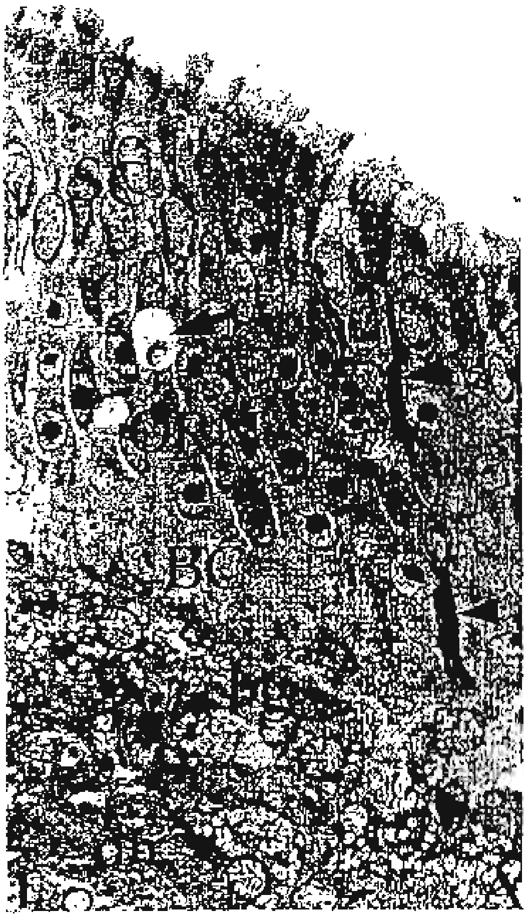


Fig. 65-1. Sección semifina de la mucosa olfatoria de un armadillo. *OE*, epitelio olfatorio que muestra núcleos de células sustentaculares (*SC*); *ORN*, neuronas receptoras olfatorias; *BC*, células basales; *bg*, glándula de Bowman; *on*, nervio olfatorio. La *cabeza de flecha* indica una prolongación de célula sustentacular atravesando todo el epitelio. La *flecha* indica una célula apoptótica. (Tomada de Ferrari y col., 1998.)

La superficie de la MO varía mucho según las especies. Por ejemplo, el perro ovejero alemán posee aproximadamente 56 veces la superficie total del epitelio olfatorio del ser humano. En este último ocupa alrededor de 250 mm^2 por fosa nasal.

La investigación estructural y ultraestructural de la MO humana ha adquirido gran importancia en el estudio de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer pues en éstas aparecen tempranamente signos de déficit olfatorio, lo cual facilitaría su diagnóstico precoz (Schemper y col., 1981; Doty y col., 1991; Lanza y col., 1993 y 1994; Doty, 1995).

Regeneración de neuronas olfatorias. El neuroepitelio olfatorio tiene una insólita propiedad, sumamente llamativa: permanece mitóticamente activo durante toda la vida. Sus neuronas experimentan renovación continua merced a la cual muere incesantemente cierto número de ellas que son reemplazadas de inmediato por otras originadas a partir de células progenitoras situadas en la capa basal. Estas células entran en mitosis, migran y maduran para transformarse en nuevas neuronas. Todavía no se conocen bien los factores que intervienen en este extraño proceso de recambio neuronal (Holcomb y col., 1995).

Una posible explicación de esta capacidad de las NRO fue expuesta por Farbman (1992), quien señaló que, a pesar de que la localización de estas células es ventajosa al permitir un rápido contacto con los odorantes, están expuestas también a una serie de factores físicos y químicos potencialmente dañinos y, al ser la vida de los vertebrados relativamente larga, la olfacción quedaría comprometida. Dos mecanismos de protección y preservación de sus células se han originado a lo largo de la evolución:

a) protección contra la desecación y los agentes tóxicos e infecciosos mediante secreciones de células no nerviosas, glándulas vecinas y líquido cefalorraquídeo (véase más adelante);

b) renovación de las células sensoriales.

El fenómeno de regeneración neuronal hace que en el epitelio olfatorio coexistan neuronas de diferentes edades y por ende dotadas de diferentes propiedades. El recambio neuronal es aprovechado en la actualidad para obtener neuronas de edad perfectamente determinada a partir de sus progenitores celulares en cultivos de tejidos.

El nervio olfatorio. Los axones de las neuronas receptoras se unen a nivel de la lámina propia para constituir los fascículos del nervio olfatorio (NO) que se proyectan al BO. Son amielínicos y muy delgados (de 0,1 a 0,5 µm de diámetro). Se encuentran rodeados por células de Schwann con características únicas entre los nervios craneales. Por lo pronto, una sola de ellas puede envolver a varios centenares de axones, forma de envoltura ésta que se asemeja a la de la astroglia de la corteza cerebelosa y del BO. Las características morfológicas, bioquímicas e inmunocitoquímicas de las células de Schwann las asemejan más a los astrocitos del SNC que a sus congéneres del sistema nervioso periférico.

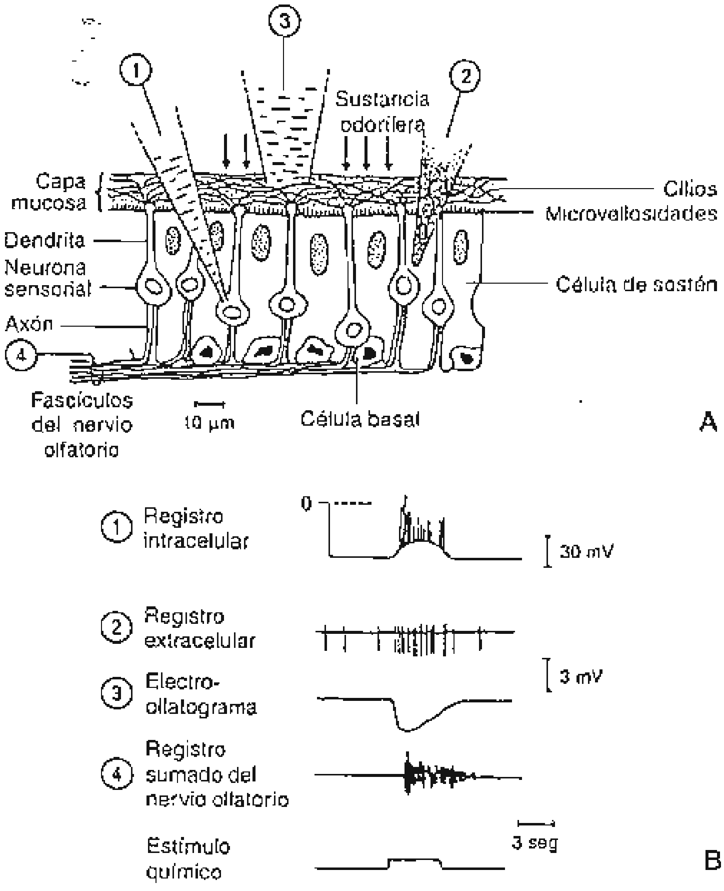


Fig. 65-2. Representación esquemática de la estructura (*A*) y la electrofisiología (*B*) del epitelio olfatorio. *1*, microelectrodo en el interior de una neurona olfatoria (registro intracelular); *2*, microelectrodo muy cercano a una neurona olfatoria, pero fuera de ella (registro extracelular); *3*, microelectrodo para el registro del electroolfatograma. (Tomado de Lancet, 1986.)

La cavidad nasal y el líquido cefalorraquídeo. Hay un hecho llamativo: el líquido cefalorraquídeo (LCR) cerebral pasa a través de la lámina cribiforme y alcanza el epitelio nasal y los ganglios linfáticos cervicales. La inyección intraventricular de dextranos de alto peso molecular o de albúmina marcada con yodo radiactivo produce marcación de los linfáticos cervicales (Bradbury, 1981). Se ignora el papel biológico de la llegada de LCR a la MO, pero, por haberse encontrado cierta correlación entre el flujo de LCR y el desarrollo del aparato nasal, se piensa que el flujo podría estar ligado a la función olfatoria. Se ha planteado la hipótesis de que serviría para "lavar" el epitelio olfatorio de las moléculas resultantes de la unión entre moléculas odorantes y moléculas intramembranosas. También podría servir para el suministro de ciertas sustancias a las neuronas olfatorias, que, como se sabe, son una avanzada del sistema nervioso en contacto con el ambiente.

Fenómenos previos a la llegada de moléculas odorantes al receptor. Es menester considerar los siguientes factores:

1. *Naturaleza del medio transmisor y de las moléculas odorantes.* En los animales de respiración acuática el medio transmisor de partículas odorantes es el agua. Esto exige que dichas partículas sean hidrosolubles (por ejemplo, ácidos y proteínas). En cambio, en los animales de respiración aérea, puesto que el medio transmisor es el aire, las moléculas portadoras de información pueden ser liposolubles además de hidrosolubles. Sin embargo, en este último caso el peso molecular no puede ser demasiado alto, pues se perdería la volatilidad adecuada (las moléculas de feromonas tienen, por ejemplo, un peso molecular de 200 a 300 Da).

Se ha intentado clasificar a las sustancias químicas en un conjunto de olores básicos. Amoore estudió más de 600 sustancias y propuso clasificarlas en siete olores primarios: alcanforado, almizclado, floral, de mentol, de éter, picante y pútrido. En cada categoría se han encontrado configuraciones moleculares comunes. Sin embargo, hay numerosos excepciones a este esquema.

2. *Movimientos respiratorios, olfateo y apneas transitorias.* La entrada del aire en las fosas nasales es impulsada por los movimientos respiratorios y por los de olfateo. Las apneas que aparecen ante la presentación de sustancias irritantes o de olor desagradable interfieren la recepción de información olfatoria al interrumpir el flujo aéreo. Algo semejante sucede con los mamíferos y aves zambullidoras durante la zambullida y el buceo.

La oclusión experimental de una de las narinas o la inserción de tubos traqueales —previa traqueotomía—, al impedir el paso de aire por las fosas nasales, altera notablemente la actividad bioeléctrica de las estructuras olfatorias. Con estos procedimientos se comprueba (véase más adelante Fenómenos fisiológicos del bulbo olfatorio) la desaparición de las ondas oscilatorias inducidas y de la actividad rinocentrifugogénica (Affanni y García Samartino, 1984), así como de las ondas lentas (Gault y Leaton, 1963) (véanse figs. 65-10 y 65-11).

3. *Complejidad de las estructuras nasales.* Las estructuras intranasales son en general intrincadas y en animales con olfato muy fino (perro, conejo, zarigüeya, armadillo,

etc.) alcanzan su máxima complejidad. La aerodinámica de la corriente aérea intranasal es mal conocida y todavía no se tiene una idea clara del camino que recorre el aire hasta llegar al neuroepitelio olfatorio.

4. *Estructuras especializadas de la entrada de las fosas nasales.* La apertura de las alas de la nariz y el cierre o apertura activos de los orificios nasales desempeñan un importante papel en la iniciación, suspensión y características de la corriente aérea nasal. En muchos mamíferos hay estructuras especializadas en ese control de la entrada. En otros, como en algunos armadillos (mamíferos cavadores), hay delicados y complejos dispositivos nasales que les permiten continuar respirando y recibiendo información olfatoria aun en situaciones en que la nariz permanece sepultada bajo una capa de tierra (Affanni y col., 1986 y 1987).

5. *Modificación de las vías de pasaje de aire por acción del sistema nervioso vegetativo.* Las cavidades nasales no son estructuras estáticas. Existen factores capaces de modificar el tamaño, la permisión del flujo aéreo y el área expuesta a las sustancias odorantes. Por ejemplo, la acumulación de moco puede disminuir la superficie expuesta y la estimulación del sistema simpático puede modificar las dimensiones de las vías de pasaje del aire.

Fenómenos a nivel de la mucosa y de las neuronas receptoras olfatorias. La figura 65-2 esquematiza la estructura de la mucosa juntamente con los principales fenómenos electrofisiológicos, los cuales se describen a continuación (Getchel, 1986):

1. *Potenciales sostenidos de la mucosa olfatoria y potenciales lentos.* La mucosa es sede de importantes fenómenos eléctricos. El neuroepitelio genera continuamente una diferencia de potencial entre su superficie y su parte profunda. Esta diferencia se mantiene a lo largo del tiempo en ausencia de estímulos olfatorios. Sus valores oscilan entre 6 mV y persisten aunque la MO sea extirpada y conservada *in vitro*.

2. *Fenómeno de transducción.* Luego de ser sometidas a la acción de los factores mencionados en el parágrafo anterior (Fenómenos previos a la llegada de moléculas odorantes), las sustancias del medio transmisor llegan finalmente hasta el moco que cubre el epitelio olfatorio. Para que un animal pueda detectar y discriminar distintos estímulos odorantes es necesario, en primer lugar, que las NRO conviertan las diferentes formas de energía de los estímulos en impulsos nerviosos, los cuales constituyen uno de los lenguajes corrientes del sistema nervioso. Esa conversión se denomina *transducción*. En la figura 65-3 se esquematiza un modelo de recepción y transducción olfatoria basado en los datos experimentales más recientes.

Desde la aplicación del estímulo hasta el surgimiento de los impulsos nerviosos portadores de información hacia el SNC se distinguen cuatro etapas en los cambios experimentados por las NRO (fig. 65-4):

a) *Primera etapa: recepción olfatoria* (figs. 65-3 y 65-4). La transducción comienza a consecuencia de la unión de las moléculas odorantes con los denominados *sitios receptores* de reconocimiento molecular específico. Estos tienen distinta forma y tamaño y se encuentran en la membrana ciliar y el botón apical. Se identificó y caracterizó la glicoproteína gp 95, específicamente aislada de los cilios. Se han descrito partículas proteicas intramembranosas densamente distribuidas por unidad de superficie ciliar ($10^4/\mu m^2$). Por eso en la mucosa se alcanzan cifras sorprendentes en lo que al número de esas partículas se refiere. Así, por ejemplo, el conejo posee alrededor de 4,5 cm^2 de neuroepitelio olfatorio con cerca de 50 millones de neuronas. Como cada neurona tiene más de 10 cilios y cada cilio tiene 160 μm^2 de superficie, cuenta con un total de aproximadamente 10^7 partículas intramembranosas. Esta cifra contribuye a explicar la capacidad neuronal para responder a miles de sustancias. Cuando las moléculas odoríferas interactúan con las neuronas receptoras, se unen a las moléculas proteicas intramembranosas de los cilios y de los botones apicales. Esta primera etapa de transducción trae aparejado un cambio en la conformación de la membrana.

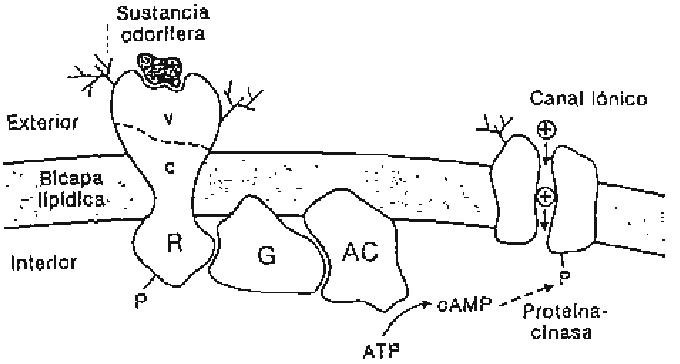


Fig. 65-3. Modelo probable de la recepción y transducción olfatoria. El receptor molecular (*R*) es una glicoproteína integrada a la membrana, con una región constante (*c*) y otra variable (*v*). Cuando la molécula odorante se une al receptor, éste activa una proteína ligadora de GTP o proteína G (*G*), la cual modula la actividad de la adenilato-ciclasa (*AC*), enzima que produce el segundo mensajero AMP cíclico (*cAMP*). Esta última molécula activa una proteína-cinasa cAMP-dependiente para producir la fosforilación de otras proteínas. La fosforilación (*P*) de los polipéptidos de los canales iónicos produce cambios en el potencial de membrana, mientras que la de los polipéptidos del receptor constituye un mecanismo de retroalimentación que probablemente sea la base de la adaptación de la NRO. (De Lancet, 1986.)

La llegada de moléculas odorantes a los sitios receptores es facilitada por las llamadas *proteínas que actúan como ligandos de los odorantes* (*olfactory binding proteins*, OBP). Su existencia se sospechó en parte pues el neuroepiteilio olfatorio está bañado por moco. De alguna manera debían de existir proteínas transportadoras destinadas a facilitar la llegada de moléculas hidrofóbicas a un medio acuoso hidrofílico. Las OBP son segregadas por las glándulas nasales, pero la que ostenta la mayor concentración es la glándula nasal lateral, la cual tiene un largo conducto excretor que llega hasta la punta de la nariz, lugar donde las secreciones acuosas son atomizadas para humidificar el aire inspirado. Esto permite que las OBP puedan ligarse a los odorantes y de este modo ser llevadas por la inspiración o por el olfateo hasta las NRO (Ronnett, 1995).

b) *Segunda etapa: producción del potencial generador* (fig. 65-4). En esta etapa, el cambio producido en la conformación molecular de la membrana es convertido en una modificación del potencial de membrana de la NRO. El cambio de conformación de la membrana originado en la etapa anterior determina la apertura de canales intramembranosos, los que a su vez permiten los cambios iónicos que modificarán el potencial de membrana y producirán el llamado *potencial generador*. Estos canales se denominan ligando-dependientes porque son las moléculas odorantes las que gatillan su apertura. Ottoson (1956) observó que, cuando se hacen pasar sustancias odoríferas sobre la mu-

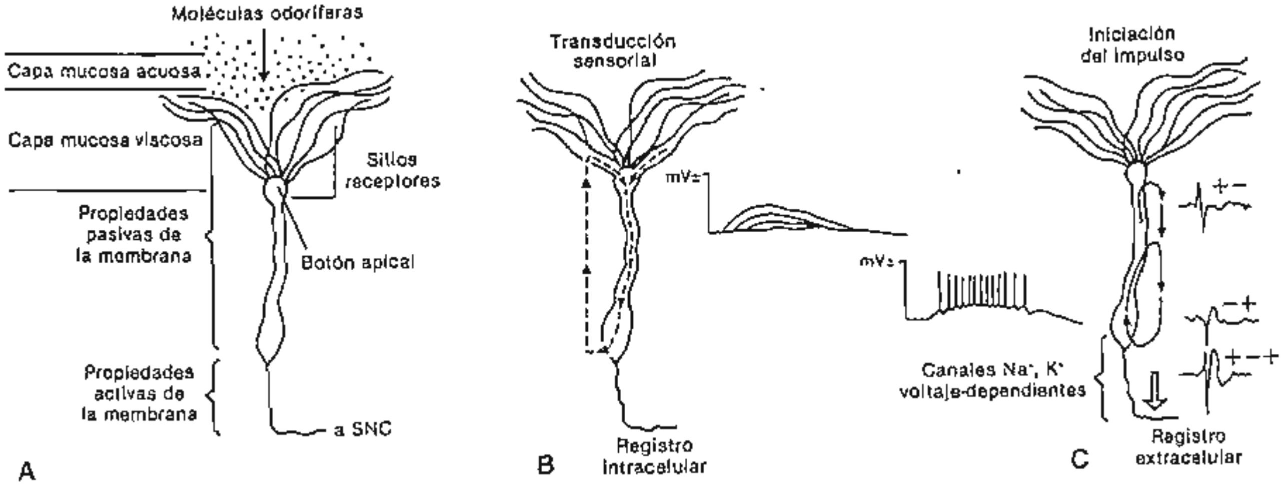


Fig. 65-4. Diagramas esquemáticos que resumen las propiedades funcionales de las NRO de los vertebrados. *A.* Localización de los sitios receptores de la membrana implicados en la detección de moléculas odorantes, en la iniciación del impulso y en su transmisión. Los sitios receptores se hallan ubicados en los cilios y en el botón apical. La información es transducida y a continuación es transformada en potenciales de acción por los canales voltaje-dependientes del segmento inicial del axón. *B.* Recorrido postulado para la corriente iónica asociada a la transducción sensorial (*flechas entrecortadas*) que determina la despolarización de la membrana. Se muestran los potenciales generadores (*a la derecha, arriba*). *C.* Recorrido postulado para las corrientes iónicas implicadas en la iniciación de los potenciales de acción (*flechas llenas*) en el segmento inicial del axón. También se ve el potencial generador con los potenciales de acción montados sobre él (*a la izquierda, abajo*). A la derecha pueden verse tres configuraciones básicas de potenciales de acción registrados extracelularmente en tres regiones diferentes de la NRO. La *flecha blanca* indica la dirección de los impulsos que llevan la información hacia el cerebro. (Tomada de Getchell, 1986.)

cosa, se genera un potencial transitorio monofásico negativo. El registro de este potencial se denomina *electroolfatograma (EOG)* (fig. 65-5), por las similitudes con los potenciales registrados en la retina (electrorretinograma) y en las antenas del gusano de seda (electroantenograma). El EOG se debe a la sumación de los potenciales generadores de una población muy grande de neuronas sensoriales y se caracteriza por las siguientes propiedades:

1) período de latencia que depende de la concentración de la sustancia odorífera;

2) umbral definido;

3) curva concentración-respuesta de forma sigmoidea.

Hay evidencias de que el AMP cíclico (cAMP), el calcio y las proteínas G están involucrados en la transducción olfatoria (Ronnet, 1995) (fig. 65-3). Por lo pronto, el epitelio olfatorio tiene un alto nivel de actividad de adenilatociclasa. Además, la aplicación de cAMP produce potenciales semejantes a los del EOG. Estos hallazgos sugieren fuertemente el papel del cAMP como segundo mensajero en la transducción olfatoria.

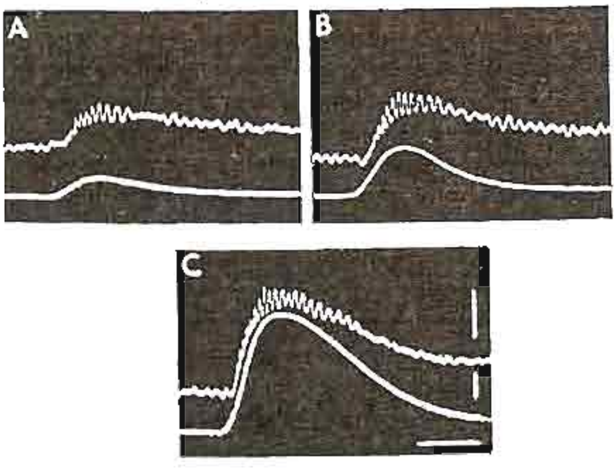


Fig. 65-5. Electroolfatograma (*trazado inferior*) y potencial lento bulbar (*trazado superior*). Registro de respuestas a la estimulación con 0,001 mol/l (*A*), 0,01 mol/l (*B*) y 0,1 mol/l (*C*) de butanol. Nótese la superposición de actividad oscilatoria inducida en el potencial lento bulbar. *Barras verticales*, 1 mV (la barra superior se refiere a la respuesta bulbar; la barra inferior se refiere al EOG); *barra horizontal*, 1 seg. (De Ottoson, 1959.)

c) *Tercera etapa: paso del potencial generador al impulso nervioso* (fig. 65-4). No se produce nunca directamente, pues los lugares de transducción sensorial se encuentran a cierta distancia del sitio de generación del impulso. La propagación del potencial generador a través del soma se hace por medio de corrientes electrotónicas que llegan hasta el segmento inicial del axón. Esas corrientes pueden incluso actuar sobre las células de sostén. En efecto, el registro eléctrico de dichas células reveló la generación de potenciales lentos transitorios de larga latencia y baja amplitud durante la aplicación de sustancias odorantes a la MO. Sin embargo, dado que esos potenciales no se acompañan de cambios en la resistencia de la membrana, se piensa que son producidos por la transmisión electrotónica de corrientes generadas en las NRO. Las células de sostén tendrían, pues, propiedades similares a las de la glía, además de función secretoria.

d) *Cuarta etapa: generación del impulso nervioso* (fig. 65-4). La respuesta del receptor (potencial generador) propagada electrotónicamente se codifica en una descarga de impulsos que llevan la información olfatoria al SNC. El impulso nervioso se genera por propagación electrotónica de las corrientes del potencial generador hacia el segmento inicial del axón (Getchel, 1986). Cabe señalar que, así como en la membrana ciliar hay canales dependientes de ligando, en el segmento inicial del axón y en el axolema hay canales dependientes de voltaje relacionados con las partículas intramembranosas de esas regiones neuronales. Esas partículas son muy semejantes a las halladas en la región de los nódulos de Ranvier de las fibras mielínicas. Tales canales voltaje-dependientes se abren bajo la influencia de las corrientes electrotónicas del potencial generador, lo que determina los cambios iónicos que permitirán despolarizar el segmento inicial hasta alcanzar el umbral a partir del cual nacerán los impulsos nerviosos.

Propiedades de la descarga olfatoria aferente. Al penetrar con microelectrodos (fig. 65-2) en el neuroepitelio olfatorio, es posible acercarse lo suficiente a una neurona como para captar su potencial de acción. El registro así obtenido suele denominarse "registro de neurona aislada" o, mejor, "registro de una sola neurona". Estos registros han revelado los siguientes fenómenos:

1. *Actividad espontánea de las neuronas olfatorias.* Las NRO generan impulsos aun en ausencia de estimulación olfatoria manifiesta (fig. 65-6).

2. *Umbrales de estimulación.* Se requiere una concentración molecular mínima para estimular a las NRO. Esto define el denominado umbral del receptor. En algunos casos bastan unas pocas moléculas para hacerlo. Ello indica que el sistema olfatorio tiene una asombrosa capacidad para detectar sustancias presentes en concentraciones bajísimas. Lo logra merced a una serie de importantes fenómenos fisiológicos cuyo conjunto constituye lo que se denomina sistema de amplificación (véase más adelante Amplificación de las señales olfatorias).

3. *Respuesta de las neuronas olfatorias a los estímulos.* Resulta llamativo comprobar que un mismo estímulo puede excitar a unas neuronas mientras inhibe a otras. En general se ha observado que, ante la presentación de una batería de sustancias de prueba, las neuronas estudiadas responden de dos modos:

a) La mayoría de las neuronas se excitan y aumentan la frecuencia de los potenciales de acción que viajan por los filetes olfatorios hacia el BO.

b) Una minoría responde con una inhibición que no depende de la sustancia utilizada sino de la modalidad de respuesta del receptor mismo. Contrastando con el conocimiento hasta ahora adquirido sobre los mecanismos moleculares y de membrana asociados a la excitación, los mecanismos de la inhibición de las NRO son todavía mal conocidos.

La figura 65-6 ilustra la actividad espontánea y las formas de excitación y supresión de la descarga neuronal ante concentraciones crecientes de una sustancia odorífera.

4. *Adaptación de las neuronas sensoriales.* Hay adaptación cuando la respuesta de los receptores disminuye ante la aplicación prolongada de estímulos. Se manifiesta por una disminución en la amplitud del EOG y de la frecuencia de descarga neuronal.

5. *Fatiga de las neuronas sensoriales.* Hay fatiga del receptor cuando la aplicación iterativa de estímulos con intervalos breves provoca la disminución de las ondas del EOG o del régimen de descarga de los receptores. Por más que se multipliquen los estímulos, la fatiga no aparece si el intervalo entre éstos es relativamente largo (1 a 3 minutos). Esto se verifica tanto en el EOG como en la descarga neuronal.

6. *Contraste entre la adaptación y fatiga del receptor y la adaptación y fatiga de la percepción.* Las NRO se adaptan y fatigan con acentuada lentitud. Esa lentitud contrasta con la rapidísima adaptación y fatiga de la percepción olfatoria. Resulta pues justificado pensar que la adaptación y fatiga de la percepción se realizan con la intervención de los niveles olfatorios superiores y de la secuencia de excitaciones e inhibiciones sinápticas del BO.

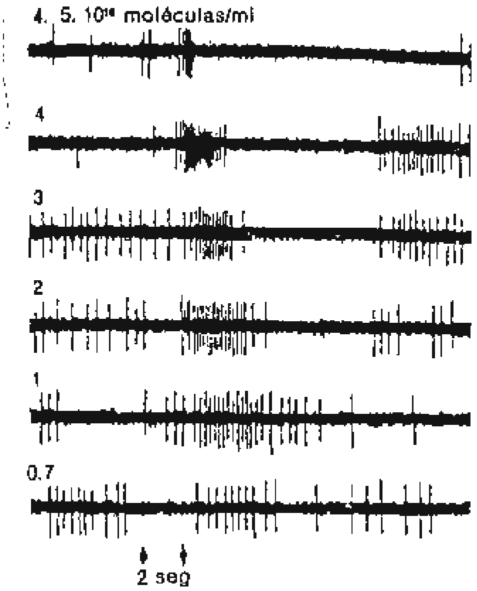


Fig. 65-6. Forma de respuesta de una NRO. Registro intracelular que muestra la respuesta a concentraciones (*números de la izquierda*) cada vez más altas de anisol. Las *flechas* indican la aplicación del estímulo. Nótese que cerca del umbral del receptor hay actividad espontánea antes de la aplicación del estímulo. Luego hay una breve pausa seguida de una descarga que se continúa con otra de menor frecuencia. A medida que aumenta la concentración, se observa una mayor frecuencia de descarga seguida de una inhibición posexcitatoria cada vez más prolongada. (De Holley y Doving, 1977.)

7. *Relación entre la descarga aferente de las NRO y la percepción y discriminación olfatorias.* La percepción y discriminación olfatorias nacen solamente cuando los impulsos de los nervios olfatorios son procesados e integrados en los niveles superiores del sistema nervioso. Al respecto, es necesario distinguir entre umbral de detección y umbral de reconocimiento específico. El primero se mide por la mínima concentración capaz de producir una percepción y explora la capacidad del sujeto para detectar si un estímulo se ha producido o no. Cuando es alcanzado, se reconoce la presencia de un olor, si bien de modo inespecífico sin poder identificarlo con precisión. El segundo se mide por la concentración mínima que permite identificar el olor con precisión. El umbral de detección es mucho menor que el de reconocimiento específico.

8. *Amplificación de las señales olfatorias.* Se aplica el término "amplificación" a todo lo que aumenta la probabilidad de respuesta a estímulos muy débiles. Esto aparece a varios niveles del sistema olfatorio (Lancet, 1986). Pueden distinguirse diversos fenómenos:

a) *Influencia del coeficiente de partición aire-agua.* Es un importante mecanismo amplificador en los animales de respiración aérea. La capa de moco del epitelio olfatorio constituye la fase acuosa y el coeficiente de partición actúa a favor de ésta aun en el caso de las moléculas odorantes hidrofóbicas.

b) *Superficie de membranas receptoras.* La superficie de los cilios incrementa hasta 100 veces la superficie expuesta del tubérculo apical, que es de alrededor de 5 μm^2.

c) *Densidad de distribución de las moléculas receptoras.* Hay cerca de 800 a 2.500/μm^2. Esta densidad es perfectamente comparable a la de otras membranas ricas en receptores y se estima que puede contribuir a reforzar la potencialidad para detectar señales.

d) *Mecanismos de transducción bioquímica.* Las moléculas odorantes activarían una cascada enzimática transductora, de modo tal que cada molécula receptora "ocupada" abriría varios canales iónicos.

e) *Alto grado de convergencia neuronal.* Se estima que de 100 a 1.000 neuronas receptoras convergen sinápticamente sobre una sola neurona secundaria del BO. Esta admirable disposición posibilita que cualquier pequeña desviación a partir de la frecuencia espontánea de descarga sea integrada y suministre señales fácilmente apreciables.

9. *El olfato y los rayos X.* Las radiaciones ionizantes, administradas en pulsos breves, pueden estimular el sistema olfatorio. Se ha emitido la hipótesis de que estas respuestas son mediadas por algún compuesto químico, pues su producción requiere la presencia de oxígeno en la vecindad del receptor. Se ha sugerido que esta propiedad podría ser usada para administrar estímulos medidos con mayor exactitud.

10. *Visión de conjunto de las modalidades de respuesta de las neuronas olfatorias.* La figura 65-2 resume las formas de respuesta de las NRO, de la MO y del NO.

La naturaleza de las moléculas odorantes y su concentración constituyen materia de información (en el sentido de la teoría de la información) para las NRO. Sin embargo, cada neurona maneja solamente una parte de esa información y es selectivamente sensible a cierto elenco especificable de sustancias odoríferas y no a otro cualquiera. En general puede afirmarse que no hay dos neuronas que respondan exactamente a la misma lista de moléculas odoríferas. Tampoco parece haber ningún rasgo químico obvio que permita clasificar esas moléculas en lo referente a su potencialidad para excitar o inhibir neuronas. En efecto, moléculas muy diferentes pueden excitar a una misma neurona, mientras que otras muy similares pueden no hacerlo.

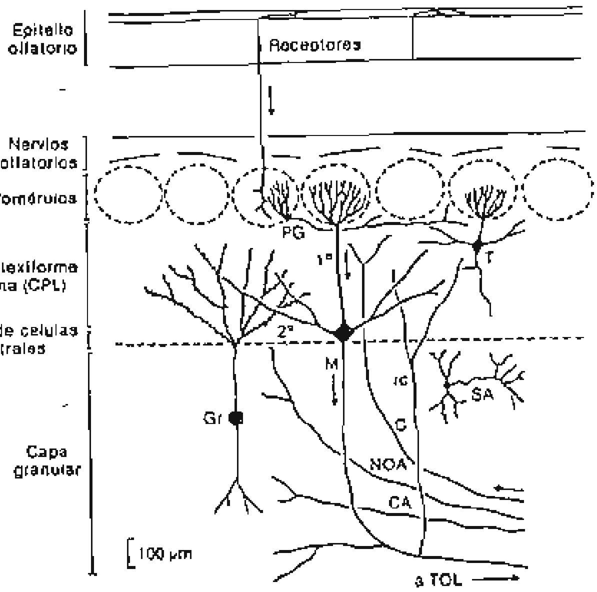


Fig. 65-7. Elementos neuronales del bulbo olfatorio de los mamíferos. Las vías de entrada consisten en fibras aferentes de los receptores olfatorios (*arriba*) y fibras centrales (*abajo*) procedentes de tres sitios: fibras centrífugas del núcleo de la rama horizontal de la banda diagonal (*C*), fibras homolaterales del núcleo olfatorio anterior (*NOA*) y fibras contralaterales de la comisura anterior (*CA*). Neuronas principales: célula mitral (*M*) con dendrita primaria (*1°*), secundaria (*2°*) y axones colaterales recurrentes (*rc*); célula en penacho (*T*). Neuronas intrínsecas: célula periglomerular de axón corto (*PG*); célula profunda de axón corto (*SA*); célula granulosa (*Gr*). *TOL*, tracto olfatorio lateral. (Tomada de Shepherd, 1979.)

Por otra parte, tampoco se han encontrado neuronas que respondan selectivamente a una sola clase de moléculas. Una de las características más llamativas del sistema olfatorio es que está organizado para responder a un enorme elenco de sustancias (a veces varios miles).

Para concluir, resulta interesante mencionar un sugestivo e importante concepto elaborado por Mozell (1966): cuando el aire portador de moléculas odorantes pasa sobre la superficie del epitelio olfatorio, las moléculas odorantes se unen a las receptoras y dejan sobre esa superficie algo así como una "impresión digital" análoga a un cromatograma.

Fenómeno de transporte dentro del sistema olfatorio (Baker, 1995). La relativamente alta homogeneidad de los axones ha hecho que el NO sea un modelo muy útil para el estudio del transporte axónico y las relaciones entre éste y la regeneración (Farbman, 1992). A diferencia del resto del SNC, los cilios de las NRO están en contacto con el medio externo de la cavidad nasal, y los procesos de endocitosis y transporte neuronal podrían ser rutas de acceso al resto del SNC.

Este transporte axónico indujo a pensar en la posibilidad de que sustancias y virus alcancen el SNC desde la periferia a través del NO, evitando así la barrera hematoencefálica. Entre las principales sustancias se encuentran metales (aluminio, cadmio, etc.), lectinas, aminoácidos y cocaína (Baker, 1988 y 1995). Virus inoculados en la cavidad nasal fueron hallados posteriormente en varias regiones del cerebro hacia donde proyecta el BO (Shipley, 1985). Entre los principales virus se encuentran los del herpes, de la hepatitis y de la rabia (Baker, 1995).

A la luz de los fenómenos de transporte, se puede definir el concepto de *barrera nasoencefálica*, ya que a pesar de que algunos materiales penetran en el SNC siguiendo la vía MO-NO, este fenómeno no es homogéneo en todos los animales estudiados. El SNC se halla protegido de las sustancias tóxicas que circulan por los vasos sanguíneos por medio de la barrera hematoencefálica, en la cual se destacan las uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares del cerebro y una alta actividad enzimática dentro de dichas células (véase cap. 60). La barrera nasoencefálica posee ambos componentes: el neuroepitelio olfatorio presenta uniones estrechas entre las NRO y las células de sostén, y además posee una alta capacidad metabólica xenobiótica (Lewis y col., 1994). Esta barrera puede estar reforzada por el sistema inmunitario, ya que luego de la exposición a tóxicos la MO se irrita y células de dicho sistema están presentes en la mucosa.

EL BULBO OLFATORIO: ESTACION DE RELEVO E INTEGRACION

La organización del bulbo olfatorio. Hay dos BO simétricos que reciben información de las dos fosas nasales. El BO es la principal estación de relevo de la vía olfatoria, lo cual lo hace comparable a la retina en la vía visual. Sin embargo, contrariamente a lo que sucede en otras modalidades sensoriales, la primera sinapsis de la vía olfatoria se encuentra en el telencéfalo, precisamente en el BO. Su volumen es variable según las especies; así, en algunos mamíferos macrosmáticos (zarigüeyas, armadillos) puede ser cercano a la tercera parte del volumen cerebral total. Posee una clara estructura laminar y en los preparados histológicos se distinguen cinco capas como las representadas en la figura 65-7. Está constituido por los siguientes tipos celulares:

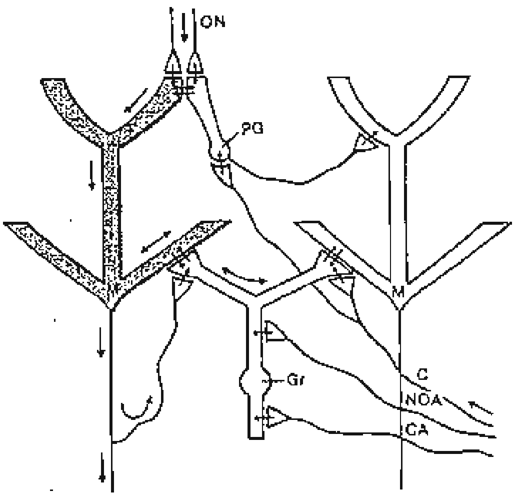


Fig. 65-8. Esquema que ilustra los circuitos propios del bulbo olfatorio: 1) los axones del nervio olfatorio (*ON*) hacen sinapsis dentro de los glomérulos con las dendritas de las células mitrales (*M*) y de las periglomerulares (*PG*); 2) las dendritas de las células M y PG hacen sinapsis entre sí (recíprocas); 3) existen sinapsis dendrodendríticas entre las dendritas de las células M y de las granulosas (*Gr*); 4) las fibras centrífugas procedentes del cerebro (*C*), de la comisura anterior (CA) y del núcleo olfatorio anterior (*NOA*) terminan a varios niveles sobre las células Gr y PG. Cabe señalar que en los tres tipos principales de neuronas hay conexiones sinápticas dendrodendríticas y que las células M tienen ingresos y egresos por sus dendritas. Lo mismo sucede con las células PG y con las Gr. Estos datos indican un hecho de gran importancia neurobiológica: las vías de egreso de una neurona no sólo están constituidas por el axón sino también por las dendritas. (Tomada de Shepherd, 1979.)

a) *Neuronas principales.* Son las células mitrales (CM) que forman la capa mitral. Cada una de ellas emite una dendrita primaria no ramificada que termina en un penacho de pequeñas ramificaciones dentro de un glomérulo. Emiten también varias dendritas secundarias que terminan en la capa plexiforme externa (CPE). El axón se dirige hacia la capa profunda para luego curvarse caudalmente y constituir el tracto olfatorio lateral (TOL) junto con los axones de las otras CM. Existe también otro tipo de CM más pequeñas (células en penacho) que no yacen en la capa mitral sino que se hallan desparramadas por la CPE.

b) *Neuronas intrínsecas.* Hay tres clases: a) periglomerulares (PG), con dendritas que terminan en uno de los glomérulos y cuyo axón termina en los glomérulos vecinos; b) células granulares (G), que carecen de axón, y c) células de axón corto que se ramifica en la CPE o en la capa granular.

c) *Células gliales.*

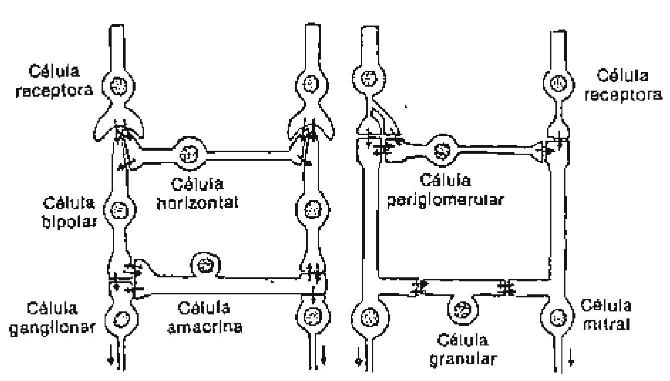
La capa glomerular está formada por tres tipos de células: empenachadas, periglomerulares y granulares. Los glomérulos (de 50 a 200 μm de diámetro según las especies) forman esta capa, la cual tiene uno o dos glomérulos de espesor. Los axones de las NRO no se dividen hasta que llegan dentro del glomérulo; en él se ramifican y terminan haciendo contacto con las dendritas de las neuronas de salida (CM y células en penacho) y con las PG. Un axón olfatorio proyecta a un glomérulo y cada glomérulo recibe la mayoría de sus entradas desde una región restringida del neuroepitelio olfatorio (Shepherd, 1972).

En el BO pueden distinguirse vías de ingreso, circuitos básicos propios y vías de egreso:

a) *Ingreso bulbar.* Llegan fibras portadoras de información desde dos grandes fuentes: una, periférica, proviene de las NRO por medio de los nervios olfatorios. Otra, central, viene del SNC y viaja por las llamadas fibras centrífugas (véase más adelante).

b) *Circuitos básicos propios.* Están representados en el diagrama de circuitos de la figura 65-8.

c) *Egreso bulbar.* Está constituido por el conjunto de axones de las CM.



A. RETINA

B. BULBO OLFATORIO

Fig. 65-9. *A.* Diagrama de la retina de los vertebrados. Hay elementos de entrada (células receptoras) y de salida (células ganglionares) y además interneuronas para la transmisión vertical o directa (neuronas bipolares) y para las interacciones horizontales. Estas últimas aparecen dispuestas en dos niveles: el primero a la altura de la célula receptora de entrada (célula horizontal) y el segundo (células amacrinas) a la altura de la célula ganglionar de salida. *B.* Diagrama del bulbo olfatorio. En él también hay elementos de entrada (células receptoras) y de salida (células mitrales); la vía de transmisión directa está representada por la dendrita primaria de las células mitrales. Aquí también las relaciones horizontales se estructuran en dos niveles: el primero por medio de las células periglomerulares y el segundo a través de las granulares. (Tomada de Shepherd, 1983.)

Siguiendo el criterio de extraer conclusiones neurobiológicas generales, cabe señalar la gran similitud existente entre los circuitos básicos olfatorios y los de la retina (Shepherd, 1979, 1983). La figura 65-9 ilustra esa semejanza. Tanto en la retina como en el BO hay transferencia directa de información a la neurona de salida y procesamiento local de información por medio de interneuronas con sus circuitos locales. Estudios cuantitativos realizados en el conejo sugieren que los circuitos intrínsecos del BO realizan un considerable grado de procesamiento e integración de información. En efecto, habiendo aproximadamente 50.000.000 de neuronas receptoras y siendo de 50.000 el número de CM, es evidente que hay un grado de convergencia del orden de 1000:1 sobre las neuronas principales del BO.

Fenómenos fisiológicos del bulbo olfatorio. Sobre este tema cabe enunciar los siguientes aspectos:

1. *Actividad bioeléctrica captada con macroelectrodos.* Un modo de estudiar lo que sucede en el BO ante la estimulación de la MO es registrar la actividad bioeléctrica. Así pueden observarse las siguientes actividades, que, junto a las de la mucosa y el NO, se ven en la figura 65-10:

a) *Potenciales oscilatorios del BO (salvas inducidas).* Aparecen durante cada inspiración ante la presentación de sustancias odoríferas, y consisten en salvas notablemente regulares (figs. 65-10 y 65-11) que a menudo toman la forma de husos (Adrian, 1950). Entre cada salva se observan ondas asincrónicas de baja amplitud. La frecuencia de las salvas inducidas oscila, en las distintas especies, entre 10 y 100 Hz. Desaparecen después de la destrucción de la MO, en contraste con la permanencia de las ondas de baja amplitud observables entre las salvas (fig. 65-11). También desaparecen con la oclusión de las narinas (fig. 65-12). Su frecuencia desciende durante la anestesia barbitúrica. Dentro de cada salva, pueden distinguirse fases: al principio las ondas tienen más alta frecuencia que al final (Moulton, 1964; Affanni y col., 1973).

Cabe señalar que en ciertas condiciones experimentales (animales traqueotomizados o con los receptores olfatorios destruidos) aparecen potenciales oscilatorios semejantes a los inducidos en ausencia total de estímulos olfatorios.

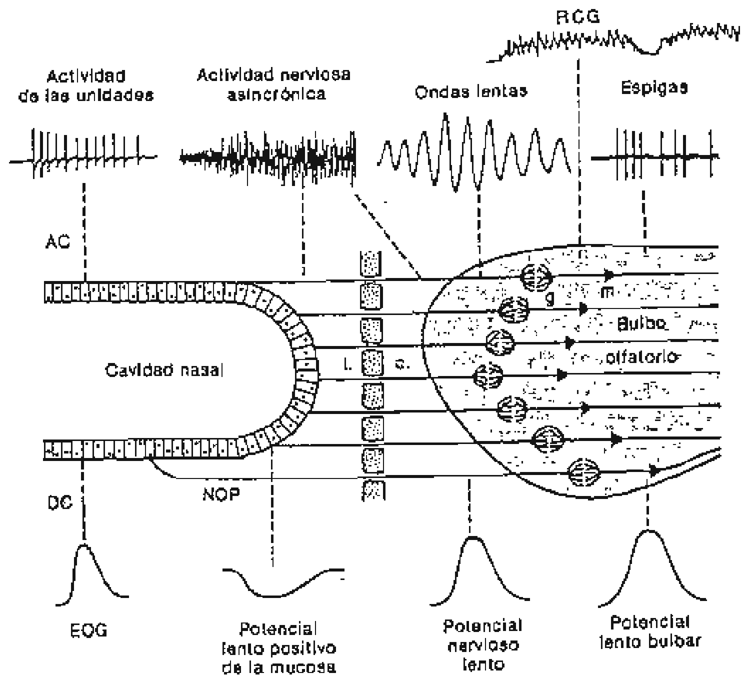


Fig. 65-10. Esquema que indica la forma general de los potenciales que pueden registrarse en diversos sitios de la mucosa olfatoria, del nervio olfatorio y del bulbo olfatorio. Los potenciales de las filas superiores son los obtenidos con registros para corriente alterna (*AC*); los de la fila inferior, con registros para corriente continua (*DC*). *RCG*, ritmo rinocentrifugogénico; *EOG*, electroolfatograma (potencial negativo lento de la mucosa); *l. c.*, lámina cribiforme; *m*, células mitrales; *NOP*, neurona olfatoria primaria; *g*, glomérulos. (Modificada de Moulton, 1956, y actualizada según Affanni, 1984.)

Sólo se ven durante el sueño lento y paradójico de algunos mamíferos (Affanni y García Samartino, 1984; Cervino, 1997) (fig. 65-11), lo cual indica que puede haber potenciales oscilatorios de origen exclusivamente central.

b) *Potenciales lentos.* Aparecen cuando el aire que llega a la mucosa contiene sustancias odoríferas. No se observan con aire desodorizado. Con el aire ambiental estas ondas se presentan con cada movimiento inspiratorio y en cierto modo son una excelente medida de la respiración (Gault y Leaton, 1963). Son de polaridad positiva en la superficie del BO y a menudo llevan superpuestos los potenciales oscilatorios inducidos (fig. 65-13). En su forma, duración y resistencia a la anestesia son semejantes al EOG

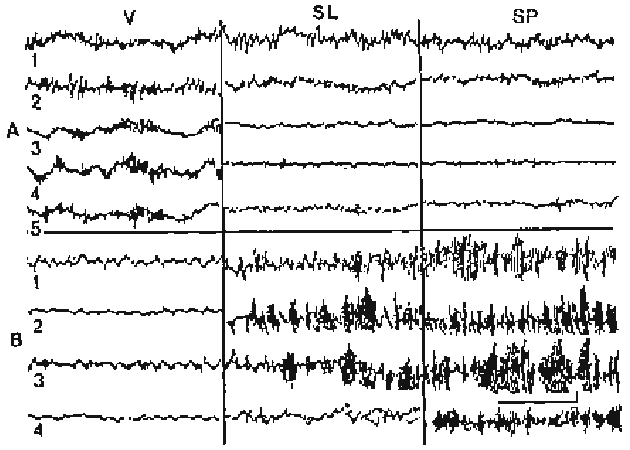


Fig. 65-11. Actividades oscilatorias inducidas y no inducidas en la vigilia (*V*), el sueño lento (*SL*) y el sueño paradójico (*SP*). En la vigilia la actividad oscilatoria inducida está presente con la mucosa intacta (*A*), pero ausente con la mucosa destruida (*B*). Los trazados del panel *A* corresponden a: *1*, neocórtex; *2 y 3*, bulbo olfatorio derecho; *4 y 5*, bulbo olfatorio izquierdo, y los del panel *B*: *1 y 2*, bulbo olfatorio derecho; *3 y 4*, bulbo olfatorio izquierdo. Nótese la actividad oscilatoria bulbar no inducida durante ambas fases del sueño a pesar de la destrucción de la mucosa. Calibración: *barra vertical*, 50 μV; *barra horizontal*, 1 seg. (De Affanni y col., 1984.)

y a los potenciales lentos registrados en los nervios olfatorios (fig. 65-10).

Sin embargo, los potenciales lentos bulbares pueden ser diferenciados fácilmente de estos últimos porque desaparecen con la asfixia. Su aparición requiere la estimulación proveniente de la periferia. No hay pruebas concluyentes de que puedan estar sometidos a control centrífugo.

c) *Actividad intrínseca.* Son oscilaciones de potencial, irregulares, que ocurren aun en ausencia de estimulación olfatoria y en condiciones tan extremas como lo son las del BO *in vitro* de rana. Se los observa en cualquier registro de BO normales en los lapsos entre las ondas lentas y las salvas sinusoidales inducidas (fig. 65-13). Persisten aunque la MO esté destruida y las conexiones del BO con el resto del cerebro estén interrumpidas (Adrian, 1950).

d) *Ritmo rinocentrifugogénico.* Se halla comprendido dentro de la banda alfa (8-12 Hz) y sólo es observable durante el estado de vigilia (Affanni y col., 1984), en con-

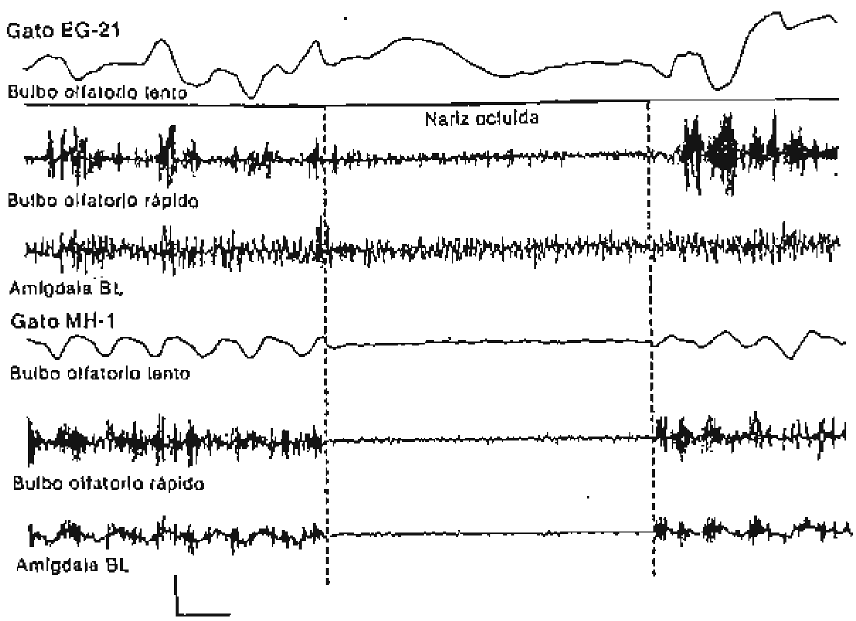


Fig. 65-12. Efecto de la oclusión nasal sobre la actividad lenta y oscilatoria inducida del bulbo olfatorio y de la amígdala. Nótese la desaparición de la actividad lenta y de la oscilatoria inducida durante la oclusión de la nariz con cinta adhesiva (*gato EG-21*) o con algodón dentro de la fosa nasal (*gato MH-1*). Calibraciones: *barra horizontal*, 1 seg; *barra vertical*, 200 μV (bulbo olfatorio rápido y amígdala) y 600 μV (bulbo olfatorio lento). (Tomada de Gault y Leaton, 1963.)

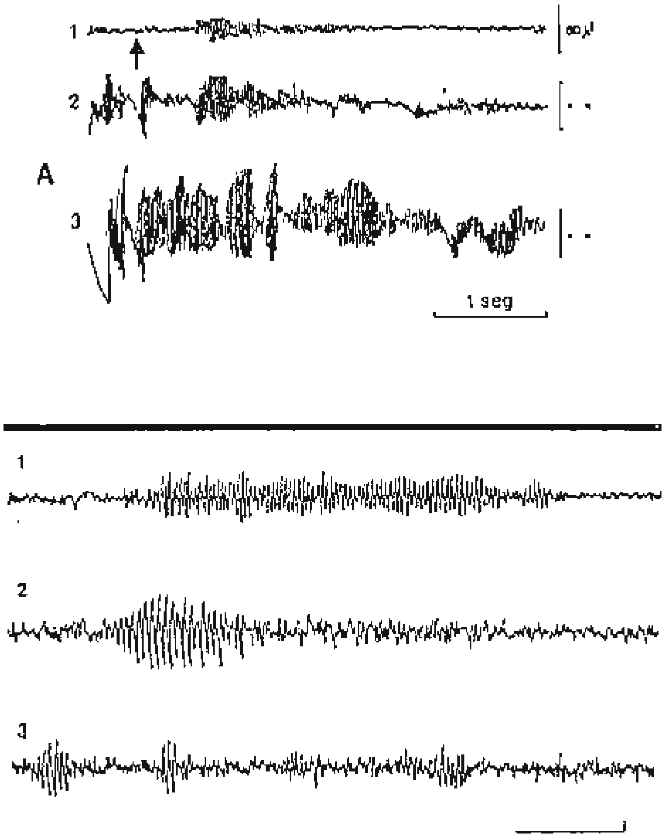


Fig. 65-13. *A*. Efecto de secciones sucesivas de la comisura anterior y del pedúnculo olfatorio sobre la actividad oscilatoria inducida en una zarigüeya. *1*, actividad eléctrica del bulbo olfatorio izquierdo durante el período preoperatorio; la *flecha* indica actividad intrínseca; *2*, actividad eléctrica del mismo bulbo olfatorio después de la sección de la comisura anterior; *3*, actividad eléctrica del mismo bulbo olfatorio tras la sección del pedúnculo olfatorio, ulterior a la sección de la comisura anterior. (De Affanni y col., 1968.) *B*. Efecto de la interrupción de las conexiones del bulbo olfatorio con el resto del cerebro sobre la duración de las salvas oscilatorias inducidas. *1*, bulbo olfatorio aislado del resto del SNC; 2, bulbo olfatorio conectado al SNC; *3*, mismo bulbo olfatorio que en *1*, pero antes de la sección: se observan husos de corta duración. Calibración: *barra vertical*, 50 µV. (De Affanni y col., 1974.)

traste con los otros potenciales (oscilatorios inducidos, lentos e intrínsecos), que también pueden observarse durante el sueño lento y el desincronizado. En vigilia coexiste con esos otros potenciales. Se lo denomina rinocentrifugogénico porque su aparición requiere la acción conjunta de las influencias provenientes de la nariz y del cerebro por medio de las fibras centrífugas. En efecto, tanto la respiración a través de un tubo traqueal (que impide el pasaje de aire por las fosas nasales) como la sección de los pedúnculos olfatorios (unión de los BO al resto del cerebro) provocan su desaparición (fig. 65-14).

Es probable que todos los potenciales mencionados sean la expresión eléctrica de los procesos de recepción y elaboración de las señales olfatorias.

2. *Actividad bioeléctrica de las neuronas bulbares*. La inserción de microelectrodos permite comprobar dos tipos fundamentales de actividad neuronal (fig. 65-15):

a) *Espigas "espontáneas"*. Llamadas así porque aparecen en ausencia de estímulos olfatorios manifiestos y aun cuando la mucosa nasal ha sido destruida o cuando las conexiones del BO con el resto del cerebro han sido interrumpidas. Pueden pertenecer a las células mitrales, a las granulares, a las empenachadas o a las de axón corto.

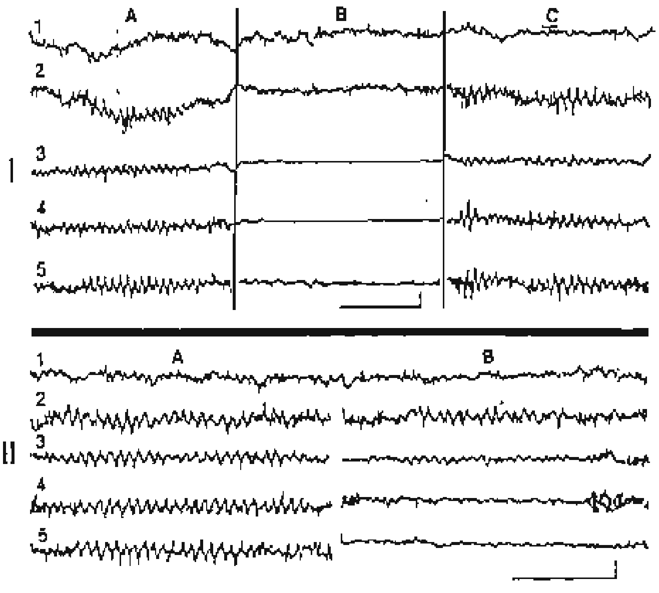


Fig. 65-14. *I*. Actividad bioeléctrica del bulbo olfatorio de un armadillo con tubo traqueal implantado. Nótese la desaparición del ritmo rinocentrifugogénico cuando el animal no respira por la nariz y su retorno cuando vuelve a hacerlo, mediante llave traqueal que se abre o cierra a voluntad del experimentador. *A*, vía nasal abierta; *B*, vía traqueal abierta; *C*, retorno a la vía nasal abierta; *1*, neocórtex; *2 y 3*, bulbo olfatorio derecho; *4 y 5*, bulbo olfatorio izquierdo. *II*. Efecto de la sección de un pedúnculo olfatorio sobre el ritmo rinocentrifugogénico. *A*, antes de la sección; *B*, después de la sección del pedúnculo olfatorio izquierdo; *1 a 5*, igual que en el panel I. Calibración: *barra vertical*, 50 µV; *barra horizontal*, 1 seg. (De Affanni y col., 1984.)

b) *Espigas inducidas por la aplicación de estímulos*. A menudo son visibles sobre el trasfondo de las espontáneas y se aprecian claramente con cada inspiración. Otras veces los estímulos odorantes suprimen por completo la actividad espontánea y entonces las espigas inducidas aparecen sobre un trasfondo de silencio, como el que se ve en la anestesia profunda.

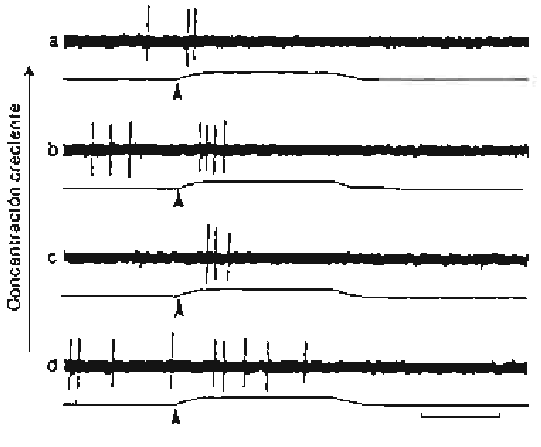


Fig. 65-15. Respuesta de las células mitrales a la estimulación olorosa con concentraciones crecientes de acetato de amilo. Registro extracelular de unidades neuronales de la salamandra. Nótese la descarga espontánea antes de la aplicación del estímulo. Véase también la descarga prolongada de impulsos en respuesta a la concentración más baja (*d*), que luego va cambiando a breves descargas seguidas por la supresión a concentraciones más altas. Los *trazados inferiores* muestran el monitoreo del estímulo; las *flechas* señalan el comienzo del estímulo. Calibración: *barra horizontal*, 2 seg. (Tomada de Shepherd, 1979.)

3. *Control centrífugo de la actividad del bulbo olfatorio.* La actividad bioeléctrica del BO es modificada por impulsos que viajan por las fibras centrífugas. Algunas de éstas interconectan los BO por medio del brazo anterior de la comisura anterior. Otras están incluidas en el TOL. Otras, en el pedúnculo olfatorio. El sistema centrífugo proviene principalmente de cuatro fuentes del SNC: a) el núcleo olfatorio anterior (NOA) homolateral y contralateral; b) el núcleo de la rama horizontal de la banda diagonal y algunas zonas muy cercanas; c) la corteza olfatoria prepiriforme, y d) el tronco cerebral (locus coeruleus y núcleos del rafe) (Holley y Doving, 1977; Holley y Mac Leod, 1977).

Existen pruebas indicativas de que la amplitud (Affanni y col., 1968) y la duración (Affanni y col., 1974) de las salvas inducidas están sometidas a influencias tónicas depresoras provenientes de otras partes del SNC. En efecto, la sección de las conexiones entre el cerebro y el BO en animales no anestesiados provoca un notable aumento de ambas en el BO homolateral respecto de la sección. Por otra parte, en animales libres no anestesiados la sección de la comisura anterior produce aumento de la actividad inducida, que se incrementa aún más al seccionar el pedúnculo olfatorio homolateral (Affanni y col., 1968) (fig. 65-13). Además, cabe señalar que en esos animales sin anestesia basta la sección de un solo pedúnculo para provocar aumento de la duración (Affanni y col., 1974) (fig. 65-13) y de la amplitud (Vaccarezza y col., 1975) de la actividad en ambos BO. Estos hallazgos sugieren que cada BO está sometido a influencias procedentes del hemicerebro contralateral además de las nacidas en el homolateral.

La estimulación eléctrica de las áreas basales rinencefálicas o de la comisura anterior produce supresión de la actividad bulbar espontánea o inducida en animales anestesiados, mientras que la sección de la comisura anterior provoca aumento de la actividad inducida (Kerr y Hagbarth, 1955). Si en animales anestesiados y curarizados se seccionan sucesivamente el BO contralateral, la comisura anterior y la extremidad central y periférica del TOL, se observa que cada sección aumenta progresivamente la amplitud de los potenciales provocados por estimulación eléctrica del BO. Esto sugiere que la influencia tónica depresora se ejerce desde el hemisferio opuesto por medio de la comisura anterior y desde el homolateral a través del TOL.

No en todas las especies la influencia centrífuga parece ser depresora. En efecto, en los reptiles la sección del pedúnculo olfatorio produce una ligera disminución de la frecuencia de las ondas oscilatorias inducidas. Existen evidencias a favor de una modulación respiratoria de las influencias centrífugas (Pager, 1980). También los estados de hambre y de saciedad influyen sobre la actividad centrífuga (Giachetti y col., 1970). Algo semejante ocurre cuando se somete a ciertos mamíferos a un enterramiento experimental (Affanni y col., 1986).

4. *Neurotransmisores en el bulbo olfatorio.* El BO contiene muchos de los principales neurotransmisores (Margolis, 1981, 1982), hecho que añade considerable interés a su uso como modelo de investigación. En la capa glomerular hay alta actividad de glutamato-descarboxilasa (GAD). Lo mismo sucede en la CPE. En los alrededores de las CM abundan la colinesterasa y la monoaminooxidasa (MAO). En los nervios olfatorios hay carnosina, GABA y proteína específica. Las PG captan noradrenalina, L-dopa, serotonina y GABA. Algunas células empenachadas son dopaminérgicas. Se hallaron también aminoácidos que han sido postulados como posibles neurotransmisores. Hay fibras centrífugas colinérgicas, adrenérgicas y serotoninérgicas (las que provienen de los núcleos del rafe son serotoninérgicas y las que nacen en el locus coeruleus son noradrenérgicas). Existe también el dipéptido carnosina que ha sido postulado como neurotransmisor. Se ha encontrado además factor liberador de hormona tiroidea (TRF). La microinyección intrabulbar de adrenalina provoca un enorme aumento de la amplitud de la actividad oscilatoria inducida, mientras que la de acetilcolina la disminuye (Peñaloza Rojas y Zeiderweber, 1965).

5. *Novedoso y original procedimiento del BO para utilizar el espacio nervioso dedicado a la codificación neuronal.* Se distinguen dos tipos de procesamiento de infor-

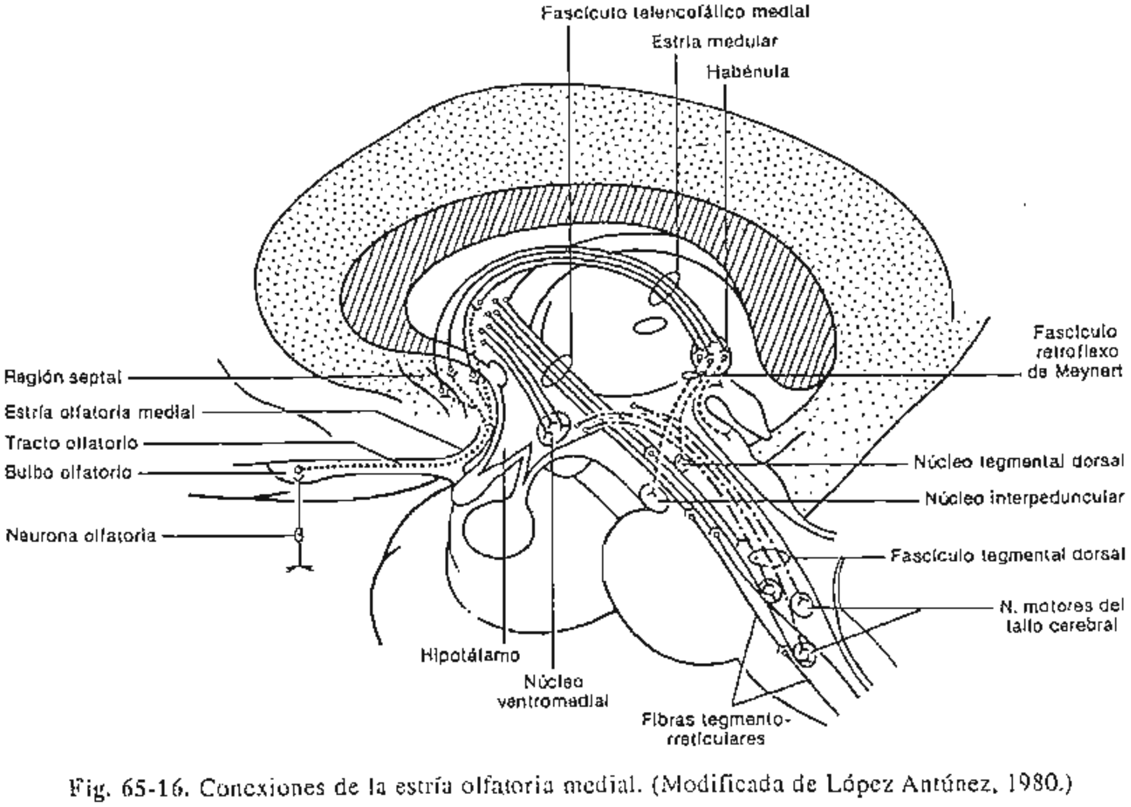


Fig. 65-16. Conexiones de la estría olfatoria medial. (Modificada de López Antúnez, 1980.)

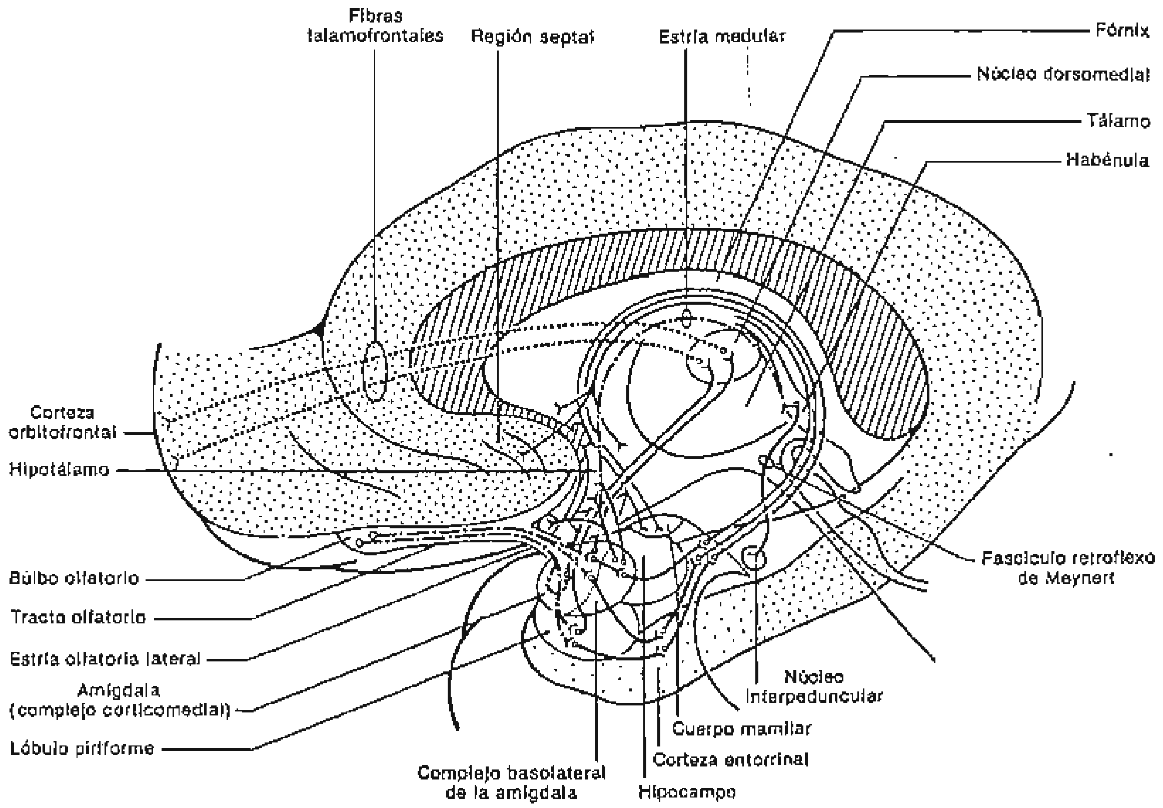


Fig. 65-17. Conexiones de la estría olfatoria lateral. (Modificada de López Antúnez, 1980.)

mación. Uno es el espacial, puesto de manifiesto por el método autorradiográfico de la 2-desoxiglucosa marcada radiactivamente. Por ejemplo, la inhalación de acetato de amilo produce gran actividad de ciertos glomérulos, mientras que el alcanfor activa glomérulos en otra distribución espacial, si bien con cierto grado de superposición. Esto significa que el espacio nervioso es usado de modo diferente del de otros sistemas sensoriales. En las vías visual y somática, las estaciones de relevo representan topográficamente la superficie sobre la que se extienden los receptores (véase cap. 62). En cambio, la superficie receptora olfatoria carece de un mapa espacial propio: los estímulos se localizan por búsqueda activa mediante movimientos de la cabeza y del cuerpo. El BO y los centros olfatorios superiores trabajan de modo originalísimo: utilizan su cuota de espacios nerviosos para representar los olores básicos, en vez de representar topográficamente el espacio exterior en forma de coordenadas espaciales como los otros sentidos.

Otro tipo de procesamiento es el temporal, por el cual las CM responden con distintos modelos temporales a diferentes olores.

El sistema olfatorio, contrariamente a lo que sucede con los otros sistemas sensoriales, no está cruzado. La información procedente de la fosa nasal derecha marcha directamente hacia el hemisferio derecho, así como la de la fosa izquierda va al izquierdo. Los dos hemisferios, en lo concerniente al olfato, se ponen en comunicación por las fibras de la comisura anterior. Si se secciona esta última, el hombre no puede nombrar los olores que se presentan a la fosa nasal derecha, porque el hemisferio izquierdo en el que se centra el habla está desconectado de la información. A pesar de esto el paciente conserva la olfacción, pues puede, por ejemplo, tomar con la mano izquierda una rosa que se corresponda con el olor percibido a través de la fosa derecha. Esto sucede porque el hemisferio derecho contiene la información olfatoria y los mecanismos de control de la mano izquierda. Si en cambio se pide al paciente que utilice la mano derecha, será incapaz de seleccionar la rosa pues el hemisferio izquierdo que contiene el control de la mano derecha (en los diestros) está desconectado de la información olfatoria. El sujeto aparece como normal con una mano y anósmico con la otra.

Conexiones con el resto del cerebro. Contrastando con lo que ocurre con otras modalidades sensoriales, la vía olfatoria no pasa por el tálamo en su camino hacia la neocorteza. El tálamo es alcanzado indirectamente por proyecciones secundarias paleocorticales hacia el núcleo talámico dorsomedial.

Los esquemas de las figuras 65-16 y 65-17 suministran un cuadro general de las conexiones del BO con el cerebro. Las CM y las células en penacho envían axones que pasan a formar el tracto olfatorio, que se divide ulteriormente en estrías olfatorias mediales y laterales. Las CM envían fibras al NOA, al tubérculo olfatorio (TO), a los núcleos septales, a núcleos del complejo amigdalino, al área piriforme, a la corteza entorrinal y al hipotálamo.

1. *Conexiones con el núcleo olfatorio anterior (NOA).* El NOA es un centro situado en la base del tracto olfatorio. Proyecta al NOA contralateral por fibras incluidas en la comisura anterior. Recibe proyecciones del BO. Proyecta también a las mismas regiones que reciben aferencias directas del bulbo y actúa como estación de relevo indirecta.

2. *Conexiones con el tubérculo olfatorio (TO).* El TO recibe proyecciones directas e indirectas (a través del NOA) desde el BO. Recibe también una importante proyección dopaminérgica proveniente de la formación reticular del tronco cerebral y de la sustancia negra. Proyecta al núcleo medial dorsal del tálamo, el cual, a su vez, lo hace a la corteza orbitofrontal, a la que se considera involucrada en la percepción olfatoria consciente. Proyecta hacia estructuras del sistema límbico y el lóbulo temporal, y son precisamente estas conexiones las que se estiman importantes para el gran poder del olfato como evocador de recuerdos de alto contenido emocional. Durante el estado

de vigilia presenta un ritmo alfa característico (García Samartino y col., 1987) semejante al observado en el BO (Affanni y García Samartino, 1984). Desempeña un papel hipnogénico en la fisiología del sueño. La información olfatoria, al llegar al TO, accede pues, por vía indirecta, a importantes centros cerebrales.

3. *Conexiones con la corteza piriforme.* Se denomina corteza olfatoria primaria (en correspondencia con las cortezas primarias de otras modalidades sensoriales) a aquellas regiones del lóbulo piriforme que reciben proyecciones directas del BO y del NOA (área prepiriforme, corteza piriforme y área entorrinal). La corteza piriforme proyecta al tálamo mediodorsal, el cual, a su turno, lo hace al lóbulo frontal. Se piensa que este circuito está implicado en la discriminación y percepción olfatorias.

4. *Conexiones con la amígdala.* El complejo amigdalino recibe fibras del BO y del NOA en su núcleo cortical. El núcleo central recibe también proyecciones olfatorias. El área olfatoria primaria envía fibras al grupo basolateral. Los núcleos amigdalinos proyectan, a su vez, al núcleo ventromedial del hipotálamo.

5. *Conexiones con el hipotálamo.* Existe una poderosa proyección hacia el hipotálamo (sistema olfatohipotalámico) que conecta el BO y regiones retrobulbares con el hipotálamo anterolateral, con el posterior y con el *septum*.

6. *Conexiones indirectas.* Resulta importante señalar un hecho que surge de las investigaciones anatómicas y fisiológicas: las vías eferentes bulbares, además de las conexiones directas que se acaban de describir, tienen otras indirectas pero no menos importantes (fig. 65-16). En este sentido se destacan las proyecciones del área entorrinal (área 28) hacia el hipocampo y la contribución del *septum* (receptor de aferencias directas desde el BO) a la formación de la estría medular. Esta última termina en el complejo habenular, el que a su vez proyecta al núcleo interpeduncular.

CONSECUENCIAS DEL FUNCIONAMIENTO DE LAS ESTRUCTURAS OLFATORIAS Y DE SU INFLUENCIA SOBRE EL RESTO DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema olfatorio como modificador de la actividad cerebral. Las funciones anosmáticas. De lo expuesto surge que los receptores olfatorios se conectan directa o indirectamente con regiones cerebrales de fundamental importancia (figs. 65-16 y 65-17). Esto determina que el papel biológico del sistema olfatorio trascienda el de ser mero detector, discriminador y elaborador de respuestas a los estímulos odoríferos para pasar a ser un importante modificador y modulador de la actividad cerebral. Al respecto, cabe señalar que no desempeña este papel solamente por medio de la excitación o la inhibición de los receptores olfatorios. En efecto, es necesario considerar que las neuronas olfatorias tienen actividad espontánea en ausencia de estímulos y que, dada la existencia ya descrita de factores de amplificación, esa actividad puede tener una fuerte repercusión sobre el BO. Las CM de este último despliegan a su vez actividad espontánea, lo que somete al cerebro a un continuo bombardeo sináptico. En los últimos años se han realizado experimentos que permiten asignar considerable importancia a la acción bulbar *per se*. Por ejemplo, al destruir la MO no se observan modificaciones del ritmo vigilia-sueño, mientras que si a esos animales sin olfato se los somete a una bulbectomía, hay cambios notables en ese ritmo. Estos experimentos sugieren que el BO desconectado del ambiente puede continuar ejerciendo acciones importantes sobre el cerebro. Estas acciones de ciertas partes del sistema olfatorio no estrictamente ligadas a la recepción olfatoria bien pueden recibir el nombre de funciones anosmáticas.

El olfato como instrumento de comunicación interorganísmica. Feromonas y alomonas. El olfato es un importantísimo factor para la comunicación entre individuos de la misma o de distinta especie. La comunicación olfatoria es el proceso por el cual un emisor (animal u hombre) genera una señal química que, transmitida por el ambiente, llega al sistema olfatorio de un animal receptor capaz de identificar, integrar y responder fisiológica o comportamentalmente a esa señal. Cuando la señal actúa sobre un animal receptor de la misma especie se habla de feromona, mientras que si actúa sobre uno de otra especie se habla de alomona. Nótese que esta forma de comunicación permite que las células de un organismo se comuniquen a distancia con las de otro que, en ocasiones, suele estar muy alejado del primero. Disposiciones como ésta constituyen vías bidireccionales y transorganísmicas de flujo de información. Este aspecto transorganísmico o extraorganísmico ha sido comparado con una "sinapsis gigante". En efecto, se hallan los tres elementos de toda sinapsis: célula emisora, "espacio intersináptico" y célula receptora. Pero, en este caso, el "espacio intersináptico" puede llegar a ser enorme, y está constituido por el agua o el aire del medio. La inmensa ventaja de las señales químicas sobre las auditivas u ópticas reside en que las químicas pueden persistir durante cierto tiempo en ausencia del emisor, y ponen así al animal receptor en contacto con "lo pasado" y con "lo por venir".

Se distinguen tres clases principales de feromonas: a) *alarmógenas:* producen respuestas rápidas de excitación general con comportamiento de escape o de defensa; b) *preparatorias:* originan respuestas lentas que involucran cambios en los estados fisiológicos, en el desarrollo o en el comportamiento, y c) *liberadoras:* generan respuestas comportamentales más inmediatas.

La exposición prolongada a feromonas puede producir habituación, o sea, falta de respuesta por un tiempo más o menos prolongado. Las tres clases principales, por distintos mecanismos, pueden producir, entre otros, cambios neuroendocrinos y del comportamiento.

Respuestas neuroendocrinas a la estimulación olfatoria y a las lesiones del sistema olfatorio. La estimulación olfatoria influye sobre la secreción de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). La prolactina plasmática aumenta en ratas machos expuestas al olor de las hembras. Por otra parte, la prolactina aumenta indirectamente la producción de sustancias odorantes pues potencia la acción de la testosterona sobre las glándulas sebáceas. También el olor de los machos influye neuroendocrinamente sobre las hembras. Así, la maduración sexual de las ratonas se acelera por la acción odorífera masculina. Lo mismo sucede con el ciclo estral de esos animales bajo la influencia de sustancias de la orina masculina. Las trazas odorantes influyen también sobre la secreción de hormona de crecimiento (GH) y adrenocorticotrofina (ACTH). Tanto en hámsters como en ratones las sustancias odoríferas activan el eje hipotalamohipofisogonadal de individuos de la misma especie (Macrides y col., 1977).

La extirpación unilateral o bilateral de los bulbos olfatorios de ratones machos altera el crecimiento del pelo en animales previamente rasurados. La velocidad de avance de las ondas pilosas es más lenta en ratones con bulbectomía bilateral, intermedia en aquellos con bulbectomía unilateral y más rápida en los animales de control (Pazo y Houssay, 1970). Las lesiones de la corteza olfatoria, especialmente del TO, también disminuyen la velocidad de avance de las ondas pilosas en ratones normales y castrados (Houssay y col., 1965).

El olfato y el comportamiento social. Obviamente, los efectos neuroendocrinos descritos tienen repercusión sobre el comportamiento reproductivo. Además, hay relaciones entre la olfacción, las actividades reproductivas y el comportamiento agonístico de ciertas especies de mamíferos. Por una parte, son bien conocidos los efectos comportamentales de las lesiones y estimulaciones de la amígdala y, por otra, se sabe que el BO se conecta con ella. Por este camino pueden explicarse algunas influencias olfatorias sobre el comportamiento. Las ratas normalmente no matan lauchas. Sin embargo, pueden ser inducidas a hacerlo si se les extirpan ambos bulbos olfatorios. Lo mismo sucede con la interrupción bilateral de los tractos olfatorios o con la sección de la comisura anterior. Este efecto parece deberse a la eliminación de una acción inhibidora que los BO ejercen sobre el núcleo central amigdalino. La tendencia muricida de las ratas se acompaña de variaciones en el nivel de catecolaminas amigdalinas y también puede ser provocada por la administración de inhibidores de su síntesis. La olfacción parece influir, asimismo, sobre el desarrollo completo del repertorio agresivo. Así, por ejemplo, en ratas agresivas por aislamiento hay desarrollo de despliegue agresivo, pero éste no se concreta en ataque directo cuando el encuentro tiene lugar en jaulas impregnadas con perfumes.

Las señales olfatorias guardan relación con actitudes y comportamientos de tipo afectivo. Es necesario recalcar que los recuerdos olfatorios son extraordinariamente resistentes a la extinción y son poderosísimos en su capacidad para atraer la atención.

SENTIDOS NASALES NO OLFATORIOS

Visión de conjunto. El estudio de las estructuras nasales de los mamíferos revela la presencia de receptores olfatorios, del órgano vomeronasal, del órgano de Rodolfo-Masera y de las finísimas terminaciones del nervio trigémino y del nervio terminal. No todas esas estructuras tienen el mismo grado de desarrollo ni están presentes en todas las especies. Por ejemplo, no en todas se halló el órgano de Rodolfo-Masera, mientras que en algunos cetáceos está ausente el aparato olfatorio. Empero, puede afirmarse que, en general, el neuroepitelio olfatorio, el órgano vomeronasal y la inervación trigeminal y terminal están presentes en un número muy grande de especies. Esas estructuras llevan, según la modalidad específica de cada una, información de naturaleza química, térmica, dolorosa y táctil a regiones cerebrales de gran importancia funcional, cuyo funcionamiento modifican. Todas esas estructuras nasales, incluidas las olfatorias, pueden ser catalogadas como servidoras de diversos sistemas sensoriales que con toda propiedad pueden ser denominados sentidos nasales.

Importancia de la respiración nasal y del olfateo. Las fosas nasales están constantemente recorridas por el flujo y reflujo de la corriente aérea respiratoria y de la provocada por el olfateo. Los sentidos nasales pueden activarse por esa corriente. Se da así la interesante circunstancia de que las neuronas de los centros respiratorios, en última instancia y por medio de lazos indirectos como son los de la corriente aérea, logran influir sobre vastas e importantes regiones cerebrales. Precisamente, en los últimos años se acumularon fuertes pruebas de que cualquier interferencia en la respiración nasal acarrea, en el hombre, consecuencias nocivas para su actividad vigil, su sueño y su comportamiento (Lavie, 1983).

Organo vomeronasal (OVN) de Jacobson. Es un órgano tubular (fig. 65-18) abierto en su extremidad anterior y cerrado en fondo de saco en la posterior. Está revestido interiormente por un neuroepitelio semejante al olfatorio,

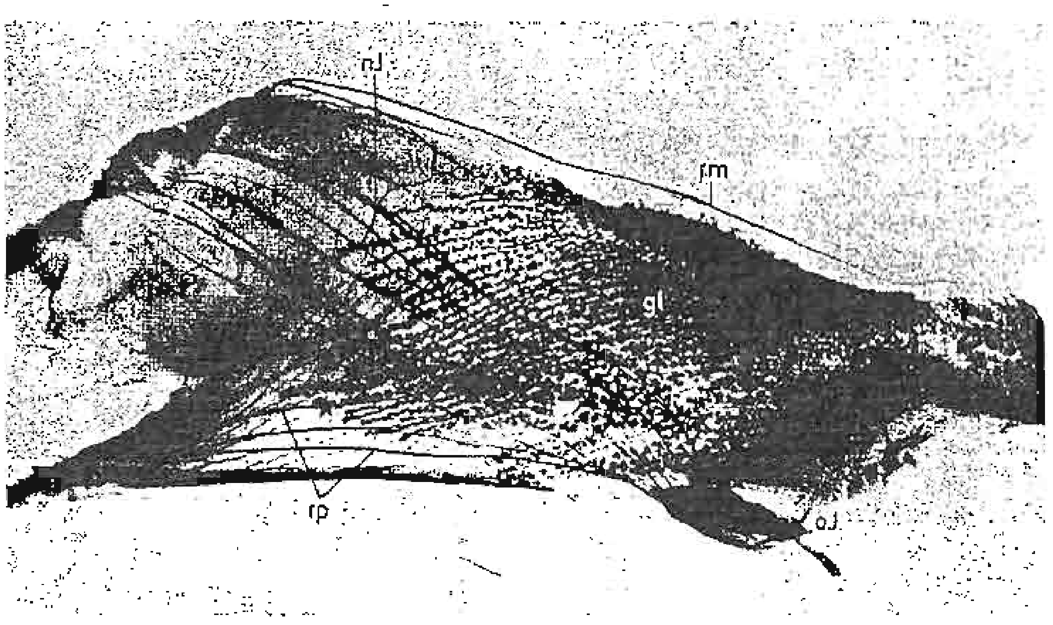


Fig. 65-18. Mucosa del lado derecho del tabique nasal de un cerdo recién nacido (coloración con tetróxido de osmio). Las glándulas nasales anteriores situadas en la región se revelan por el colorante y salen por conductos al vestíbulo y a la parte superior y frontal de la región respiratoria. *nJ*, nervios del órgano de Jacobson; *gl*, glándulas nasales anteriores; *rp*, ramificaciones nasales posteriores y nervio nasopalatino; *rm*, ramificaciones nasales mediales pertenecientes al nervio etmoidal anterior; *oJ*, órgano de Jacobson. 3×. (Tomada de Bojsen-Moller, 1967.)

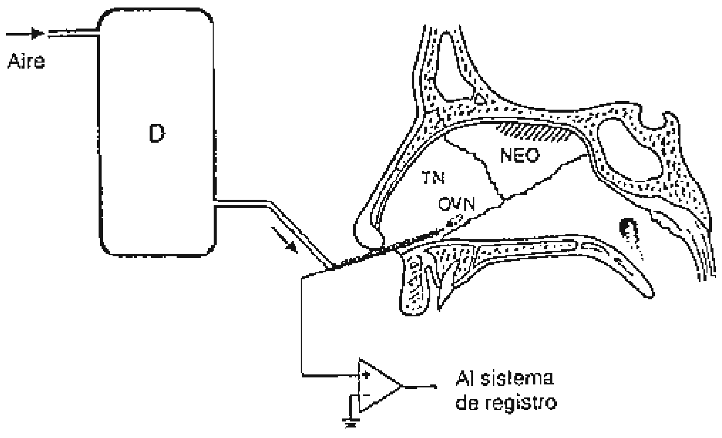


Fig. 65-19. Esquema que muestra la ubicación del neuroepitelio olfatorio (*NEO*), del tabique nasal (*TN*) y del órgano vomeronasal (*OVN*), y un dispositivo experimental para estimular y registrar la actividad bioeléctrica del OVN. El dispositivo (*D*) contiene odorantes y vomeroferinas disueltos en solvente. Pulsos de aire que contienen diluciones conocidas de esas sustancias se hacen fluir a través del sistema.

pero sus neuronas carecen en general de cilios y sólo tienen microvellosidades. Se han comunicado algunas excepciones a este hecho: presencia de cilios en algunos animales, cilios en unos pocos receptores o en el OVN del perro (Halpern, 1987). Sus axones, constitutivos del nervio vomeronasal, proyectan hacia el núcleo olfatorio accesorio, del que parten proyecciones hacia la corteza olfatoria, la amígdala y el hipotálamo. El núcleo olfatorio accesorio es sexualmente dimórfico (Guillamon y Segovia, 1993). Las proyecciones vomeronasales se mantienen separadas de las olfatorias a lo largo de todo su trayecto, de modo tal que constituyen un sistema independiente.

Hay pruebas de que el órgano vomeronasal está especialmente involucrado en la detección de feromonas. Sus conexiones centrales separadas del olfato parecen estar al servicio del comportamiento sexual y sus correlatos neuroendocrinos (Powers y col., 1979; Meredith y col., 1980; Halpern, 1987). Así, por ejemplo, la sección del nervio vomeronasal provoca un grave deterioro del comportamiento sexual del hámster macho (Powers y Winans, 1975). La extirpación del OVN impide la lordosis del hámster hembra (Mackay-Sim y Rose, 1986).

El OVN humano. Hasta hace poco tiempo se afirmaba que el OVN del hombre no existía o que era un órgano vestigial sin ninguna importancia fisiológica. Sin embargo, observaciones posteriores obligaron a cambiar este erróneo concepto (Moran y col., 1995):

1. *Se demostró su existencia en la mayoría de los varones y mujeres adultos* (Moran y col., 1985 y 1991).
2. *Tiene una anatomía microscópica perfectamente definida.* El epitelio que lo tapiza posee una ultraestructura marcadamente diferente del neuroepitelio olfatorio (Stensaas y col., 1991; Moran y col., 1992a y b). No se trata pues de un vestigio.
3. No se ha demostrado fehacientemente la existencia de un nervio vomeronasal humano ni de un núcleo olfatorio accesorio (Moran y col., 1995). Este último fue descrito en el feto humano durante el primer trimestre (Humprey, 1940).
4. *Responde fisiológicamente a estímulos químicos específicos.* Las respuestas son sexualmente dimórficas.

A través de un catéter introducido en la fosita vomeronasal se hicieron llegar hasta el OVN humano sustancias capaces de estimular la MO (esencia de clavo y cineol) y vomeroferinas (fig. 65-19). Las vomeroferinas son esteroides estimulantes vomeronasales (Monti-Bloch y col., 1994). En estas condiciones se obtuvieron los siguientes resultados:

a) *Respuestas del OVN (electrovomerograma):* la aplicación de la vomeroferina pregna-4,20-dieno-3,6-diona (PDD) en concentraciones de 10^{-10} a 10^{-8} mol/l produce cambios dosis-dependientes en el electrovomerograma. La misma sustancia aplicada a la mucosa olfatoria no produce cambios significativos en el electroolfatograma. Los estimulantes olfatorios (esencia de clavo y cineol) no provocan esos cambios.

b) *Respuestas endocrinas, autonómicas y electroencefalográficas* (Berliner y col., 1996): la misma vomeroferina produce en los varones cambios en la pulsatilidad de las gonadotrofinas. En esos sujetos la PDD reduce la pulsatilidad de la LH, con disminución de los niveles plasmáticos de LH y de FSH. *Las mujeres no responden.* Estos datos demuestran la existencia una vía funcional vomeronasal-hipofisaria en seres humanos adultos.

Por otra parte, además de los cambios endocrinos, hay efectos autonómicos:

1. Descenso de la frecuencia respiratoria.
2. Aumento de la frecuencia cardíaca.
3. Cambios en la actividad electrodérmica.

Adicionalmente se observan cambios en el EEG (en la relación ritmo α/ritmo β).

Trigémino. Este nervio (fig. 65-18) se distribuye por toda la mucosa respiratoria nasal y bucofaríngea e incluye en su territorio de distribución la mucosa olfatoria y la del OVN. Sus terminaciones pueden ser excitadas por los odorantes así como por estímulos táctiles, dolorosos y térmicos. Es menos sensible a los odorantes que el sistema olfatorio, pero casi todos ellos en suficiente concentración pueden estimularlo. Es precisamente esa propiedad la que a menudo da origen a confusiones en cuanto a la naturaleza sensorial de la percepción experimentada. Muchas de las percepciones que el hombre atribuye al olfato se deben, en realidad, al sentido trigeminal, pues interviene de manera total, parcial, directa o indirecta en las percepciones que identificamos como olfato y gusto.

Interactúa con el sistema olfatorio de los siguientes modos (Doty, 1995):

1. Por modificación del flujo aéreo nasal.
2. Por su influencia sobre el BO u otras partes del sistema olfatorio a través de las influencias centrífugas. Por ejemplo, su bloqueo reversible con lidocaína provoca un notable aumento de la actividad oscilatoria inducida del BO (Stone y col., 1968).
3. Por alteración de reflejos axónicos locales y liberación de neurohormonas o neurotransmisores.
4. Por ser un nuevo ingreso quimiosensorial agregado al olfatorio.

Nervio terminal (Schwanzel-Fukuda y Pfaff, 1995). Nace de neuronas bipolares esparcidas a lo largo de la cara medial de los bulbos olfatorios y de los nervios olfatorios para distribuir sus finísimas fibras en el epitelio nasal, incluido el olfatorio.

Interviene en la elaboración de respuestas sensoriales y comportamentales a las feromonas sexuales. En peces, las ramas centrales de las neuronas bipolares terminan bilateralmente en el núcleo supracomisural y, de modo sorprendente, envían proyecciones colaterales a la capa plexiforme interna de la retina; establecen, así, una hasta ahora enigmática relación entre la cavidad nasal y el ojo. La sección nerviosa deteriora la respuesta de los machos a las feromonas de las hembras, mientras que la estimulación eléctrica provoca comportamiento de cortejo. La estimulación eléctrica de los colaterales retinópetas provoca liberación de esperma (Demski y Northcutt, 1983).

Es el único nervio craneal que proyecta desde las estructuras nasales directamente al área septal y al área preóptica. Al originarse en el epitelio del OVN, está en condiciones de recibir información del ambiente, integrarla en sus ganglios y enviarla directamente a las mencionadas áreas cerebrales.

El grado de desarrollo del nervio terminal varía según las distintas especies. Se lo encuentra en todas las especies de vertebrados estudiadas, incluida la humana. Se lo puede distinguir de los nervios olfatorios y vomeronasales por ser inmunorreactivo a la LHRH. Lo mismo sucede con sus ganglios. Las células que sintetizan y liberan LHRH, hormona ésta de gran importancia en la regulación de la reproducción, comparten un origen común en la fosita olfatoria embrionaria. En el curso del desarrollo dichas células migran hacia el cerebro a lo largo de sus ramas. La inmunorreactividad mencionada persiste durante toda la vida adulta.

Organo de Rodolfo-Masera u órgano septal. Descrito por Rodolfo-Masera en 1943, posee un neuroepitelio similar al olfatorio. Este autor lo investigó en el cobayo, la rata, el ratón, el conejo y los marsupiales. Tiene neuronas bipolares cuyos axones terminan en el BO. No se conoce con certeza su papel funcional. Su descubridor, basándose en la ubicación dentro de la fosa centroturbinal, emitió una hipótesis muy seductora. Durante la respiración tranquila el aire con sustancias olorosas no alcanzaría el techo de la cavidad nasal donde se encuentra el epitelio olfatorio. Pasaría, sí, por el llamado *conducto odorífero*, donde se encuentra el órgano septal. La presencia de éste en la vía respiratoria alertaría al animal sobre la presencia de sustancias odoríferas durante la respiración tranquila. Una vez advertida esa presencia, el olfateo activo completaría la percepción. La función del órgano septal sería la de "órgano de vanguardia", una suerte de centinela adelantado de la percepción olfatoria.

BIBLIOGRAFIA

Adrian, E. D.: The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 2:377-388, 1950.

Affanni, J. M.; Morita, E. y García Samartino, L.: Efecto de la sección de los pedúnculos olfatorios y de la comisura anterior sobre la actividad del bulbo olfatorio del marsupial *Didelphis azarae*. Rev. Soc. Arg. Biol. 44:183-188, 1968.

Affanni, J. M.; García Samartino, L.; Scaravilli, A. M. y Panizza, J. S.: Cambios en la actividad sinusoidal inducida de los bulbos olfatorios después de la sección de los pedúnculos olfatorios en *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasypodidae). Physis 32: 101-105, 1973.

Affanni, J. M.; Gori, A. M.; Scaravilli, A. M. y García Samartino, L.: Aumento bilateral de la duración de respuestas olfatorias por sección de un pedúnculo olfatorio en *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasypodidae). Physis 33:151-155, 1974.

Affanni, J. M. and García Samartino, L.: Comparative study of electrophysiological phenomena in the olfactory bulb of some South American marsupials and edentates. In Bolls, L.; Keynes, R. D. and Maddrel, S. P. (eds.): Comparative Physiology of Sensory Systems. Cambridge University Press, Cambridge, 1984, pp. 315-332.

Affanni, J. M.; Casanave, E.; García Samartino, L. and Ferrari, R.: Neocortical and olfactory bulb activity, in armadillos submitted to covering with soil. Arch. Internat. Physiol. Biochem. 94: 271-279, 1986.

Affanni, J. M.; García Samartino, L.; Casanave, E. B. and Dezi, R.: Absence of apnea in armadillos covered by soil. Resp. Physiol. 67:239-240, 1987.

Baker, H.: Transport Phenomena within the Olfactory System. In Doty, R. (ed.): Handbook of Olfaction and Gustation. Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 173-190.

Baker, H.: Neurotransmitter-plasticity in the juxtaglomerular cells of the olfactory bulb. In Margolis, F. and Getchell, T. (eds.): Molecular Neurobiology of the Olfactory System: Molecular, Membranous and Cytological Studies. Plenum Press, 1998, pp. 185-216.

Berliner, D.; Monti-Bloch, L.; Jennings-White, C. and Díaz-Sánchez, V.: The functionality of the human vomeronasal organ (VNO): evidence for steroid receptors. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 58:259-265, 1996.

Bojsen-Moller, F.: Topography and development of anterior nasal gland in pigs. J. Anat. 101:321-331, 1967.

Bradbury, M.: Lymphatics and the central nervous system. TINS April:100-101, 1981.

Carr, V. and Farbman, A. I.: Ablation of the olfactory bulb up-regulates the rate of neurogenesis and induces precocious cell death in the olfactory epithelium. Exp. Neurol. 115:55-59, 1992.

Cervino, C. O.: Estudio cuantitativo de dos nuevos ritmos bioeléctricos de los bulbos olfatorios registrados en el armadillo sudamericano *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasypodidae). Tesis Doctoral. Universidad de Buenos Aires, 1997.

Dahl, A. R. and Hadley, W. M.: Nasal cavity enzymes involved in xenobiotic metabolism: Effects of the toxicity of inhalants. CRC Res. Toxicol. 21:345-372, 1991.

Demski, L. S. and Northcutt, R. G.: The terminal nerve: a new chemosensory system in vertebrates. Science 220:435-437, 1983.

Doty, R. L.: Handbook of Olfaction and Gustation. Marcel Dekker, New York, 1995.

Doty, R. L.: Intranasal trigeminal chemoreception: anatomy, physiology and psychophysics. In Doty, R. L. (ed.): Handbook of Olfaction and Gustation. Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 821-833.

Doty, R. L.; Perl, D. P.; Steele, J. C.; Chen, K. M.; Pierce, J. D.; Reyes, P. and Kurland, L. T.: Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. Geriatrics 46 (Suppl. 1):47-51, 1991.

Farbman, A.: Cell Biology of Olfaction. Cambridge University Press, 1992.

Ferrari, C. C.; Aldana Marcos, H. J.; Carmanchahi, P. D. and Affanni, J. M.: The olfactory mucosa of the South American armadillo *Chaetophractus villosus*. Anatomical Record 252:325-339, 1998.

García Samartino, L.; Affanni, J. M.; Casanave, E. B.; Ferrari, R. and Iodice, O.: On the presence of a peculiar alpha rhythm in the olfactory tubercle of waking armadillos. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 66:185-190, 1987.

Gault, F. and Leaton, R. N.: Electrical activity of the olfactory system. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 15:299-304, 1963.

Getchel, T. V.: Functional properties of vertebrate olfactory receptor neurons. Physiol. Rev. 66:772-818, 1986.

Giachetti, I.; Mac Leod, P. et Le Magnen, J.: Contrôle centrifuge des afferences olfactives en fonction des états de faim et de satiété chez le rat. C. R. Soc. Biol. 164:841-846, 1970.

Guillaumon, A. and Segovia, S.: Sexual dimorphism in the accesory olfactory system. In Haug, M. et al. (ed.): The Development of Sex Differences and Similarities in Behavior. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 1993, pp. 363-376.

Halpern, M.: The organization and function of the vomeronasal system. Annu. Rev. Neurosci. 10:325-362, 1987.

Holcomb, J.; Mumm, J. and Calof, A.: Apoptosis in the neuronal lineage of the mouse olfactory epithelium: regulation in vivo and in vitro. Developmental Biology 172:307-323, 1995.

Holley, A. and Doving, K. B.: Receptor sensitivity, acceptor distri-

66

Fisiología de la visión

Jorge Goldstein y Jorge Pecci Saavedra

www.el12cirujano.blogspot.com

Nuestro conocimiento del mundo se construye mediante la visión, el sonido, el tacto, el dolor, el olor, el gusto y la sensación de los movimientos corporales. A partir de la actividad neuronal iniciada por los estímulos sensoriales surge la percepción. La percepción del estímulo nace en las células receptoras que son sensibles a un determinado tipo de estímulo (véase cap. 62). En la visión el cerebro efectúa un "barrido" del campo visual, pero analiza por separado la forma de los objetos, los movimientos y los colores, y reconstruye estas características en conjunto; como resultado de ello emerge una imagen que está supeditada a las propias "reglas" del cerebro. Se comprobó que a pesar de que los receptores difieren según la clase de sensación, hay tres pasos que son comunes a todos los sentidos: 1°) un estímulo físico; 2°) una serie de eventos por los cuales el estímulo es traducido en mensajes bajo la forma de impulsos nerviosos, y 3°) una respuesta al mensaje, a menudo como una percepción o una representación interna de las sensaciones. Así, "recibimos" ondas electromagnéticas de diferentes frecuencias, pero "percibimos" colores: rojo, verde, anaranjado, etc. Los colores, sonidos, olores y gustos son construcciones mentales creadas en el cerebro por procesos sensoriales. No existen como tales fuera del cerebro. Nuestras percepciones no son registros directos del mundo que nos rodea; son construidas internamente de acuerdo con reglas innatas y un preconocimiento impuesto por la capacidad del sistema nervioso.

CONSTRUCCION DE LA IMAGEN VISUAL

La mayoría de nuestras impresiones del mundo y de nuestra memoria se basan en la visión. Podemos preguntarnos cómo vemos una forma, el movimiento de objetos en el espacio, cómo percibimos el color, cómo construye el cerebro un mundo de percepción a partir de la información sensorial, y cómo este mundo es llevado a la conciencia. La percepción visual solía ser comparada con el modo como opera una cámara. Al igual que la lente de una cámara, las lentes de los ojos enfocan una imagen invertida sobre la retina. Sin embargo, esta analogía no es del todo válida pues en la visión se crea una percepción tridimensional del mundo que es diferente de la imagen bidimensional que se proyecta en la retina. La habilidad para percibir un objeto y su color como algo constante es lo destacado del sistema visual; no registra imágenes pasivamente, sino que transforma los estímulos lumínicos transitorios sobre la retina en construcciones mentales de un mundo tridimensional. Por ejemplo, si vemos una remera blanca en un cuarto poco iluminado y si luego la observamos en un lugar soleado, la remera seguirá siendo blanca en ambas circunstancias. El cerebro presume sobre aquello que verá en el mundo a partir de la experiencia y también a partir de la construcción de un circuito neuronal para la visión. Así, un simple dibujo de dos dimensiones aparenta ser un cubo tridimensional porque ya hemos tenido una experiencia previa con cajas verdaderas.

El sistema visual organiza estas tareas perceptivas siguiendo leyes innatas que gobiernan el patrón, la forma, el color, la distancia y el movimiento de los objetos en el campo visual.

Los axones de las células ganglionares de la retina forman el nervio óptico (fig. 66-1, *A* y *B*), que se proyecta ordenadamente al núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo (fig. 66-2). A su vez, el NGL presenta proyecciones ipsilaterales a la corteza visual primaria (V1), en el área 17 de Brodmann, también denominada corteza estriada (fig. 66-3). Como resultado de esta proyección ordenada, la corteza estriada contiene un mapa completo de la retina.

Detrás de la corteza estriada yacen las áreas extraestriadas; se trata de áreas visuales de mayor orden que contienen representaciones de la retina. Hay alrededor de 32 planos de representación de la retina en las áreas extraestriadas. Estas 32 áreas están relacionadas con la visión y ocupan más de la mitad de la superficie total de la corteza. El área V5 (área temporal media), por ejemplo, está relacionada primariamente con el movimiento en el campo visual, mientras que el área V4 está más relacionada con el color y con la orientación de los bordes (fig. 66-4).

La segregación de la información visual comienza en la retina misma. Existen dos clases de células ganglionares: las magnocelulares o de tipo M, que son grandes, y las parvocelulares o de tipo P, que son más pequeñas. Cada una de estas células lleva información levemente diferenciada y la transporta a diferentes capas del NGL en el tálamo. Luego la información es transmitida a diferentes regiones de la corteza. Los axones de las células M se proyectan a las capas magnocelulares del NGL, mientras que los de las células P se proyectan a las capas parvocelulares del mismo núcleo. Estas dos capas del NGL van a originar tres vías principales que se dirigen a la corteza visual primaria o V1, y desde allí hacia V2 y luego hacia otras cortezas extraestriadas; dos vías se originan en las capas parvocelulares y la otra en la capa magnocelular del NGL.

La región V1 presenta zonas con aspecto de "ampollas" que forman un patrón de puntos repetitivos separados por regiones pálidas, llamadas "interampollas", mientras que

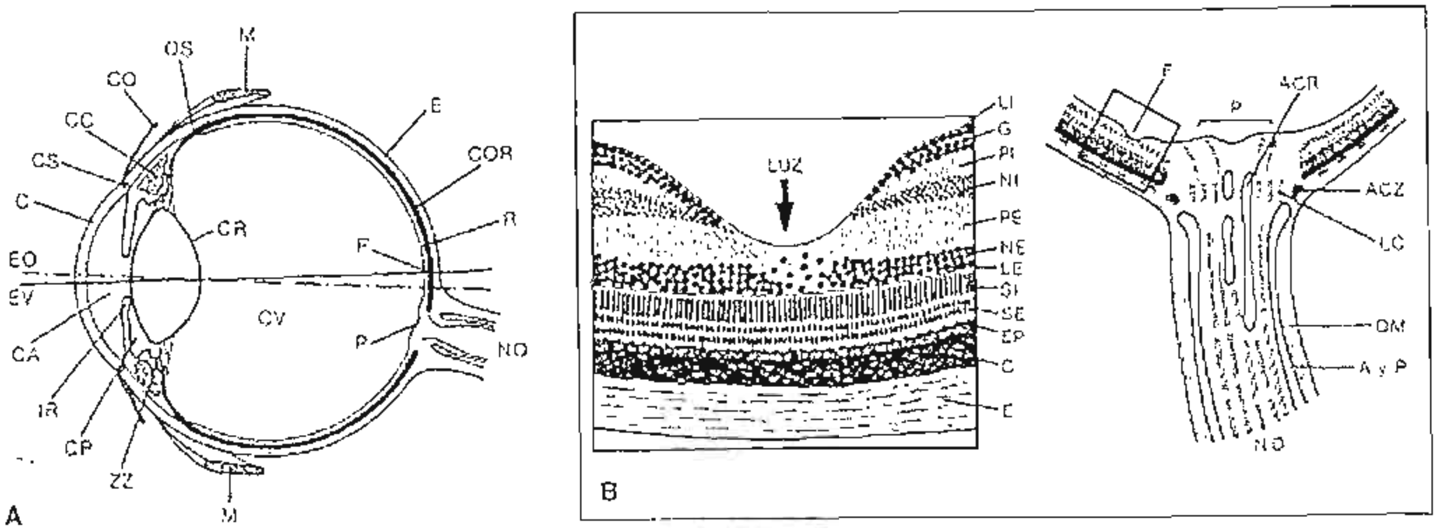


Fig. 66-1. *A*. Esquema del globo ocular. *E*, esclerótica; *COR*, coroides; *R*, retina; *NO*, nervio óptico; *M*, músculos oculares externos; *ZZ*, zónula de Zinn; *CP*, cámara posterior; *IR*, iris; *CA*, cámara anterior; *EV*, eje visual; *EO*, eje óptico; *C*, córnea; *CS*, conducto de Schlemm; *CC*, cuerpo ciliar; *CO*, conjuntiva; *OS*, *ora serrata*; *F*, fóvea; *P*, papila; *CV*, cuerpo vítreo; *CR*, cristalino. *B*. Esquema de la estructura de la fóvea (*F*) y de la papila (*P*) o zona de emergencia del nervio óptico (*NO*) vista con el microscopio electrónico. Las capas sensibles de la retina no están presentes en la papila. *ACR*, arteria central de la retina; *ACZ*, arteria del círculo de Zinn; *LC*, lámina cribosa; *DM*, duramadre; *A y P*, aracnoides y piamadre. En el *recuadro* se esquematiza la estructura de la fóvea. *LI*, limitante interna; *G*, ganglionar; *PI*, plexiforme interna; *NI*, granulosa o nuclear interna; *PE*, plexiforme externa; *NE*, granulosa o nuclear externa; *LE*, limitante externa; *SI*, segmentos internos; *SE*, segmentos externos de las células fotorreceptoras; *EP*, epitelio pigmentario; *C*, coroides; *E*, esclerótica. La *flecha* indica la dirección de la estimulación de la luz. Mientras que en el resto de la retina la luz atraviesa todas las capas de ésta antes de llegar a los fotorreceptores, en la fóvea, y especialmente en su centro, atraviesa sólo algunas fibras y núcleos de la nuclear externa y la capa de segmentos internos. (Extraída de Pecci Saavedra, Vilar y Pellegrino de Iraldi: Histología Médica. López Libreros Editores, 1984.)

en V2 existen dos franjas, una gruesa y la otra delgada, separadas por regiones pálidas.

La primera vía se origina en las capas parvocelulares del NGL y hace sinapsis con las ampollas de las capas superficiales de V1 (vía parvocelular-ampollar). Esta vía está relacionada con la percepción del color. De la capa V1 se proyecta a la V2, luego a la V4 (donde hay neuronas que responden al color), y termina en la corteza temporal inferior (área relacionada con el color y la forma) (fig. 66-4). La segunda vía se inicia en la capa parvocelular del NGL y termina en las capas profundas de la capa V1 (vía parvocelular-interampollar), donde recibe una contribución pequeña de la vía magnocelular. Como esta vía también está relacionada con el color, finalmente se proyecta a la corteza temporal inferior. Este sistema es sensible al contorno y a la orientación de las imágenes, elementos importantes para la percepción de la forma (fig. 66-4). La tercera vía se extiende desde la capa magnocelular del NGL hasta las regiones interampollares de V1 y de allí prosigue hacia las franjas gruesas de V2 (vía magnocelular-franjas gruesas) y luego se dirige hacia el área temporal media (MT o V5), relacionada con la profundidad y el movimiento. Desde ésta se proyecta a otras áreas de la corteza parietal relacionadas con la visión del espacio. Esta vía está asociada con la ubicación de los objetos en el espacio (fig. 66-4).

Estudios previos han demostrado que la información sobre el movimiento puede ser procesada en buena parte de modo separado de la información acerca del color, presumiblemente por el sistema magnocelular y en forma independiente del sistema parvocelular. La perspectiva, la relación de los tamaños de los objetos, la percepción de la profundidad, las relaciones fondo-figura y las ilusiones visuales parecen ser mediadas mayoritariamente por el sistema magnocelular. Por otra parte, el sistema de color está menos relacionado con el movimiento.

Las imágenes visuales están constituidas de manera tal que las aferencias de las vías paralelas que procesan diferentes propiedades (movimiento, solidez, forma y color) expresan una combinación específica en el campo visual en un momento determinado. Diferentes grupos celulares deben ser puestos transitoriamente en asociación. El cerebro asocia momentáneamente la información procesando regiones corticales distintas en forma independiente.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

B	Azul
NGL	Núcleo geniculado lateral
G	Verde
M	Magnocelular
MT	Area temporal media
P	Parvocelular
R	Rojo
V1	Corteza visual primaria

PROCESAMIENTO VISUAL EN LA RETINA

La percepción visual comienza en la retina; la luz entra en la córnea, se proyecta a la zona posterior del ojo y se convierte en una señal eléctrica en la retina, órgano sensorial especializado (fig. 66-1, *A*). Estas señales eléctricas son enviadas a través del nervio óptico a determinadas áreas del cerebro para su posterior procesamiento, necesario para la percepción (fig. 66-1, *B*).

El ojo está diseñado para focalizar la imagen visual en la retina con mínima distorsión óptica. La luz es enfocada por la córnea y el cristalino y luego atraviesa el humor vítreo (que le da volumen a la cavidad ocular) antes de ser absorbida por las células fotorreceptoras (fig. 66-1). La retina yace frente al epitelio pigmentario que se alinea en la porción posterior del ojo. Las células del epitelio pigmentario contienen melanina, pigmento de color negro que absorbe la luz no capturada por la retina. Los fotorreceptores establecen contacto directo con el epitelio pigmentario, mientras que las otras células de la retina están más próximas al cristalino. En virtud de esta disposición, la luz debe atravesar las restantes capas de la retina para alcanzar a los fotorreceptores. Para que la luz llegue a la retina sin ser absorbida (lo que podría distorsionar la imagen visual), la capa neuronal más próxima de la retina no está mielinizada y, por lo tanto, es transparente. A nivel de la fóvea, los cuerpos neuronales de la capa más próxima de la retina se hallan desplazados a un lado, lo cual permite que los fotorreceptores reciban la imagen visual de la manera menos distorsionada posible. Las fibras del nervio óptico abandonan la retina a nivel de la papila; esta región no tiene fotorreceptores y por lo tanto crea un punto ciego en el campo visual (fig. 66-1, *B*).

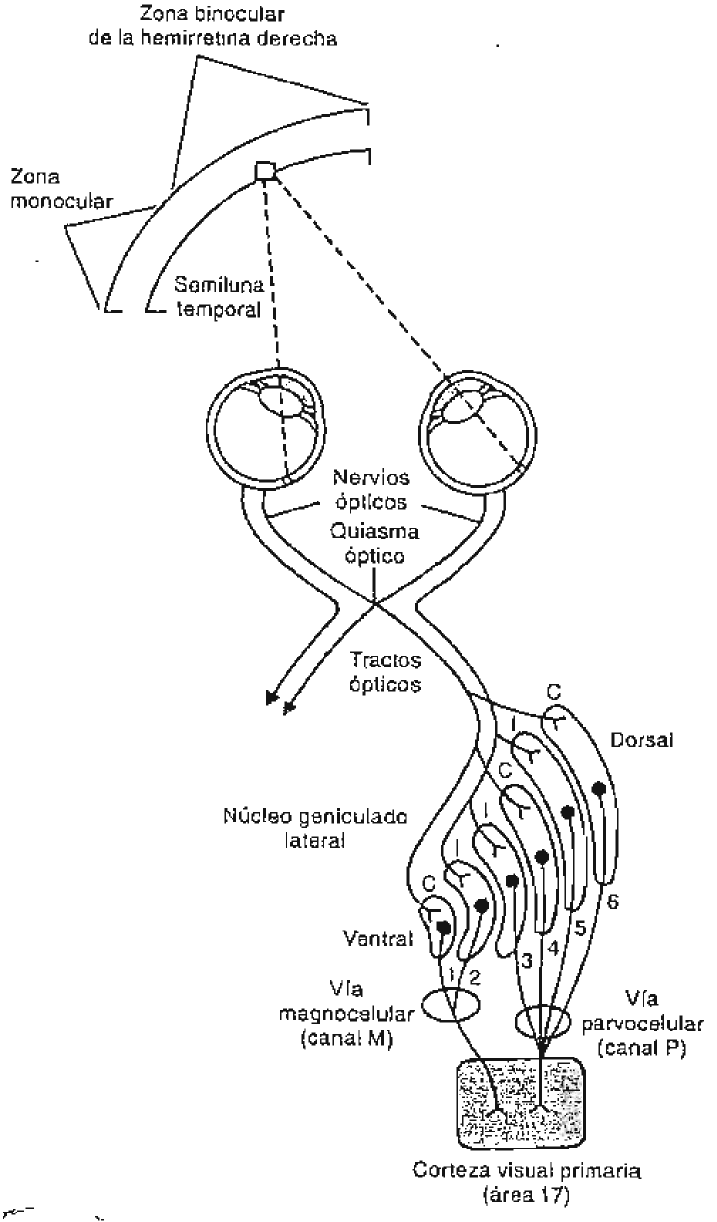

Zona binocular de la hemirretina derecha
Zona monocular
Semiluna temporal
Nervios ópticos
Quiasma óptico
Tractos ópticos
C
Dorsal
I
C
Núcleo geniculado lateral
I
I
C
6
5
4
3
1
2
Ventral
Vía magnocelular (canal M)
Vía parvocelular (canal P)
Corteza visual primaria (área 17)

Fig. 66-2. El núcleo geniculado lateral es el sitio más importante para el procesamiento de la visión en la zona subcortical; las aferencias de la hemirretina derecha de cada ojo se proyectan al NGL derecho y llevan una representación completa del hemicampo visual izquierdo (ocurre lo mismo contralateralmente). Existen seis capas en el núcleo geniculado lateral: las capas *1* y *2* son las magnocelulares y las capas *3* a *6* son las parvocelulares. *C*, aferencia contralateral; *I*, aferencia ipsilateral (del mismo lado). Las neuronas de todas las capas se proyectan a la corteza visual primaria. Cada capa contiene una representación neuronal completa del hemicampo visual. (Adaptada de Kandel, Schwartz y Jessell, 1991, p. 430.)

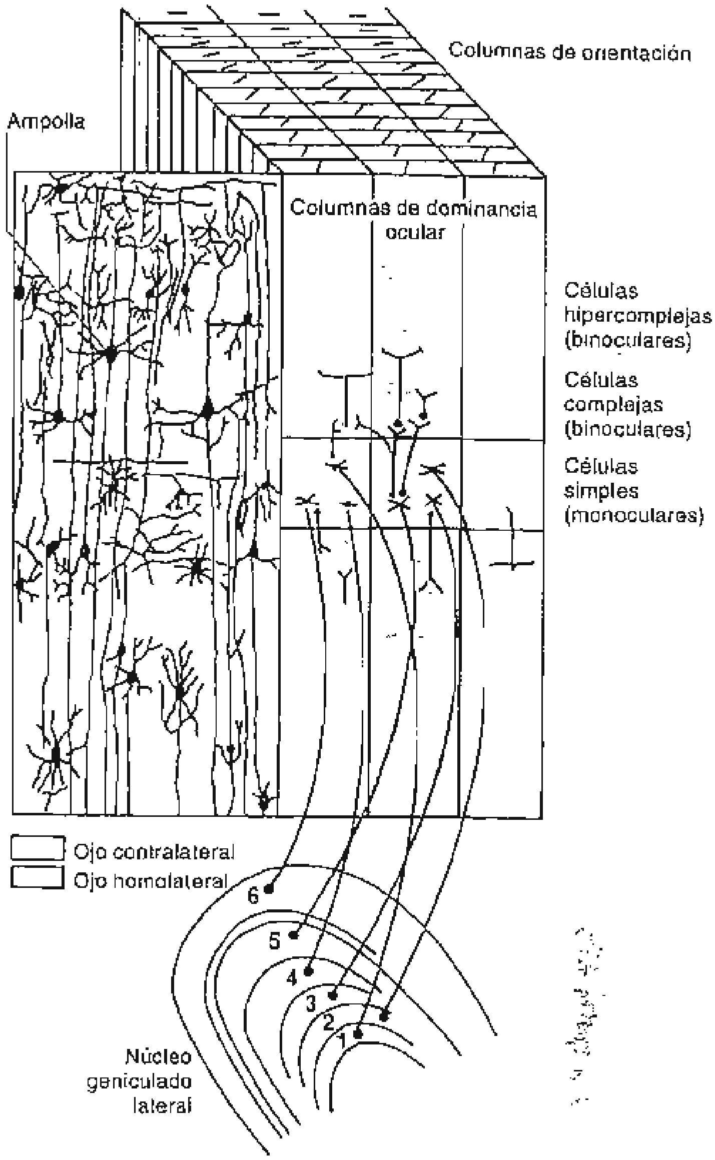

Columnas de orientación
Ampolla
Columnas de dominancia ocular
Células hipercomplejas (binoculares)
Células complejas (binoculares)
Células simples (monoculares)
Ojo contralateral
Ojo homolateral
6
5
4
3
2
1
Núcleo geniculado lateral

Fig. 66-3. Organización de la corteza visual en hipercolumnas, compuestas por columnas de orientación, un juego de columnas de dominio ocular derecho e izquierdo y gran número de ampollas (cuerpos neuronales relacionados con la visión del color). Se detalla el arribo de la información visual desde el núcleo geniculado lateral a la capa 4, nutrida de células simples. A partir de estas células, la información es analizada por células complejas e hipercomplejas que se encuentran en las demás capas. La figura resalta la relación entre la dominancia ocular y la orientación columnar de la corteza. Esta organización analiza una región circunscrita del campo visual en forma completa. (Adaptada de Hubel y Wiesel, J. Comp. Neurol. 146:421-450, 1972.)

Los conos son los responsables de la visión diurna; la pérdida de la función de los conos ocasiona ceguera. Los conos median la visión del color. Existen tres clases de conos, cada uno de los cuales contiene un pigmento visual sensible a una región diferente del espectro luminoso. Los bastones median la visión nocturna; funcionan en la luz tenue presente en la noche o en la penumbra. Los bastones

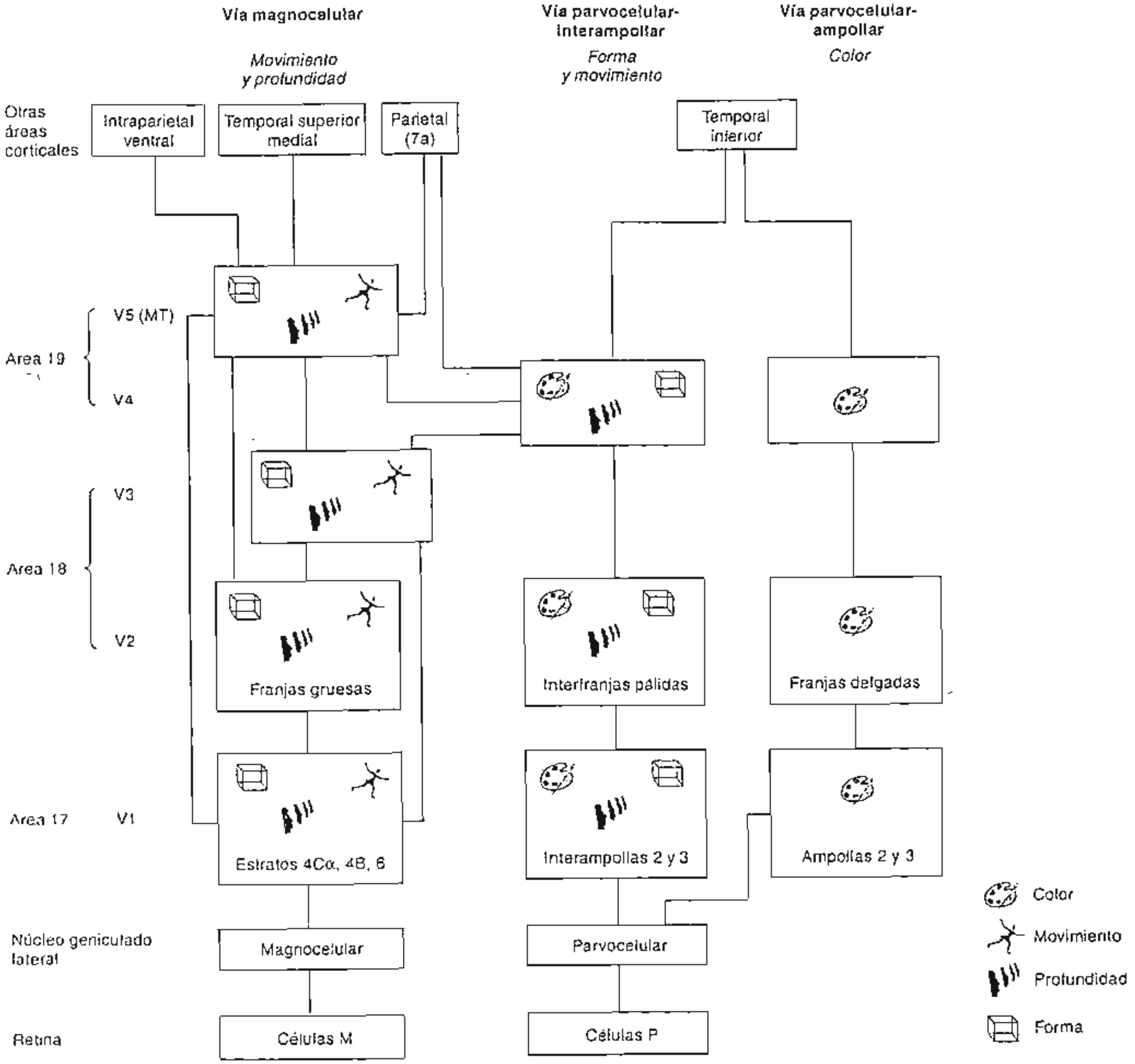

Vía magnocelular
Movimiento y profundidad
Vía parvocelular-interampollar
Forma y movimiento
Vía parvocelular-ampollar
Color
Otras áreas corticales
Intraparietal ventral
Temporal superior medial
Parietal (7a)
Temporal inferior
Area 19
V5 (MT)
V4
Area 18
V3
V2
Franjas gruesas
Interfranjas pálidas
Franjas delgadas
Area 17
V1
Estratos 4Cα, 4B, 6
Interampollas 2 y 3
Ampollas 2 y 3
Núcleo geniculado lateral
Magnocelular
Parvocelular
Retina
Células M
Células P
Color
Movimiento
Profundidad
Forma

Fig. 66-4. Esquema de las tres vías visuales que conducen en forma paralela la información visual. *MT*, área temporal media. (Adaptada de Kandel, Schwartz y Jessell, 1991, p. 397.)

son muy excitables a la luz. La pérdida total de los bastones produce ceguera nocturna. Además, el sistema de los bastones es convergente: muchos bastones hacen sinapsis en una neurona bipolar, mientras que son pocos los conos que convergen en una célula bipolar. Por otra parte, los bastones presentan un solo tipo de pigmento, de manera que todos los bastones responden a una misma longitud de onda y la visión producida es acromática. A pesar de que el número de bastones es veinte veces mayor que el de conos, el sistema de los conos presenta una resolución espacial superior. Ello se debe a que: 1) los conos están concentrados en la fóvea, y 2) muchos bastones convergen en una sola neurona bipolar; en cambio, el número de conos que convergen en una célula bipolar es muy bajo, y de ahí que provean una mayor resolución espacial (en la fóvea, las células bipolares reciben la aferencia de un solo cono).

Los conos también proveen una mejor resolución temporal. A diferencia de la mayoría de las neuronas, los conos y los bastones no disparan potenciales de acción; en su lugar, responden a la luz con cambios graduales del potencial de membrana.

Tanto los conos como los bastones poseen regiones funcionales similares. Los segmentos externos, especializados en la fototransducción, están ubicados en la superficie externa o distal de la retina. Los segmentos internos contienen la mayoría de la maquinaria biosintética, localizada más proximalmente dentro de la retina, así como los terminales sinápticos que hacen contacto con las células blanco de los fotorreceptores. El segmento externo se une al segmento interno por medio de un cilio delgado. Los pigmentos visuales que absorben la luz están situados entonces en los segmentos externos de los conos y bastones (véase fig. 66-7). Cada tipo de pigmento contiene una molécula más pequeña que absorbe una determinada frecuencia de luz, y este complejo se halla unido a una proteína grande integrada a la membrana de los segmentos externos. Hay alrede-

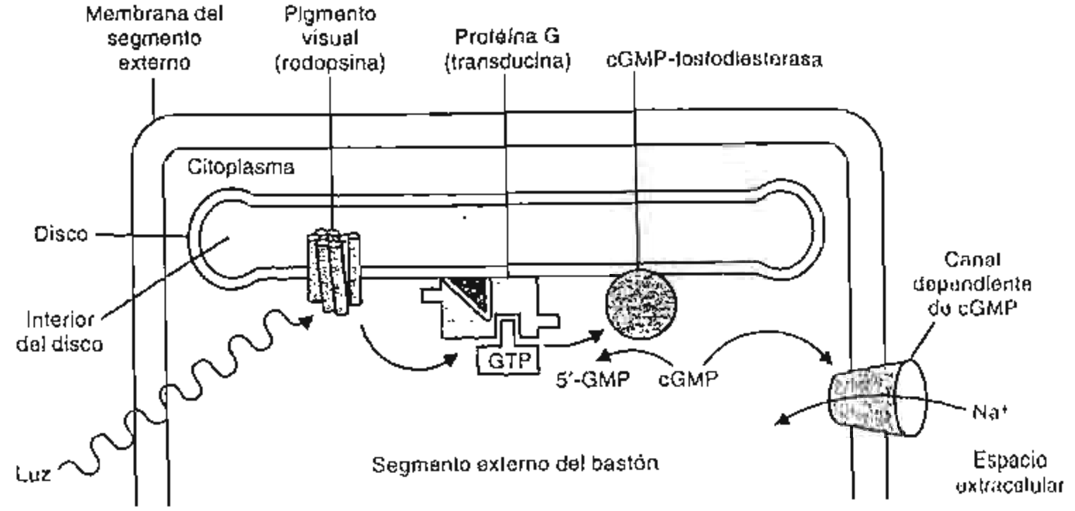


Fig. 66-5. Esquema de la fototransducción en los segmentos externos de los fotorreceptores. (Adaptada de Kandel, Schwartz y Jessell, 1991, p. 412.)

dor de 100 millones de estas proteínas de membrana contenidas en un cono o en un bastón.

La absorción de la luz por los pigmentos visuales en los conos y bastones gatilla una serie de fenómenos que originan cambios en los flujos iónicos que atraviesan la membrana plasmática y, en consecuencia, se produce un cambio en el potencial de membrana. Una molécula fundamental en esta cascada de eventos es el nucleótido guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP); en los fotorreceptores actúa como segundo mensajero llevando la información hacia el citoplasma. El cGMP controla el flujo de iones abriendo canales iónicos especializados —los canales iónicos dependientes de cGMP—, y permite preferentemente el ingreso de Na^+ al interior de la célula. En la oscuridad, la concentración de cGMP es relativamente alta; los canales dependientes de cGMP se abren y posibilitan el ingreso de iones en la célula, de modo que los fotorreceptores se mantienen en estado despolarizado.

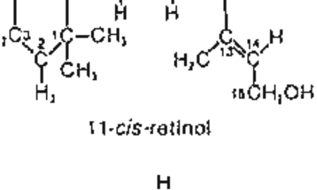
La fototransducción puede dividirse en tres etapas : a) se activan los pigmentos visuales por efecto de la luz ; b) estas moléculas a su vez activan a una enzima, la cGMP-fosfodiesterasa, que reduce la concentración de cGMP en el citoplasma; c) la reducción de la concentración de cGMP cierra los canales dependientes de cGMP, lo cual lleva a la hiperpolarización del fotorreceptor (fig. 66-5).

El pigmento visual de los fotorreceptores es la *rodopsina*, compuesta por una porción proteica, la opsina, ubicada en los discos formados por la invaginación de la membrana plasmática, y otra porción no proteica, llamada retinol, derivado de la vitamina A con capacidad de absorber la luz. Cuando la rodopsina no está activada, el retinol presenta una isomería particular, 11-*cis*, y se une a la opsina de forma muy compacta. La activación de la rodopsina comienza cuando la luz es absorbida; esto determina un cambio en la isomería del retinol: de la forma 11-*cis* pasa a la forma todo-*trans* (fig. 66-6). Esta reacción es el único paso dependiente de la luz en la visión. En segunda instancia, la opsina adopta un cambio conformacional semiestable y se forma la metarrodopsina II. En cuestión de minutos, la metarrodopsina II se divide en opsina y todo-*trans*-retinol. Este último es transportado luego desde los bastones al epitelio pigmentario, donde se reduce a *trans*-retinol (vitamina A), precursor del 11-*cis*-retinol, que es conducido de nuevo hacia los bastones.

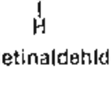
Se han identificado tres tipos de conos, cada uno con un pigmento optimizado para la absorción de la luz en una región determinada del espectro visible. Estos tres pigmentos son tres isoformas diferentes de la opsina. Cada isoforma interactúa con el 11-*cis*-retinol de manera distinta. La existencia de los tres tipos de conos, cada una con diferentes características de absorción, da sustento a la visión de color trivariante en los seres humanos.

Como se señaló, la activación de los pigmentos por la luz reduce la concentración citoplasmática de cGMP. La concentración de cGMP es controlada por dos enzimas: la guanilato-ciclasa sintetiza cGMP a partir del sustrato GTP (guanosina-trifosfato); a su vez, el cGMP es disociado en 5'-GMP por una cGMP-fosfodiesterasa, proteína asociada periféricamente con la membrana del disco (fig. 66-5). La disminución de cGMP evocada por la luz lleva a la clausura de los canales dependientes de cGMP en el fotorreceptor. El cGMP se une a estos canales directamente en la cara citoplasmática.

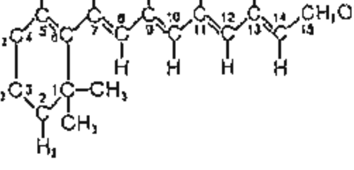
Durante una iluminación prolongada ocurren cambios en las propiedades funcionales de los fotorreceptores que son importantes en la adaptación a la luz. El primer cambio es una recuperación lenta del potencial de membrana



11-*cis*-retinol



Retinaldehido



Todo-*trans*-retinol
(vitamina A)

Fig. 66-6. Estructura molecular del 11-*cis*-retinol, del retinaldehído y del todo-*trans*-retinol (vitamina A).

del cono. Los conos se despolarizan lentamente a un potencial de membrana entre –70 y –40 mV (que es el potencial de reposo, en que tendrían la capacidad para hiperpolarizarse nuevamente en respuesta a otros aumentos de intensidad de la luz). El segundo cambio es la desensibilización del cono, que obedece a la lenta disminución de la concentración de Ca^{2+}.

La eferencia de la retina es conducida por las células ganglionares. A diferencia de los fotorreceptores, que responden a la luz con cambios graduales del potencial de membrana, las células ganglionares transmiten la información por medio de potenciales de acción. Entre los fotorreceptores y las células ganglionares existen tres clases de interneuronas: bipolares, horizontales y amacrinas (fig. 66-7). Estas células no solamente transmiten las señales de los fotorreceptores a las células ganglionares, sino que también combinan las señales de muchos fotorreceptores.

Las aferencias de una célula ganglionar se originan a partir de los fotorreceptores en un área circunscrita de la retina llamada "campo receptivo" para dicha célula ganglionar. Se trata de un área de la retina monitoreada por una célula ganglionar. Los campos receptivos presentan dos características importantes: 1) son circulares; 2) para la mayoría de las células ganglionares están divididos en dos partes, un centro y su entorno. Se pueden distinguir dos clases de células ganglionares. Las células ganglionares de centro *on* se excitan cuando la luz se dirige al centro del campo receptivo y se inhiben cuando es aplicada en su entorno. Las células ganglionares de centro *off* son inhibidas cuando la luz es aplicada en el centro de sus campos receptivos, mientras que son excitadas cuando la luz se dirige a su entorno. Las células ganglionares proveen dos vías paralelas (de centro *off* y de centro *on*) para el procesamiento de la información visual. Estas vías aumentan el rendimiento del sistema visual; proveen información sobre los aumentos y las disminuciones de la iluminación por vías separadas.

Además del contraste y de los cambios rápidos en la iluminación, el sistema visual también analiza muchos otros aspectos de la imagen visual, tales como el color, la forma y el movimiento, procesados por vías paralelas (fig. 66-4). Estos procesos paralelos comienzan en la retina con las redes paralelas de células ganglionares. Cada región de la retina tiene diferentes subclases funcionales de células ganglionares que sirven a los mismos fotorreceptores en paralelo. En la retina de los primates existen dos clases de células ganglionares: las M (magnocelulares) y las P (parvocelulares). A su vez, éstas se dividen en células de centro *on* y de centro *off*. Las células M poseen campos receptivos grandes (reflejados por un árbol dendrítico extenso) y muestran una respuesta transitoria relativa a la luz. Las células P son más pequeñas y más numerosas, poseen campos receptivos más pequeños y están involucradas en la percepción de la forma y del color.

La información visual es transferida de los conos a las células ganglionares por dos tipos de vías en la retina:

Vía vertical o directa. Los conos que están en el centro de un campo receptivo de una célula ganglionar establecen contacto sináptico directo con células bipolares que a su vez se hallan en contacto sináptico directo con las células ganglionares.

Vía lateral. Las señales de los conos al campo receptivo de las células ganglionares son transmitidas a través de células bipolares, pero sólo indirectamente por medio de las células amacrinas y horizontales. Las células horizontales transfieren la información desde conos distantes a las células bipolares (fig. 66-7).

Algunas células amacrinas transfieren la información desde células bipolares distantes a células ganglionares (fig. 66-7). La mayoría de los contactos sinápticos en la retina se agrupan en dos capas plexiformes; la capa plexiforme externa contiene las prolongaciones de las células fotorreceptoras y horizontales, mientras que la capa plexiforme interna contiene las prolongaciones de las células bipolares, amacrinas y ganglionares (fig. 66-7).

Al igual que las células ganglionares, las células bipolares poseen campos receptivos con una organización centro-entorno antagónica, y pueden ser también de centro *on* u *off*. Cuando los conos se activan, las células bipolares de centro *on* se despolarizan, mientras que las células bipolares de centro *off* se hiperpolarizan. Cuando las células bipolares de centro *on* son despolarizadas por la luz, a su vez despolarizan a las células ganglionares de centro *on*.

PERCEPCION DE LA FORMA Y DEL MOVIMIENTO

Cada retina se divide en cuadrantes mediante dos líneas perpendiculares imaginarias que se cruzan en la mácula: la línea vertical separa la hemirretina nasal de la hemirretina temporal, mientras que la línea horizontal demarca las porciones superior e inferior.

Se define como campo visual a la visión formada por ambos ojos sin mover la cabeza; y si fijamos ambas fóveas en un punto del espacio, podemos definir una mitad derecha y una mitad izquierda del campo visual. La correspondencia entre las regiones del campo visual y la imagen que se forma en la retina se torna más compleja porque el cristalino invierte la imagen visual de la retina, de manera tal que la mitad superior del campo visual se proyecta a la mitad inferior (o ventral) de la retina, mientras que la mitad inferior del campo visual se proyecta a la mitad superior (o dorsal) de ella. Luego el cerebro "ajusta" esta inversión.

Los axones de las células ganglionares de la retina corren hacia la papila, donde se mielinizan y forman el nervio óptico. Los nervios ópticos de cada ojo se unen en el quiasma óptico. Allí las fibras de la hemirretina nasal se cruzan al lado opuesto del cerebro, mientras que los axones de las células ganglionares de las hemirretinas temporales no se entrecruzan. La separación resultante de las fibras va a originar los tractos ópticos derecho e izquierdo (fig. 66-2). El tracto óptico derecho contiene axones de las mitades derechas de cada retina (la hemirretina nasal del ojo izquierdo y la hemirretina temporal del ojo derecho), de manera que *el tracto derecho lleva la representación completa del hemicampo izquierdo* de la visión (fig. 66-2). El tracto óptico izquierdo lleva una representación completa del hemicampo visual derecho.

Los tractos ópticos derecho e izquierdo se proyectan a tres zonas subcorticales (NGL, colículo superior y *pretectum*). De estas tres zonas, sólo el núcleo geniculado lateral procesa la información visual de la percepción (el área pretectal del cerebro medio utiliza aferencias de la retina para producir los reflejos de la pupila, mientras que el colículo superior utiliza estas aferencias para generar los movimientos oculares). El tracto óptico derecho, que contiene las fibras de las hemirretinas derechas de cada ojo, se proyecta al núcleo geniculado lateral derecho, y el tracto óptico izquierdo se proyecta al núcleo geniculado lateral izquierdo (fig. 66-2). Los axones de las células ganglionares terminan organizadamente en el núcleo geniculado lateral, de manera que cada núcleo posee una representación *retinotópica* del campo visual contralateral. Como resultado, el núcleo geniculado lateral contiene un *mapa neuronal* de la retina. Los mapas neuronales de la retina en las vías visuales no están representados puntualmente: la fóvea, la parte más aguda de la retina, posee proporcionalmente mayor representación que la periferia de ésta, dado que hay una mayor concentración de fotorreceptores por área en la fóvea. Por lo tanto, tiene la mayor cantidad de aferencias en el núcleo geniculado lateral.

El NGL humano está formado por seis capas de cuerpos celulares separadas por capas de axones y dendritas. Las capas de los cuerpos celulares están numeradas del 1 al 6 en dirección ventrodorsal (fig. 66-2). Las dos capas más ventrales reciben mayoritariamente las aferencias de las células ganglionares de la retina de tipo M; por lo tanto, dichas capas se denominan magnocelulares. Las otras cuatro capas más dorsales reciben mayoritariamente las aferencias de las células ganglionares de la retina de tipo P, y se denominan parvocelulares. Cada capa recibe una representación del hemicampo visual contralateral, y recibe la aferencia de un solo ojo. Las capas 1, 4 y 6 reciben una aferencia de la hemirretina nasal del ojo contralateral al núcleo. Las capas 2, 3 y 5 reciben una aferencia de la hemirretina temporal ipsilateral al núcleo.

El núcleo geniculado lateral podría controlar el flujo de información desde la retina a la corteza. Los campos receptivos de las neuronas en el NGL son similares a los encontrados en la retina. Al igual que las células ganglionares de la retina, las células del NGL poseen un centro *on* u *off*. Las propiedades receptivas de estas células del NGL son similares a las de la retina, presumiblemente porque cada neurona del núcleo geniculado recibe su principal aferencia retiniana de unas pocas células ganglionares, y también porque la información que recibe este núcleo se transforma escasamente antes de llegar a los centros de procesamiento más elevados.

Como en la retina, los centros celulares *on* y *off* del núcleo geniculado lateral forman vías separadas. Cada una de estas vías incluye vías separadas para las células magnocelulares y las parvocelulares. Las capas parvocelulares y magnocelulares originan tres vías paralelas mayores que se extienden a la corteza visual primaria, y de ahí a regiones de la corteza de mayor orden concernientes a la percepción de la forma, el color y el movimiento de la imagen visual. La vía magnocelular está relacionada con la ubicación y el movimiento de la imagen visual, mientras que las vías parvocelular-interampollar y parvocelular-ampollar están más relacionadas con el color y la forma de la visión (fig. 66-4).

Al igual que en el NGL, la corteza visual primaria recibe información exclusivamente de la mitad contralateral del campo visual en cada hemisferio cerebral. Al microscopio óptico, las seis capas de la corteza visual poseen un aspecto distinto porque presentan diferencias de densidad celular y fibrosa. La capa 4 es el principal sitio adonde llegan las aferencias desde el NGL, y está dividida en cuatro subcapas (4A, 4B, 4Cα y 4Cβ). La mitad superior de la capa 4C (subcapa 4Cα) recibe los axones de la mayoría de las células magnocelulares del NGL (fig. 66-4). Estas células originan la vía magnocelular, relacionada con la detección del movimiento. La mitad inferior (subcapa 4Cβ) es el blanco principal de los axones de un grupo de células P del NGL que forman la vía parvocelular-interampollar. Los axones de un segundo grupo de células P finalizan en las capas 2 y 3, donde inervan parches repetitivos de células que forman ampollas. Esta segunda vía parvocelular-ampollar está relacionada con la percepción del color.

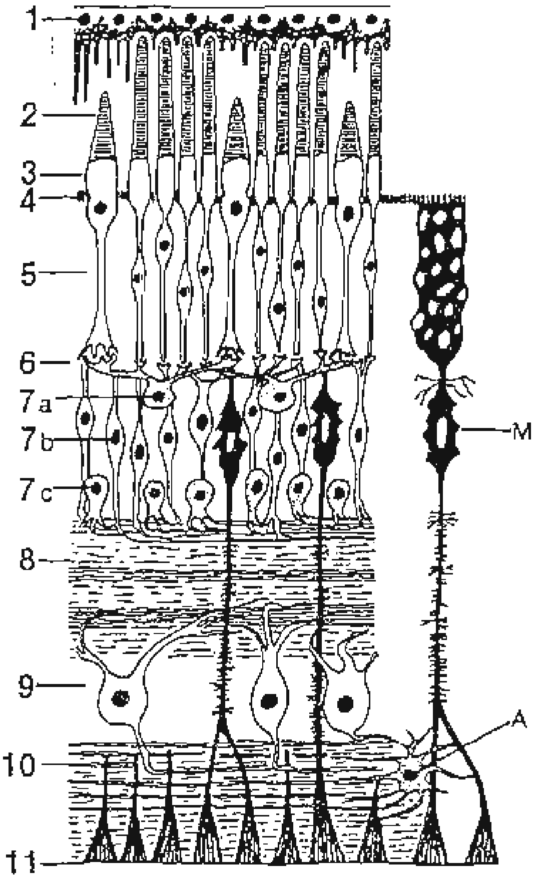


Fig. 66-7. La retina es una estructura laminar formada por once capas que, desde la periferia al centro del globo ocular, son: *1*, epitelio pigmentario; *2*, segmentos externos de las células fotorreceptoras; *3*, segmentos internos de las células fotorreceptoras; *4*, limitante externa; *5*, capa granulosa externa; *6*, capa plexiforme externa; *7*, capa plexiforme interna formada por células horizontales (*7a*), bipolares (*7b*) y amacrinas (*7c*) y por los cuerpos de las células de Müller (*M*); *8*, capa plexiforme interna; *9*, capa de células ganglionares; *10*, capa de fibras nerviosas constituida por axones ganglionares que formarán el nervio óptico; *11*, limitante interna formada por las expansiones de las células de Müller. Las células gliales son las células de Müller (*M*), con sus expansiones en las diversas capas y células astrocitarias (*A*) a nivel de la capa de fibras nerviosas. (Extraída de Pecci Saavedra, Vilar y Pellegrino de Iraldi: Histología Médica. López Libreros Editores, 1984.)

La corteza visual primaria posee dos clases básicas de células: 1) células piramidales, largas, con dendritas espinosas y largas; son neuronas de proyección excitatorias que utilizan glutamato como transmisor; 2) células estrelladas que no poseen espinas dendríticas; estas células son inhibitorias y utilizan ácido gamma-aminobutírico (GABA); se trata de interneuronas locales cuyos axones no se proyectan hacia el exterior de la corteza visual.

Exceptuando a las neuronas que conforman las ampollas de las capas superficiales, el resto de las células responden mejor a los estímulos lineales. De acuerdo con ello, se puede clasificar a estas células en corticales simples y corticales complejas. Las células simples recibirían sus aferencias desde las células estrelladas espinosas y que convergen en las células complejas. Las células simples son células piramidales localizadas cerca de la capa aferente 4Cβ.

Muchas células corticales diferentes que reciben una aferencia desde el mismo punto de la retina poseen campos receptivos similares, pero tienen distintas orientaciones axiales. Las células complejas son también células piramidales. La mayoría de éstas se encuentran en las capas 2, 3, 5 y 6. Sin embargo, los campos son mayores y no poseen una definición clara de las zonas *off* u *on*. La función de las células simples y complejas es importante para analizar la forma de una imagen visual (fig. 66-3). La respuesta de la mayoría de las células simples y complejas aumenta cuando la barra de luz se alarga dentro de la zona excitatoria del campo receptivo, pero cuando esta barra de luz se extiende más allá de la zona excitatoria no se registra efecto.

Se cree que las conexiones convergentes y elaboradas de las células en la corteza visual primaria son los pasos iniciales de la percepción. De forma bastante elemental, este esquema indicaría que cada célula compleja examina la actividad de un grupo de células simples; cada célula simple examina la actividad de un grupo de células estrelladas en la capa 4Cβ, que a su vez examinan la actividad de un grupo de células geniculadas, que por su parte examinan la actividad de un grupo de células ganglionares de la retina; las células ganglionares examinan la actividad de las células bipolares, las cuales examinan a un grupo de células fotorreceptoras.

En el nivel más bajo, el de las células ganglionares de la retina y de las células del NGL, las neuronas responden primariamente a contrastes de luz dentro de campos receptivos circulares y pequeños. En el siguiente nivel —la corteza visual primaria—, las células complejas y simples responden a segmentos de línea relativamente precisos y a límites dentro de campos receptivos rectilíneos.

Las células de la corteza visual primaria responden selectivamente a un estímulo en una posición específica de la retina y con un eje de orientación. Las neuronas de la corteza visual pimaria que reciben las aferencias de la vía interampollar-parvocelular y de la vía magnocelular se organizan en columnas que corren desde la superficie pial hacia la sustancia blanca. Las neuronas de una columna responden a un solo eje de orientación (fig. 66-3). La interconexión de las células dentro de las columnas permite un nuevo nivel de abstracción de la información visual: la generación de campos receptivos con ejes de orientación (fig. 66-3). Este es el primer paso en la reconstrucción del mundo visual en líneas de segmentos de orientaciones varias, necesaria para el análisis visual de la forma.

Además del sistema de columnas destinado a los ejes de orientación y el sistema de ampollas dedicado al color, la corteza estriada posee un tercer componente: un sistema de *columnas de dominio ocular* destinado a la visión binocular, importante para la percepción de la profundidad (estereopsis o visión estereoscópica). Cada columna de dominio ocular recibe una aferencia de uno u otro ojo, y las columnas de los ojos derecho e izquierdo se alternan regularmente. Se denomina *hipercolumna* a una secuencia completa de dominios oculares derechos e izquierdos, a un juego de columnas de orientación (que representan 360°) y a un juego de ampollas que ocupan un espacio de 1 mm^2. Las hipercolumnas se repiten regularmente en forma precisa sobre la superficie de la corteza visual primaria. Una hipercolumna representa la maquinaria neuronal necesaria para analizar un punto de la retina (fig. 66-3).

El procesamiento de la información para la percepción de la *forma* es llevado a cabo por el sistema parvocelular-interampollar. Este sistema se extiende desde las capas parvocelulares del NGL hacia las regiones interampollares de la corteza estriada (V1). De allí la información es conducida hacia V2 y luego hacia V4, que incluye neuronas sensibles a la forma y al color. Desde la vía V4 se proyecta a la corteza temporal inferior. Las células de la corteza inferotemporal estarían involucradas en una etapa más tardía de reconocimiento de la forma (fig. 66-4).

El sistema visual tiene dos maneras de detectar el *movimiento*. Una está basada en el seguimiento de la imagen y la otra en el movimiento de la cabeza y de los ojos. La información sobre el movimiento se origina en las células ganglionares de la retina de tipo M. Las señales que son generadas por las células M son enviadas a través de las capas magnocelulares del NGL hacia varias capas de la corteza visual V1. En V1 son procesadas por las neuronas complejas y simples; cada célula responde a una dirección del movimiento perpendicular a su eje de orientación. Estas señales de tipo M son procesadas posteriormente en el área temporal media (MT o V5) y en el área temporal superior medial (MST o V5a), y esta información es conducida luego al área motora visual del lóbulo parietal.

La información sobre el movimiento es utilizada para la percepción de los objetos móviles, el mantenimiento de los movimientos oculares y la guía de los movimientos corporales a través del entorno.

PERCEPCION DEL COLOR

El ojo humano es sensible a las longitudes de onda que oscilan entre 400 y 700 nm; el rango de luz monocromática va variando gradualmente del azul al verde y al rojo. Las personas con visión normal pueden combinar el color de cualquier composición lumínica en proporciones apropiadas de los tres colores primarios: azul, verde y rojo. Esta propiedad de la visión del color se llama *trivariancia*. La trivariancia se forma a través de los tres tipos de conos de los fotorreceptores que absorben la luz, cada uno con un pigmento visual diferente. Un tipo de cono posee un pigmento visual que absorbe una longitud de onda pequeña (419 nm) y contribuye a la percepción del color azul; a este pigmento se lo denomina B. Otro es selectivo para longitudes de onda media (531 nm) y contribuye a la percepción del color verde; a este pigmento se lo denomina G. Por último, el tercero es selectivo para longitudes de onda más largas (559 nm) y contribuye a la percepción del color rojo; a este pigmento se lo conoce como R.

Los tres pigmentos de los conos poseen tres tipos diferentes de opsinas. Cuando un cono absorbe un fotón, su respuesta eléctrica es siempre la misma independientemente de la longitud de onda del fotón. Los conos poseen esta propiedad porque la absorción de la luz gatilla la isomerización de una porción del pigmento retinol, que absorbe la luz, de la conformación 11-*cis* a la todo-*trans*. La experiencia visual de las personas que poseen un solo tipo de cono es similar a la visión normal durante la penumbra, que recae completamente en los bastones. La visión de penumbra es acromática. La visión del color requiere de por lo menos dos clases de fotorreceptores con dos sensibilidades espectrales diferentes. A pesar de su potencial de discriminación, la visión del color no es útil para discriminar el detalle fino.

Las células ganglionares y las células más importantes del NGL se dividen en dos grandes clases: a) de bandas anchas concéntricas, y b) de oponencia del color. Las células de bandas anchas transmiten la información sobre el brillo y no contribuyen a la percepción del color. Las células de oponencia individual concéntrica responden fuertemente a puntos de luz monocromática de longitud de onda apropiada. Las células de centro R/entorno G (aferencias de los conos R en el centro y aferencias de los conos G en el entorno) responden mejor a la luz roja, mientras que las células de centro G/entorno R responden mejor a la luz verde. Estas células también pueden transmitir la información acerca del contraste de brillo acromático. La información desde los conos B es transmitida por diferentes clases de células de oponencia individual, llamadas "células de oponencia individual coextensiva".

Las diferentes clases de células ganglionares de la retina involucradas en el procesamiento del color pueden ser clasificadas como células M (magnocelulares) o células P (parvocelulares), según que sus axones finalicen en la capa magnocelular o parvocelular del NGL. Las células ganglionares de banda ancha pueden ser de tipo M o P, mientras que las células de oponencia individual son exclusivamente de tipo P.

Las aferencias de las células de oponencia individual provenientes del NGL convergen en el área 17 (V1) de la corteza, en las células de "oponencia doble concéntricas". Los campos receptivos de estas células también poseen una organización de centro-entorno antagónica. Las células de "oponencia doble" están concentradas en las zonas de ampollas del área V1 de la corteza. El sistema parvocelular-ampollar es una vía discreta dedicada al procesamiento de la información del color. El sistema parvocelular-ampollar se proyecta desde V1 a una zona de franjas delgadas en V2 y desde allí a V4, área con células que son selectivas para el color (fig. 66-4).

FORMACION DE LOS CIRCUITOS VISUALES

En el sistema visual existen elementos moleculares que guían el crecimiento axónico de las células ganglionares hacia el nervio óptico y luego desde el nervio óptico hacia su blanco efector, el NGL. Una vez que el axón alcanza su blanco efector, los axones de las células ganglionares de la retina se combinan con neuronas postsinápticas específicamente en el NGL a través de un mecanismo dependiente de la actividad. Estos mecanismos son los responsables de la organización topográfica final de las aferencias que se requieren para una función madura de este núcleo.

Las interacciones específicas entre el sujeto y su ambiente (entorno) es crítica para la acción integrativa del cerebro durante los períodos de desarrollo prenatal y posnatal temprano. La primera interacción binocular (la convergencia de las aferencias de los dos ojos en una célula blanco común) tiene lugar en las células corticales por debajo de la capa 4C (fig. 66-3).

Experimentalmente se comprobó que si a un mono de 6 meses de edad se le obtura un ojo, pierde paulatinamente la visión de ese ojo. Si a dicho ojo se lo expone a la luz, las células ganglionares de la retina y las células del NGL que reciben las proyecciones de ese ojo responderán bien a los estímulos visuales y poseerán esencialmente campos receptivos normales. Pero en la corteza visual la mayoría de las células no responderán al ojo privado de luz.

La segregación de las vías de los dos ojos hacia la corteza es la base anatómica de las columnas de dominancia ocular en la capa 4C de la corteza visual primaria.

Se comprobó que si se priva de luz a un ojo de un mono recién nacido, las columnas que reciben aferencias del ojo normal (el no privado de luz) se expanden a expensas de las que recibían aferencias del ojo privado de luz. La supresión sensorial temprana puede alterar la estructura de la corteza cerebral.

Cuando las fibras aferentes del NGL alcanzan primariamente la capa 4C durante el desarrollo, se superponen extensamente; luego se segregan en columnas de dominancia ocular a través de procesos de retracción.

Se observan cambios en la morfología de las terminaciones aferentes de neuronas identificadas en el NGL (fig. 66-8). Cuando las aferencias de estas neuronas maduran, sus terminales axónicos situados en la corteza pierden por retracción algunas de sus ramificaciones, mientras que otras ramas se expanden y se fortifican. Esta "cooperación" y "competición" permite que dos poblaciones de fibras aferentes compartan un espacio en común sin superponerse.

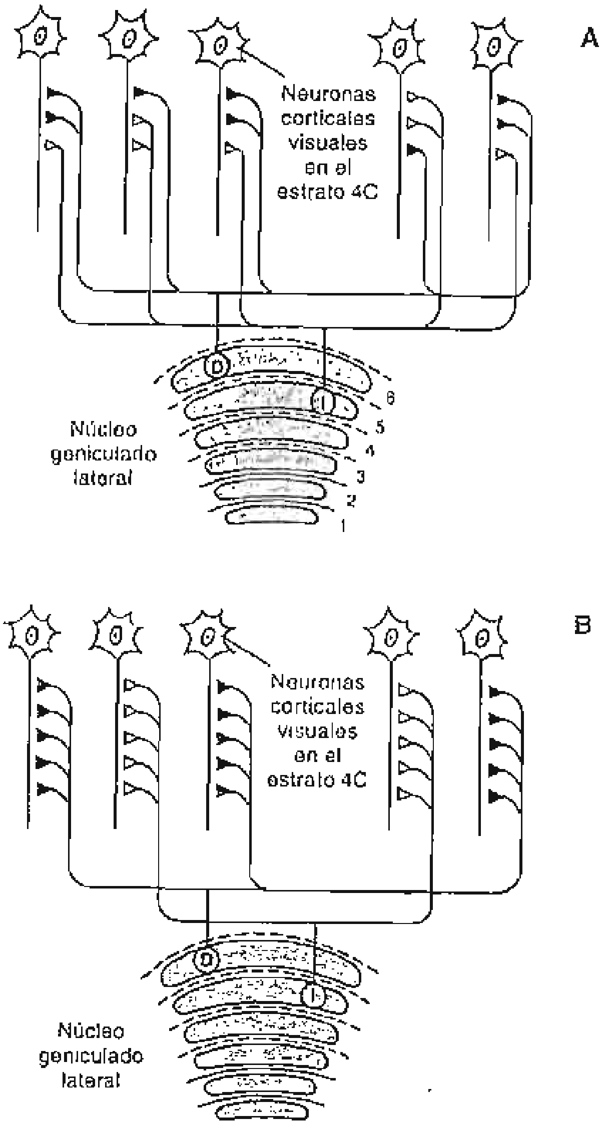
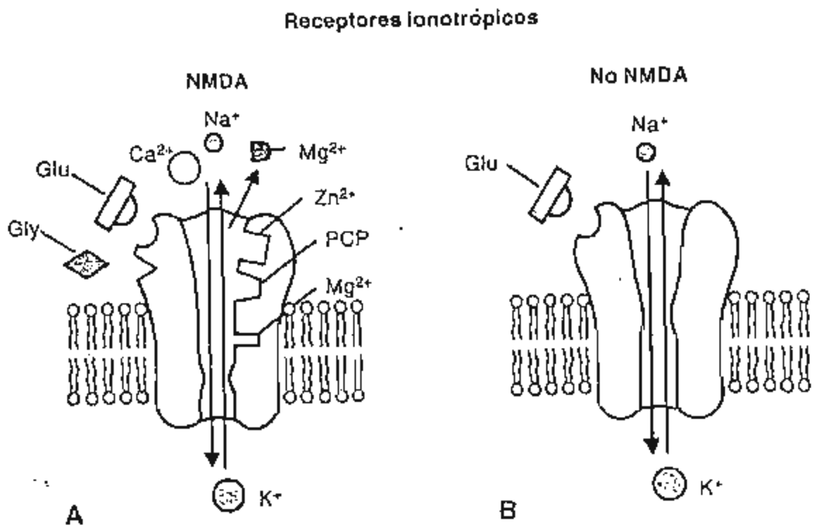

A
Neuronas corticales visuales en el estrato 4C
D
I
Núcleo geniculado lateral
6
5
4
3
2
1
B
Neuronas corticales visuales en el estrato 4C
D
I
Núcleo geniculado lateral

Fig. 66-8. La competición entre las fibras aferentes de ambos ojos es un factor para el establecimiento de las columnas de dominio ocular. *A*. En etapa temprana del desarrollo, los axones del núcleo geniculado lateral convergen sobre las neuronas de la capa 4C de la corteza visual. Los axones provenientes de cada ojo (*D*, derecho; *I*, izquierdo) tienden a distribuirse en grupos alternados. *B*. Como resultado, los numerosos terminales provenientes de las aferencias de un ojo permanecen en una neurona y las aferencias provenientes del otro ojo se retraen. (Adaptada de Kandel, Schwartz y Jessell, 1991, p. 475.)



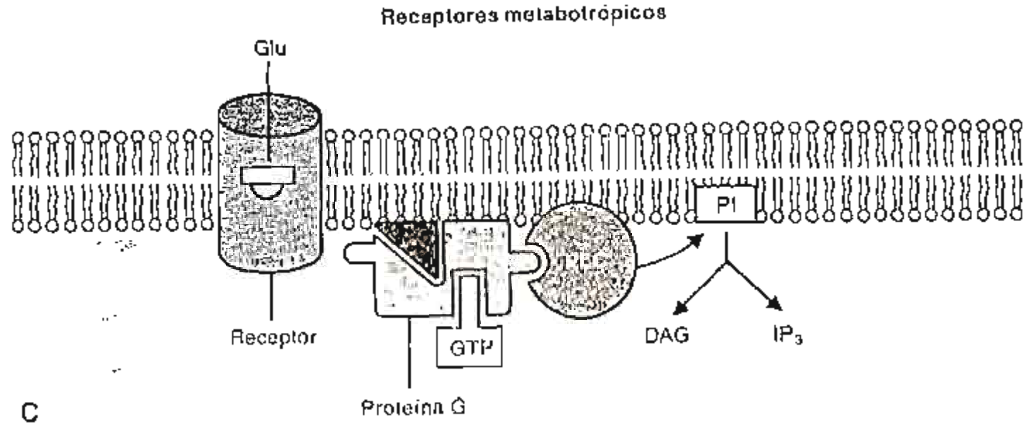


Fig. 66-9. Esquema de tres receptores glutamatérgicos. *A*. El glutamato (*Glu*) regula un canal permeable al Ca^{2+}, al K^+, al Na^+, etc., el cual es de tipo NMDA. *PCP*, fenciclidina; *Gly*, glicina. *B*. El glutamato regula un canal de tipo AMPA, permeable al Na^+ y al K^+. *C*. El glutamato puede activar un segundo mensajero cuando se une a un receptor metabotrópico. *PLC*, fosfolipasa C; *PI*, fosfatidilinositol; *DAG*, diacilglicerol; *IP_3*, inositol-1,4,5-trisfosfato. (Adaptada de Kandel, Schwartz y Jessell, 1991, p. 229.)

La actividad neuronal regularía la competición entre las aferencias de ojos distintos y la cooperación entre las aferencias de un solo ojo.

Las aferencias del NGL se segregan en capas alternativas, de modo similar a las columnas de dominio ocular. En el NGL la segregación se completa antes del nacimiento, y la actividad que se requiere para la formación de estas conexiones está condicionada por la experiencia visual.

Los fenómenos observados en el NGL y en la corteza cerebral son compatibles con la idea de que la coincidencia en la actividad de los elementos presinápticos y postsinápticos conduce al fortalecimiento de la sinapsis. Las fibras del nervio óptico son glutamatérgicas y terminan en las células blanco del *tectum* que poseen receptores de tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) y no NMDA, tal como se comprobó en ranas (fig. 66-9).

El canal iónico de este receptor está bloqueado normalmente por el Mg^{2+}; la despolarización celular desplaza el Mg^{2+} y permite la entrada de Ca^{2+}, esencial para la estabilización de la activación sináptica. En concordancia con esta idea, la segregación de las columnas en el cerebro de la rana puede bloquearse a nivel del *tectum* utilizando un antagonista selectivo para receptores de tipo NMDA, mientras que un agonista de este receptor refuerza (engrosa) la organización columnar.

Se cree que la sinapsis cooperativa se fortalece por medio de la actividad sincrónica y debilita las fibras que compiten a nivel de la sinapsis porque las células blanco postsinápticas de la capa 4C liberan un factor neurotrófico o de crecimiento.

BIBLIOGRAFIA

Adler-Moses, R.: Fisiología del Ojo. Aplicación Clínica. Panamericana, Buenos Aires, 1980.

Campbell, F. W. and Maffei, L.: Electrophysiological evidence for the existence of orientation and size detectors in the human visual system. J. Physiol. (London) 208:635, 1970.

Cooper, J. R.; Bloom, F. E. and Roth, R. H. (eds.): The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 7th ed. Oxford University Press, 1996.

De Valois, R. L. and De Valois, K. K.: Neural coding of color. In Carterette, E. C. and Friedmann, M. P. (eds.): Seeing. Handbook of Perception, V. New York, 1975.

Gilbert, C. and Wiesel, T. N.: Intrinsic connectivity and receptive field properties in visual cortex. Vision Res. 25:365, 1985.

Held, R.; Leibowitz, H. and Teuber, L. (eds.): Perception. Handbook of Sensory Physiology, Vol. VIII. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.

Hubel, D. H. and Wiesel, T. N.: Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J. Physiol. (London) 195: 215, 1968.

Jung, R. (ed.): Central processing of visual information. A. Integrative function and comparative data. Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/3A. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973.

Jung, R. (ed.): Central processing of visual information. B. Visual centers in the brain. Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/3B. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973.

Kandel, E. R.; Schwartz, J. H. and Jessell, T. M. (eds.): Principles of Neural Science, 3rd ed. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1991.

Polyak, S.: The Vertebrate Visual System. University of Chicago Press, Chicago, 1957.

Zeki, S. M.: The construction of colours by the cerebral cortex. Proc. Roy. Inst. Gt. Brit. 56:231, 1984.

67

Fisiología de la audición

*Ricardo A. Velluti**

www.el12cirujano.blogspot.com

La compleja estructura del sistema auditivo de los mamíferos comienza en el receptor y se extiende, mediante diversas vías y centros, en el tronco cerebral y el tálamo hasta llegar a la corteza auditiva. Presenta además conexiones con la formación reticular, el colículo superior y el vermis cerebeloso. Este sistema sensorial se compone, por lo tanto, de múltiples conjuntos neuronales con profusas intercomunicaciones desde el nivel más inferior hasta la corteza cerebral. Funcionalmente esta complejidad está en la base de los diversos procesamientos que realiza, tales como la discriminación de las frecuencias de sonidos y de su intensidad y la localización de las fuentes sonoras en el espacio, además de participar en funciones superiores como el aprendizaje y el desarrollo del habla en los seres humanos, del canto en las aves, de la música, es decir, de la comunicación en general.

Aspectos físicos del sonido. Es necesario conocer algunos aspectos básicos de la física del sonido para comprender los fenómenos que ocurren en el sistema auditivo. El sonido se compone de una serie de compresiones y descompresiones de las moléculas del aire que generan ondas de compresión-descompresión que se trasladan en el espacio con una velocidad aproximada de 335 m/seg; estas presiones varían alrededor de los valores de la presión atmosférica. Si golpeamos un diapasón, las vibraciones producidas generan ondas de presión, es decir, mínimos desplazamientos de las moléculas del aire que circundan el diapasón, alrededor de la posición de dichas moléculas y sin trasladarse.

Hay dos variables importantes en las ondas sonoras. Una es su frecuencia, que es el número de veces que las ondas pasan por un mismo punto en un segundo y que se mide en ciclos por segundo o hertz (Hz) (fig. 67-1). La frecuencia es el sustrato físico de la interpretación subjetiva de un sonido como agudo o alto (sonido con alta frecuencia de ondas) o como grave o bajo (con baja frecuencia). El otro componente es la amplitud de las ondas, que se relaciona subjetivamente con la intensidad del sonido; así, cuanto mayor amplitud, más intenso será el sonido.

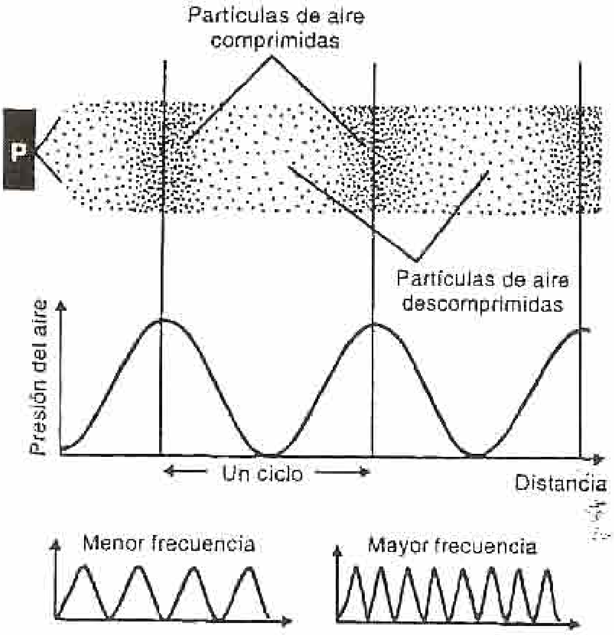


Fig. 67-1. Generación de variaciones de presión de las moléculas del aire. Cuando el cono de un parlante (*P*) empuja, comprime algunas moléculas del aire, y cuando retrocede las descomprime. Esto genera variaciones periódicas en la presión del aire que se propagan a la velocidad del sonido. La distancia entre compresiones sucesivas de las moléculas del aire constituye un ciclo, indicado por las líneas verticales. Las altas frecuencias del sonido se oyen como un tono agudo, en tanto que las frecuencias bajas corresponden a los tonos graves.

La escala de decibeles (dB). Para los propósitos de la fisiología y la psicoacústica ha demostrado ser de suma utilidad el uso de una escala cuyos incrementos son, a grandes rasgos, paralelos a los incrementos de la sensación correspondiente. Es decir, los incrementos subjetivos de la intensidad corresponden a incrementos iguales de la presión ejercida (*sound pressure level;* SPL), independientemente del valor absoluto de presión.

El nivel de presión sonora se expresa en decibeles (dB). El umbral auditivo es de alrededor de 0 dB SPL para personas jóvenes, en tanto que, en el otro extremo, el nivel doloroso (sonidos extremadamente intensos) se encuentra alrededor de los 120 dB SPL. El dB SPL es una magnitud relativa que tiene como referencia a la menor presión audible demostrada tras haber realizado esta medición a más de un millón de personas, y que es de 0,0002 dyn/cm^2 (P_o). Toda presión sonora que se desee calcular (P_x) se medirá en relación con la referencia citada (P_o). El nivel de presión sonora queda entonces definido por:

$$\text{dB (SPL)} = 20 \log_{10} \frac{\text{Presión del sonido } (P_x)}{\text{Presión de referencia } (P_o)}$$

---

* Quiero agradecer al Dr. Elio García-Austt y a la Dra. Marisa Pedemonte por la lectura del manuscrito y sus valiosas observaciones y sugerencias. Debo mencionar además de manera especial la eficiente y muy generosa ayuda de la Dra. Pedemonte para completar este trabajo.

donde SPL indica que los valores obtenidos han sido calculados usando como presión sonora de referencia 0,0002 dyn/cm^2 (P_0). Por ejemplo, la intensidad del sonido de la voz humana cuando se habla en forma normal corresponde a 40 dB SPL.

SISTEMA AUDITIVO PERIFERICO

Oído externo. Está constituido por el pabellón de la oreja con sus anfractuosidades y el conducto auditivo externo que llega hasta la membrana del tímpano (fig. 67-2). Las diferentes resonancias producidas por las anfractuosidades de la oreja aumentan la presión sonora a nivel del tímpano en las frecuencias de 2-7 kHz en el ser humano, lo que mejora la eficiencia del sistema para la transmisión de los sonidos, particularmente a esas frecuencias. Participa también en otras funciones; una de ellas es la de colaborar en la localización de los sonidos en el espacio mediante movimientos exploratorios de las orejas en los animales y movimientos de la cabeza en el ser humano.

Oído medio. Es una cavidad llena de aire que contiene tres pequeños huesos y está comunicada con la rinofaringe por la trompa de Eustaquio (fig. 67-2). La función de esta comunicación con la faringe es la de igualar la presión del oído medio con la presión en la boca, es decir, con la presión atmosférica. De esta manera a ambos lados de la membrana timpánica se obtiene la misma presión y por tanto la mejor condición para vibrar frente a un sonido. La deglución, el habla, la prueba de Valsalva, el bostezo, etc., producen la apertura de la trompa de Eustaquio, lo que iguala las presiones y mejora la audición, como ocurre durante los cambios de presión que suceden, por ejemplo, cuando un avión asciende o desciende.

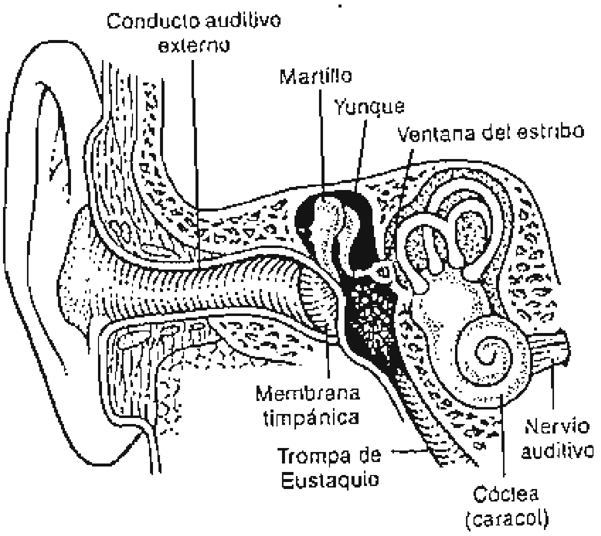


Fig. 67-2. El oído externo comprende el pabellón de la oreja y el conducto auditivo hasta la membrana del tímpano. Entre ésta y el caracol (cóclea) se encuentra el oído medio, que contiene la cadena de huesillos que une la membrana timpánica con la membrana de la ventana oval. En la parte inferior se comunica con la rinofaringe a través de la trompa de Eustaquio. En su cara superior, al otro lado del hueso, se encuentran las meninges y el lóbulo temporal. Atravesando el modiolo, especie de tubo óseo central de la cóclea, pasan las fibras que forman el nervio auditivo que penetra en el cráneo para dirigirse al núcleo coclear.

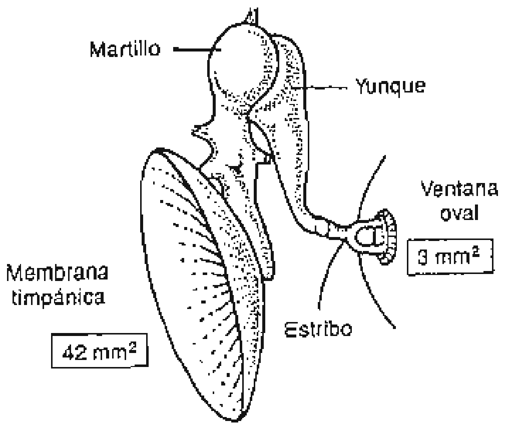


Fig. 67-3. La fuerza ejercida por los cambios de presión de las moléculas del aire inciden sobre la membrana timpánica. La presión ejercida se transfiere a través de una palanca formada por la cadena de huesillos, que aumenta la presión sobre la membrana de la ventana oval, de menor tamaño. La palanca y la diferencia de superficie entre ambas membranas son los factores más importantes para mejorar la ganancia con que pasan las presiones desde el medio aéreo a la cóclea (medio líquido).

Cuando el sonido pasa de un medio aéreo a un medio acuoso como el del caracol o cóclea, pierde energía. Esto se debe a que los fluidos del oído interno se resisten a desplazarse porque los líquidos tienen mayor inercia y, por lo tanto, se necesita una mayor presión para hacerlos vibrar. El oído medio actúa como un transformador de impedancia acústica que efectúa un acoplamiento de energía entre el aire, de baja impedancia, y los fluidos intracocleares, de mayor impedancia, y reduce así la reflexión de energía que ocurriría de otra manera. Sin la palanca que significa la cadena de huesillos, gran parte de la energía sería reflejada sin producir cambios en el caracol.

Las vibraciones ocasionadas por el sonido son transmitidas desde la membrana del tímpano al caracol por tres pequeños huesos denominados martillo, yunque y estribo (figs. 67-2 y 67-3). Cuando el martillo es empujado por las vibraciones de la membrana del tímpano, el yunque empuja al estribo que, actuando como un pistón, transmite las vibraciones a los fluidos intracocleares. El estribo está asociado a la membrana de la ventana oval. La palanca ejercida por la cadena de huesillos incrementa la presión en la ventana oval, que se suma a la presión generada en el tímpano, de mayor diámetro, la cual se concentra entonces en una ventana oval de mucho menor diámetro, lo que agrega otro factor de amplificación del sonido (fig. 67-3). De esta manera se incrementa el sonido entrante para introducirlo en el medio acuoso del oído interno sin mayor pérdida de energía.

La transmisión a través del oído medio puede ser controlada por sus músculos. Se trata de dos pequeños músculos estriados que se insertan en los huesillos. El tensor del tímpano o músculo del martillo se inserta en el martillo y está inervado por el V par craneal, el trigémino. El otro músculo, el estapedio o músculo del estribo, se inserta en el estribo y depende del VII nervio craneal, el facial. La contracción refleja de estos músculos produce cierta rigidez en la cadena de huesillos y disminuye la conductancia del sonido. La atenuación producida por este reflejo (reflejo de atenuación) es mayor para los sonidos de baja frecuencia y por ello tiende a disminuir el proceso de enmascaramiento, lo cual hace más discernibles las altas frecuencias en un ambiente con gran componente de bajas frecuencias. La contracción de estos músculos puede ser provocada por sonidos de gran intensidad (85 dB o más), por voca-

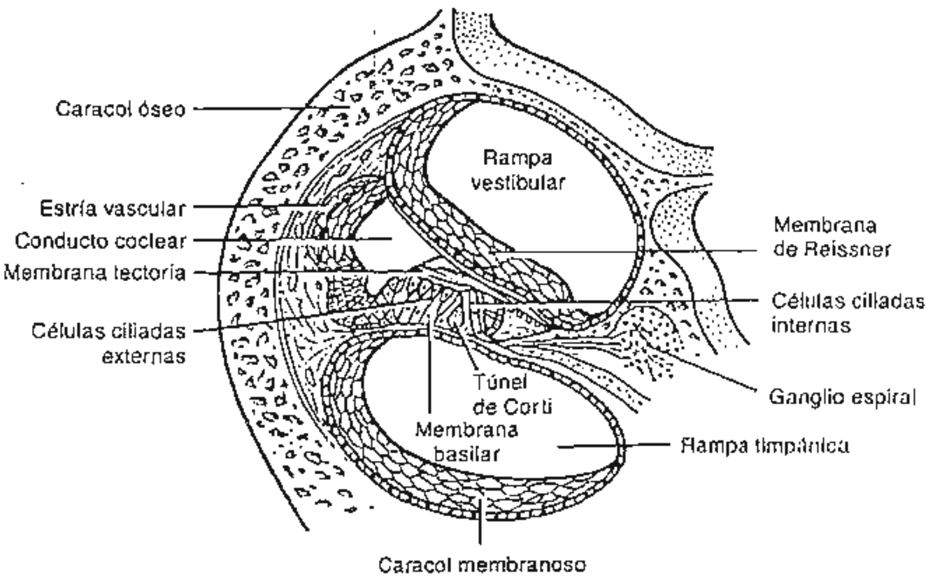

Caracol óseo
Rampa vestibular
Estría vascular
Conducto coclear
Membrana tectoria
Células ciliadas externas
Membrana de Reissner
Células ciliadas internas
Túnel de Corti
Ganglio espiral
Membrana basilar
Rampa timpánica
Caracol membranoso

Fig. 67-4. Esquema general de los tres canales paralelos de la cóclea o caracol. Estos tubos están separados por la membrana de Reissner y la membrana basilar. El órgano de Corti se apoya sobre la membrana basilar y está cubierto por la membrana tectoria que llega a apoyarse en los estereocilios de las células receptoras. Obsérvense las células ciliadas internas y externas, las fibras aferentes y los cuerpos celulares ubicados en el ganglio espiral de Corti.

lizaciones propias, estimulación táctil de la oreja o movimientos generales del cuerpo, y también se asocia a los fenómenos fásicos del sueño paradójico. Puede servir para reducir la intensidad de los sonidos y proteger al receptor, así como disminuir selectivamente la entrada de estímulos con componentes de bajas frecuencias y gran intensidad. Es tal vez por la acción de este reflejo de atenuación, que bloquea bajas frecuencias, que casi no oímos nuestra voz cuando hablamos. Este reflejo posee una latencia de 50 a 100 mseg, por lo que no ofrece protección para sonidos bruscos.

Oído interno: el caracol o cóclea. Sólo una parte del oído interno pertenece al sistema auditivo: el caracol o cóclea, ya que el laberinto es la porción que corresponde al sistema vestibular, con funciones relacionadas con el equilibrio (véase cap. 73).

En los seres humanos, la cóclea o caracol se encuentra tallada en el interior del hueso temporal. Es como un tubo enrollado 2½ veces que mide aproximadamente 32 mm de largo y 2 mm de diámetro y se encuentra a su vez dividido por membranas (el caracol membranoso) en tres cámaras: la rampa vestibular (*scala vestibuli*), separada del conducto coclear (*scala media*) por la membrana de Reissner, y la rampa timpánica (*scala tympani*), separada del conducto coclear por la membrana basilar (fig. 67-4). Sobre la membrana basilar, de gran importancia para el proceso de la audición, se encuentra ubicado el órgano de Corti, que contiene células ciliadas de origen epitelial, los receptores auditivos (fig. 67-5). Además, y como indica su nombre, la membrana tectoria se apoya como un techo sobre el órgano de Corti (fig. 67-4).

En el ápice de la cóclea el conducto coclear se encuentra cerrado, mientras que la rampa vestibular y la rampa timpánica se unen por un orificio, el helicotrema. Por tanto, los fluidos de las rampas vestibular y timpánica están en comunicación. En la base de la cóclea, la rampa vestibular se encuentra con la membrana de la ventana oval y la rampa timpánica con la membrana de la ventana redonda.

Los fluidos de la cóclea. La perilinfa, que rellena las rampas vestibular y timpánica, es similar al líquido cefalorraquídeo, con bajas concentraciones de K^+ (7 mmol/l) y más altas de Na^+ (140 mmol/l). La endolinfa, en cambio, que se encuentra en el conducto coclear, posee una concentración iónica diferente, similar a la existente en el in-

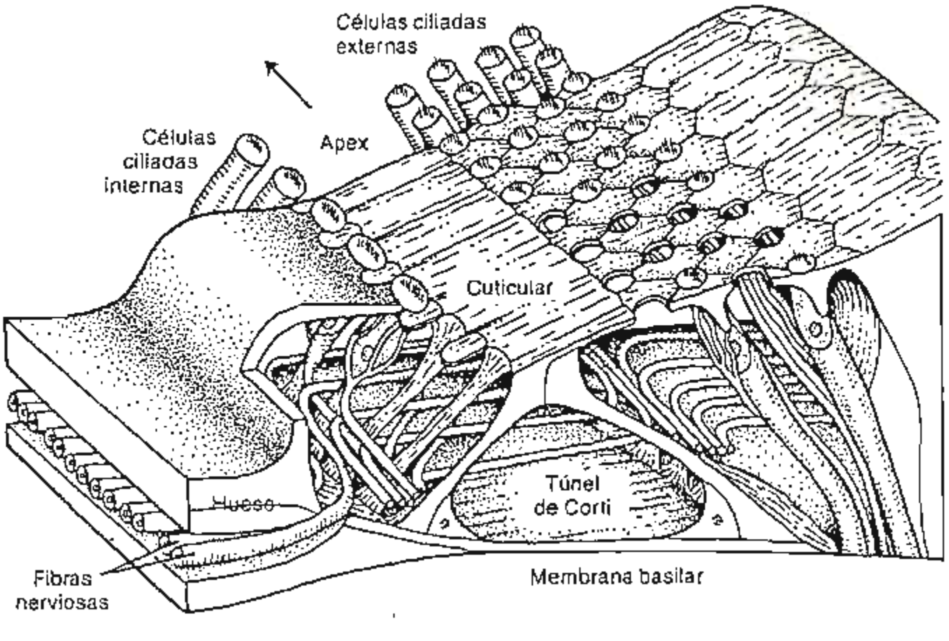

Células ciliadas externas
Apex
Células ciliadas internas
Cuticular
Hueso
Túnel de Corti
Fibras nerviosas
Membrana basilar

Fig. 67-5. Organo de Corti. Este órgano tridimensional y elemento transductor del sistema auditivo se localiza en el caracol y corresponde al oído interno. Una fila de células ciliadas internas y tres a cuatro filas de células ciliadas externas se encuentran unidas al sistema nervioso central por las fibras del nervio auditivo. Este lleva además fibras eferentes que, saliendo del SNC, terminan sobre las células receptoras, principalmente externas. (Modificada de Krieg, W. J.: Functional Neuroanatomy. Blakiston, 1953.)

terior de las células, con alta concentración de K^+ (150 mmol/l) y baja de Na^+ (1 mmol/l). La estría vascular, de tipo endotelial, ubicada en la pared externa del conducto coclear, reabsorbe Na^+ y secreta K^+ en contra de sus gradientes de concentración y determina así que la endolinfa posea un potencial (endococlear) de 80 mV, positivo con respecto a la perilinfa. Este potencial endococlear favorece la transducción de las señales, como se verá más adelante.

LA TRANSDUCCION Y EL NERVIO AUDITIVO

Se entiende por transducción a la transformación de un tipo de energía en otro diferente. Por ejemplo, el cambio de energía vibratoria aérea —sonido— en energía bioeléctrica: potencial del receptor, potencial generador y potenciales de acción en el nervio auditivo. Esta transducción se realiza en el órgano de Corti, en sus células ciliadas que constituyen el receptor auditivo propiamente dicho.

Ubicado sobre la membrana basilar, el órgano de Corti se extiende como una alfombra sobre una escalera de caracol. Las células ciliadas de este órgano poseen estereocilios que protruyen en su parte apical y se relacionan con una estructura que los cubre, la membrana tectoria. La célula ciliada receptora puede dividirse funcionalmente en dos partes por una línea imaginaria que pasa a nivel del núcleo: una porción apical, cercana a la membrana tectoria, que posee la estructura de una célula epitelial, en tanto que la porción basal tiene las características de una neurona, es decir, estructuras sinápticas en su membrana, vesículas sinápticas, etc. Esta parte de la célula ciliada es la que hace contacto con las fibras aferentes que forman el nervio auditivo y, además, adonde llegan las fibras del sistema eferente descendente (fig. 67-6).

Fisiología del caracol. La membrana de la ventana oval, empujada por los huesillos, genera una onda de presión que se propaga por la perilinfa en la rampa vestibular, asciende hasta el helicotrema y desciende por la rampa timpánica para terminar abombando hacia afuera la membrana de la ventana redonda. El caracol membranoso no es completamente rígido. La membrana basilar, la parte funcionalmente más importante, es flexible y se mueve en respuesta a las ondas de presión generadas por los sonidos. Dos hechos estructurales de la membrana basilar condicionan los movimientos con que responde a los sonidos. Primero, es más ancha en el ápex (cinco veces) que en la base de la cóclea, y segundo, su relativa rigidez es mayor en la base que en el ápex (100 veces más rígida). G. von Békésy (1960) demostró que los movimientos de los líquidos intracocleares generados por los sonidos determinan movimientos de la membrana basilar que comienzan en la base y se propagan hacia el ápex formando una "onda viajera", así como un movimiento de la mano puede generar una onda que se propaga en una cuerda cuando es sacudida bruscamente.

Las ondas de sonido mueven la membrana timpánica

↓

La membrana timpánica mueve los huesillos

↓

Los huesillos mueven la membrana de la ventana oval

↓

Los movimientos de la ventana oval mueven los fluidos cocleares

↓

Los movimientos de los fluidos de la cóclea causan finalmente la respuesta de las células ciliadas sensoriales

¿Hasta dónde continúa esta "onda viajera"? Eso dependerá de la frecuencia del sonido que la genera. Si la frecuencia es alta —sonido agudo—, la base de la membrana, más rígida, vibrará mucho y disipará la mayor parte de la energía, que, por lo tanto, no se propagará muy lejos. Los sonidos de baja frecuencia, en cambio, generan ondas viajeras que llegan más arriba, hasta la zona donde la membrana basilar es más ancha y menos rígida, hasta disipar toda su energía mecánica (fig. 67-7). Estas características de la membrana basilar crean un código para discriminar las frecuencias que componen los sonidos, que se distribuyen a lo largo de esta membrana. La máxima deformación

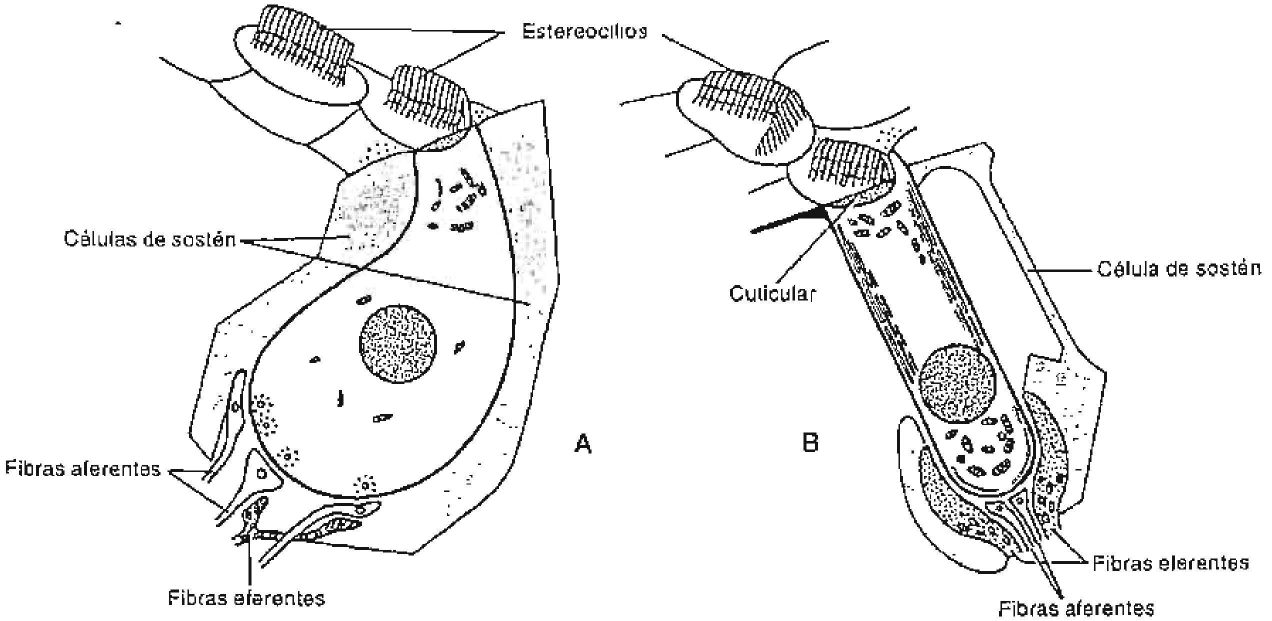


Fig. 67-6. Detalles de las células ciliadas internas (*A*) y externas (*B*). Obsérvense las diferentes disposiciones de los estereocilios en su parte apical y de los terminales aferentes y eferentes en su parte basal. La membrana cuticular establece una zona de firme soporte para estas células.

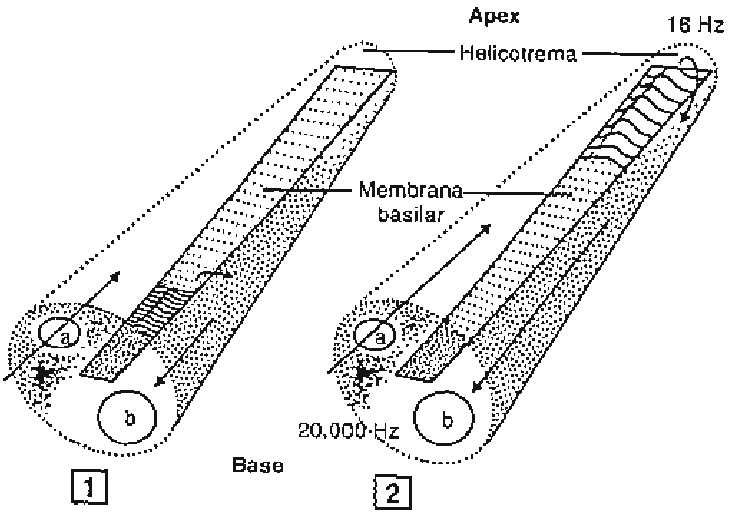


Fig. 67-7. Cambios provocados por el sonido en la membrana basilar. Aquí se muestra en forma esquemática el caracol desenrollado. *1*. Un sonido de alta frecuencia, agudo, entra por la ventana oval (*a*), deforma la membrana basilar (onda viajera) y disipa su energía en un punto cercano, en la región de la membrana basilar más rígida y angosta. La energía mecánica termina finalmente abombando hacia afuera la membrana de la ventana redonda (*b*). *2*. Un sonido de baja frecuencia, grave, provoca en cambio deformaciones de la membrana basilar (onda viajera) hasta zonas más apicales y anchas de esta membrana, cerca del helicotrema. Su energía también se disipa finalmente a nivel de la membrana de la ventana redonda (*b*).

se corresponde con un lugar preciso de la membrana basilar para cada una de las frecuencias del sonido.

Los sonidos graves, que producen la máxima deformación de la membrana basilar cerca del ápex, tienen su origen en esta parte de la cóclea, en tanto que los sonidos agudos, que producen la deformación máxima en la base, se originan en la región basal de la cóclea; entre ambos extremos se encuentran representadas todas las frecuencias audibles (fig. 67-8). En los seres humanos jóvenes las frecuencias audibles se extienden entre 16 Hz (en el ápex) y 20.000 Hz (en la base).

Estos movimientos de la membrana basilar determinan cambios en el órgano de Corti que se encuentra apoyado sobre ella, más precisamente cambios en los estereocilios de las células ciliadas. Existen dos tipos de estas células: ciliadas internas, que forman una sola fila, con un número total de 3.500 aproximadamente, y ciliadas externas, organizadas en tres a cinco filas, que totalizan un número de 15.000 a 20.000. La membrana tectoria cubre a ambos grupos de células y mantiene relaciones diferentes con las células ciliadas internas y externas. La membrana tectoria está fijada al modiolo, parte central ósea del caracol, en tanto que el resto del órgano de Corti, fijado a la basilar, puede moverse independientemente. Así, cuando la membrana basilar se desplaza a consecuencia de un movimiento de pistón del estribo generado por un sonido, las células ciliadas lo hacen simultáneamente contra una membrana tectoria fijada al modiolo y se produce un deslizamiento que tuerce los estereocilios y determina cambios en las posiciones de éstos respecto al cuerpo de las células ciliadas (fig. 67-9). Los estereocilios son relativamente rígidos y se hallan unidos unos a otros por un filamento (véase fig. 67-11, *punta de flecha*), de manera que se mueven como una unidad en un sentido u otro.

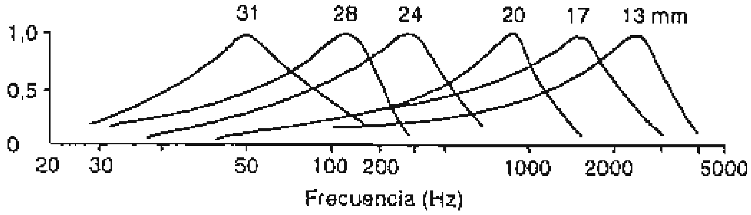


Fig. 67-8. Deformaciones de la membrana basilar (se muestran las correspondientes frecuencias). La amplitud de la onda viajera fue medida para cada frecuencia del sonido estimulante, midiendo al mismo tiempo la distancia desde el estribo en milímetros. Por ejemplo, la onda viajera con mayor desplazamiento situada a 28 mm corresponde a un sonido de aproximadamente 100 Hz. (Modificada de von Békésy, 1960.)

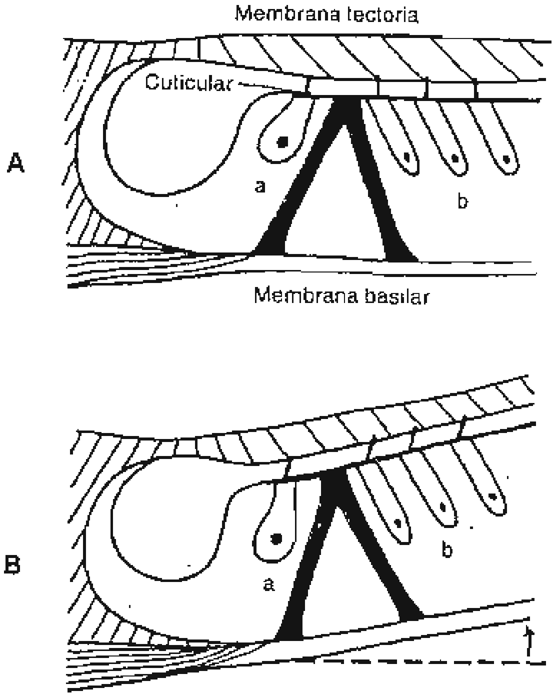


Fig. 67-9. Los movimientos de la membrana basilar provocan inclinaciones de los estereocilios. *A*. En reposo, las células ciliadas se encuentran entre las membranas cuticular y basilar, y las puntas de los estereocilios de alguna manera están más o menos ligadas a la membrana tectoria. *B*. Cuando un sonido causa la deflexión hacia arriba de la membrana basilar (*flecha*), la membrana cuticular se desliza con referencia a la tectoria (fija al modiolo óseo) y los estereocilios se tuercen y se inclinan.

¿Cómo se convierten —transducen— los cambios mecánicos de los estereocilios en señales neurales? Los registros realizados en células ciliadas *in vitro* demostraron un hecho muy importante (Hudspeth, 1985): cuando los estereocilios se inclinan en una dirección, la célula se hiperpolariza, en tanto que cuando la inclinación es hacia el lado contrario, se registra una despolarización (fig. 67-10). Estas hiperpolarizaciones y despolarizaciones producidas por la inclinación de los estereocilios constituyen el potencial del receptor, que oscila por arriba o por debajo del potencial de reposo cuyos valores son de –45mV en las células ciliadas internas y de –70 mV en las células ciliadas externas. La diferencia de potencial que se establece entre la endolinfa (+80 mV) y el interior de la célula (por ejemplo, –45 mV) es de 125 mV, y esa energía puede ser usada para la transducción. La secreción del neurotransmisor que entonces se produce dará lugar a un potencial generador, es decir, una despolarización en la fibra aferente del nervio

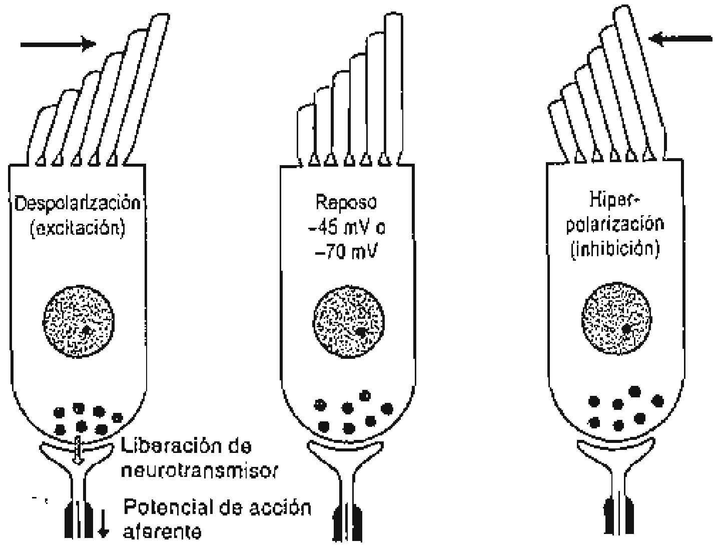

Despolarización (excitación)
Reposo -45 mV o -70 mV
Hiperpolarización (inhibición)
Liberación de neurotransmisor
Potencial de acción aferente

Fig. 67-10. Activación y desactivación de las células ciliadas. Cuando el desplazamiento y, por lo tanto, la inclinación de los estereocilios se produce hacia el estereocilio más alto, se provoca una excitación. Es decir, la entrada de K^+ y la despolarización que lleva a la liberación del neurotransmisor y a la generación final de un potencial de acción que comunica esta información al sistema nervioso central. Las células ciliadas tienen distinto potencial de reposo: –45 mV las internas y –70 mV las externas. Cuando los estereocilios se inclinan en el sentido contrario, el efecto es una hiperpolarización, lo que se traduce en una inhibición funcional.

auditivo que provocará el potencial de acción correspondiente.

¿Cuáles son las bases iónicas del potencial del receptor? El ingreso en la célula ciliada de iones K^+ a través de canales que se abren en las puntas de los estereocilios es el primer hecho que se produce a consecuencia de los cambios de inclinación de los estereocilios (fig. 67-11). Estas estructuras se encuentran ligadas entre sí por un filamento (fig. 67-11, *punta de flecha*) que une la pared de un estereocilio a la punta del siguiente de menor altura, de manera que cuando un estereocilio se inclina, los canales en la punta del estereocilio vecino se abren por un efecto mecánico de los filamentos citados. Por ende, los desplazamientos en una dirección abren mecánicamente los canales y permiten la entrada de K^+ (a diferencia de las neuronas, en las que durante la activación se produce salida de K^+), en tanto que el desplazamiento opuesto cierra estos canales. La concentración de K^+ en las cercanías de los estereocilios, separados por la membrana reticular o cuticular, es mayor que la concentración intracelular de K^+, lo cual permite el ingreso de este ion por gradiente de concentración que se suma a un gradiente eléctrico —interior de la célula negativo—. La entrada de K^+ en la célula determina una despolarización que, a su turno, activa canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes ubicados en la pared de las células ciliadas (fig. 67-11). La entrada de Ca^{2+} aumenta la despolarización y al mismo tiempo eleva la concentración de Ca^{2+} intracelular, que tiene como consecuencia la activación de canales de K^+ dependientes del Ca^{2+} localizados en la base de la célula ciliada. Esta región está rodeada de un medio extracelular con baja concentración de K^+, lo que permite la salida de los iones K^+. A medida que esta salida se cumple, la célula comienza la repolarización y disminuye a su vez la entrada de Ca^{2+}, y a medida que los canales de K^+ sensibles al Ca^{2+} se cierran, la célula retorna a la condición inicial y puede comenzar otro ciclo.

Los axones que forman el nervio auditivo tienen sus somas neuronales —primera neurona auditiva— en el ganglio espiral del órgano de Corti. Estas neuronas bipolares envían sus prolongaciones dendríticas, en parte mielinizadas, hacia las células ciliadas, en tanto que sus axones constituyen el nervio que finalmente hará contacto sináptico con las segundas neuronas auditivas que se encuentran en el núcleo coclear. Las fibras de este nervio mantienen la organización tonotópica de las células ciliadas; las fibras que se originan en el ápex de la cóclea informan sobre los sonidos graves y corren por el centro del nervio, en tanto que la fibras que provienen de la base, relacionadas con los sonidos agudos, van por la periferia de éste.

En el órgano de Corti existe una neta mayoría de células ciliadas externas respecto de las internas, con una relación de 5:1. No obstante, el 95% de las neuronas se comunican con las relativamente escasas células ciliadas internas y sólo un 5% reciben información de las ciliadas externas (fig. 67-12). Observando estos números, podemos concluir que la mayor cantidad de información que conduce el nervio auditivo corresponde a la actividad de las células ciliadas internas.

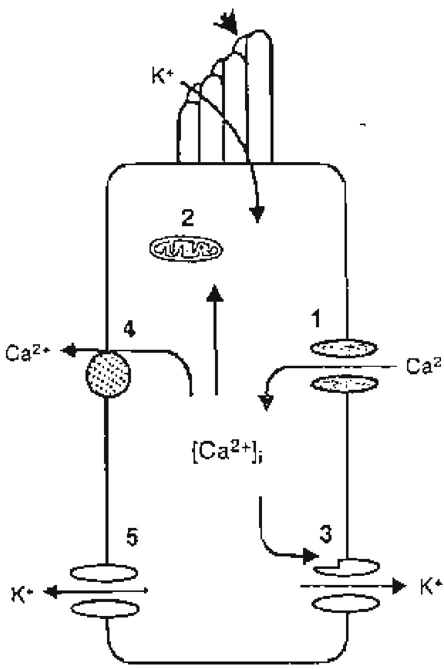


Fig. 67-11. Actividad iónica en una célula ciliada. El desplazamiento mecánico del haz de estereocilios abre los canales iónicos correspondientes al K^+, lo que determina su entrada y el primer paso de la serie. Recuérdese que la parte apical de estas células está en un medio con gran concentración de K^+ y presenta filamentos que unen a los estereocilios entre sí (*cabeza de flecha*). La despolarización provocada por el ingreso de K^+ inicia la activación (apertura) de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes (*1*). El ingreso de Ca^{2+} aumenta la despolarización de la célula y produce la activación de canales de K^+ Ca^{2+}-dependientes (*3*), lo que inicia la salida del K^+. Como la base de estas células se encuentra en un ambiente de baja concentración de K^+, éste tenderá a salir también por canales dependientes del voltaje (*5*). A medida que sale el K^+, se inicia la repolarización y disminuye la activación de los canales de Ca^{2+}. Además, la concentración de Ca^{2+} disminuye porque las mitocondrias (*2*) secuestran parte de él, y por la activación de una bomba de expulsión de Ca^{2+} (*4*). El potencial intracelular retorna a valores iniciales y se prepara para un nuevo ciclo de activación. (Datos de Hudspeth, 1985.)

Las células ciliadas externas poseen actina y probablemente miosina —proteínas contráctiles— en su citoesqueleto, y pueden, por lo tanto, moverse. Los estereocilios de estas células están firmemente unidos a la membrana tectoria, a diferencia de las internas, y la base celular a la membrana basilar. Cuando las proteínas contráctiles se activan, provocan movimientos en la membrana basilar que la acercan o la alejan de la membrana tectoria. Estas células pueden entonces cambiar las relaciones entre dichas membranas y aumentar la amplitud de la "onda viajera" que se propaga por la membrana basilar. En vista de estas propiedades mecánicas, se dice que las células ciliadas externas actúan como un amplificador coclear. Cuando las células ciliadas externas amplifican el movimiento de la membrana basilar, los estereocilios de las células ciliadas internas se inclinan más y se incrementa entonces el proceso de transducción. Esta es una función importante de las células ciliadas externas.

Emisiones de la cóclea. Colocando un pequeño micrófono cerca de la membrana del tímpano se puede observar, luego de la estimulación sonora, la aparición de un "eco" entre 5 y 15 mseg después, llamado eco de Kemp (1978), generado por las células ciliadas. Este eco no se observa en personas con sordera que presentan lesión de dichas células. También se registran emisiones espontáneas, es decir, que la cóclea posee la capacidad de generar emisiones acústicas por un mecanismo de transducción inversa (esto es, movimientos en la cóclea pueden producir, a la inversa, sonidos).

En el nervio auditivo se encuentran axones eferentes que provienen del sistema nervioso central y que terminan principalmente en la base de las células ciliadas externas. Estas fibras eferentes, que corresponden al sistema olivococlear, pueden producir cambios en el estado contráctil de las células ciliadas externas, alterar la "onda viajera" o generar movimientos que podrían provocar la transducción inversa y/o modificar el grado de excitación de las células ciliadas internas.

Potenciales eléctricos registrables en la cóclea. Se describen dos tipos de potenciales cocleares: a) potenciales independientes de estímulos sonoros, y b) potenciales relacionados con el sonido.

En relación con los primeros, si un electrodo adecuado atraviesa las diferentes estructuras del caracol, se puede registrar, cuando penetra en el conducto coclear, un potencial de +80 mV con respecto a la rampa timpánica, llamado potencial endococlear. Se presume que este potencial es generado por secreciones iónicas producidas en la estría vascular. Cuando el electrodo penetra en la zona del órgano de Corti propiamente dicho, el potencial se hace negativo (–50 mV). La presencia de estos potenciales es esencial para el funcionamiento normal de las células ciliadas.

Los potenciales relacionados con el sonido son varios. 1) El *potencial microfónico coclear* se obtiene en respuesta a un sonido y es similar al que produce un micrófono, ya que reproduce ciclo a ciclo el sonido estimulante. Se supone que no tiene latencia y su amplitud aumenta paralelamente con la intensidad del sonido. Este potencial se puede registrar desde lejos, por ejemplo, desde la ventana redonda. Pero su origen está en dos generadores diferentes que son las células ciliadas internas y las externas, desde donde un microelectrodo intracelular puede registrar la actividad microfónica (fig. 67-13). 2) El *potencial de suma* es un cambio de corriente continua (dc) producido en la cóclea en respuesta al sonido. Se genera en las células ciliadas externas y también en las internas, y recibe posibles contribuciones de cambios metabólicos de las células de sostén y de la estría vascular. Cuando un electrodo de registro atraviesa la lámina reticular —cuticular—, este potencial invierte su signo al mismo tiempo que el microfónico invierte su fase, lo que indica que el generador se encuentra allí. 3) El *potencial de acción compuesto del nervio auditivo* depende de la existencia de un estímulo sonoro. Puede registrarse también en las cercanías del nervio auditivo, por ejemplo, desde la ventana redonda (fig. 67-13). Revela no sólo el grado de excitación de las fibras del nervio auditivo, sino también el grado de sincronización de sus descargas. Cuanto más fibras excitadas y/o sincronizadas, mayor amplitud mostrará este potencial. La amplitud de la onda N1 del potencial de acción compuesto del nervio auditivo es función directa de la intensidad del estímulo y del número de fibras que descargan sincrónicamente. Cada neurona del ganglio espiral de Corti inerva a una sola

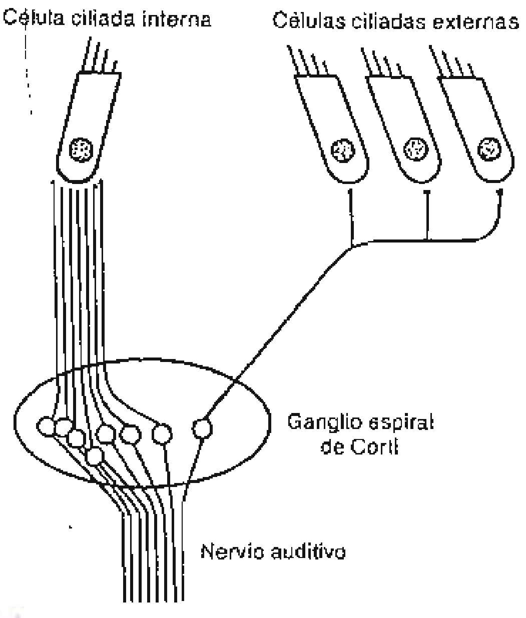


Fig. 67-12. Inervación de las células ciliadas por las neuronas del ganglio de Corti. El 95% de las fibras aferentes provienen de las células ciliadas internas y el 5% restante de las células ciliadas externas.

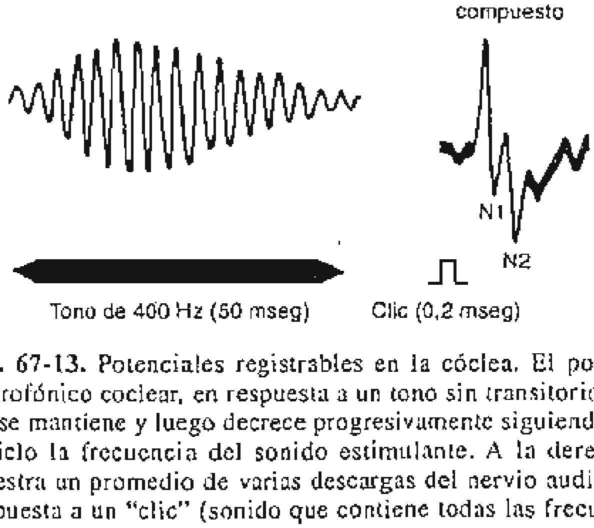


Fig. 67-13. Potenciales registrables en la cóclea. El potencial microfónico coclear, en respuesta a un tono sin transitorios, crece, se mantiene y luego decrece progresivamente siguiendo ciclo a ciclo la frecuencia del sonido estimulante. A la derecha se muestra un promedio de varias descargas del nervio auditivo en respuesta a un "clic" (sonido que contiene todas las frecuencias sincronizadas), con dos deflexiones negativas, N1 y N2. Se trata de la descarga sincronizada de casi todas las fibras del nervio, generada por el "clic".

célula ciliada, por lo que las fibras del nervio auditivo responden principalmente a una particular frecuencia del sonido.

Las fibras del nervio auditivo no pueden descargar suficientemente rápido como para seguir ciclo a ciclo a los sonidos de alta frecuencia. Las descargas de las fibras aferentes poseen un período refractario de aproximadamente 1 mseg y, por consiguiente, la suma de la duración del potencial de acción más el período refractario impide que exista una respuesta por ciclo más allá de los 500 Hz. Dado que en el ser humano la frecuencia de sonido audible máxima es de 20.000 Hz, se requiere otro mecanismo, más allá de la descarga "un potencial de acción-un ciclo", para conducir la información.

Curvas de sintonía en fibras del nervio auditivo. Como se muestra en la figura 67-14, el número de impulsos nerviosos —registrados directamente con un microelectrodo— generados en una sola fibra del nervio auditivo en respuesta a tonos de intensidad y frecuencia crecientes presenta una distribución especial. Cuando se grafica el umbral para cada frecuencia de sonido, es decir, la mínima intensidad a la que descarga la fibra, se construye una curva de sintonía. Cada fibra responde a una banda más ancha de frecuencias ante incrementos de la intensidad del sonido. El umbral más bajo de la curva se denomina *frecuencia característica*. Por tanto, la frecuencia característica es aquella frecuencia del sonido de mínima intensidad que produce descargas de la fibra, y se corresponde con la punta de la curva de sintonía. Estas fibras presentan además descargas llamadas espontáneas, es decir, conducen continuamente potenciales de acción. Se han postulado diversas explicaciones para este fenómeno. Al menos parte de esta actividad "espontánea" sería en realidad producida por ruidos del propio cuerpo —cardíacos, circulatorios, respiratorios, etc. (Velluti y col., 1994)— que no llegan a ser conscientes. La sintonía con la frecuencia del sonido se mantiene de manera similar en toda la vía auditiva, incluida la corteza auditiva primaria.

Ante una estimulación sonora aumenta el número de descargas de potenciales de acción en las fibras del nervio auditivo, y la forma como se distribuye en el tiempo este aumento puede ajustarse a distintos patrones. Para analizar la distribución probabilística de las descargas se recurre al histograma posestímulo computarizado.

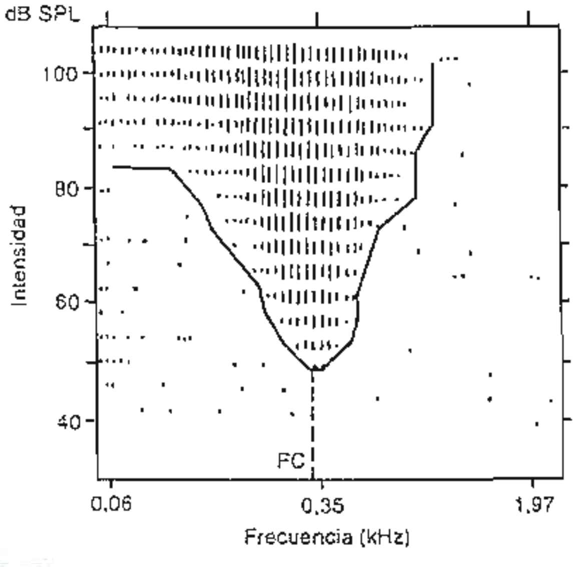


Fig. 67-14. Curva de sintonía de una fibra del nervio auditivo. A medida que crece la intensidad del sonido, la fibra responde a un rango mayor de frecuencias. La línea continua envolvente indica el umbral para cada frecuencia. *FC*, frecuencia característica.

Cuando se registran diferentes fibras del nervio auditivo, se observa que se mantiene una misma distribución temporal de las descargas que corresponde al llamado tipo primario (*primary-like*). Como se verá más adelante, los histogramas posestímulo muestran muchos cambios en núcleos superiores del sistema auditivo, lo que indica la existencia de distintos procesamientos.

SISTEMA AUDITIVO CENTRAL

Sistema aferente

En la figura 67-15 se ilustra un esquema de las vías y estaciones sinápticas más importantes del sistema auditivo ascendente. La primera neurona se encuentra en el ganglio de Corti, y sus axones forman el nervio auditivo, parte del VIII par craneal. Este nervio termina haciendo sinapsis en las segundas neuronas de esta vía, ubicadas centralmente en las distintas partes del núcleo coclear, en la región bulbopontina.

Se recurrió a diversos métodos para describir esta vía: lesiones y degeneraciones celulares, tinciones intracelulares con sustancias trazadoras, acción de la desoxiglucosa marcada, etc., pero los resultados precisos y fácilmente reproducibles derivan de los registros electrofisiológicos. Los potenciales provocados ("evocados") en el gato, que se reproducen en la figura 67-16, son un ejemplo de ello. Con electrodos de registro colocados previamente en cada núcleo auditivo y en la corteza, mediante amplificadores y sistemas de promediación de señales computarizados, las respuestas bioeléctricas a estímulos sonoros breves determinan cambios de voltaje que conforman lo que definimos como potenciales provocados. Las diferencias en sus formas y sobre todo el tiempo de latencia que demoran en producirse —cuanto más lejos del receptor se efectúa el registro, mayor es la latencia— reproducen fielmente la vía anatómica, dado que la actividad iniciada en el receptor y en el nervio auditivo por un estímulo invade el sistema nervioso central de forma ordenada, ascendiendo núcleo por núcleo.

La formación reticular también es invadida por fibras colaterales de las vías sensoriales y en particular de la auditiva. Estudios anatómicos y funcionales revelan que esta región participa enviando la información de manera difusa y también organizada hacia los centros de procesamiento superiores.

El cerebelo recibe la información auditiva que probablemente integra con señales visuales y somestésicas que, en coordinación con el colículo superior, le permitirán controlar los movimientos de la cabeza implicados en la búsqueda de las fuentes sonoras en el espacio. Pero posee seguramente otras funciones relacionadas con la audición; por ejemplo, se han descrito influencias originadas en el cerebelo que se expresan modificando el ingreso de las señales auditivas (Velluti y Crispino, 1979).

Una mayor discriminación les cabe a los registros unicelulares, tanto extracelulares como intracelulares. Desde este punto de vista, reduccionista de alguna manera, se pueden analizar detalles de la actividad neuronal individual. Por ejemplo, se pueden clasificar las neuronas de acuerdo con sus descargas en el tiempo, como se mencio-

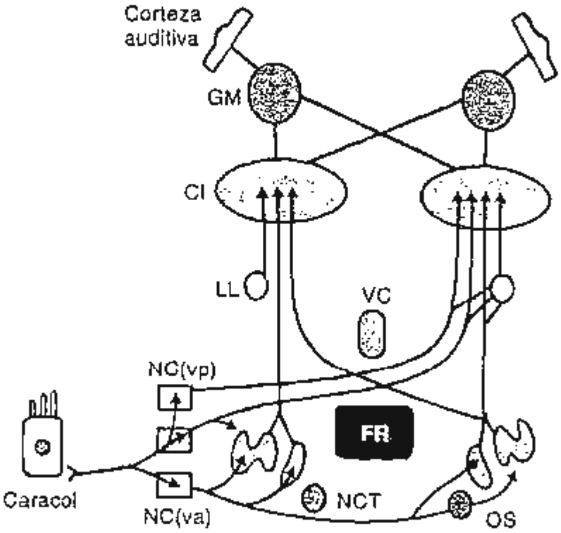


Fig. 67-15. Esquema de la vía auditiva. Se observa que la información se puede conducir casi de igual forma a ambas cortezas, es decir, posee representación bilateral. *NC(va)*, núcleo coclear ventral anterior; *NC(vp)*, núcleo coclear ventral posterior; *NCT*, núcleo del cuerpo trapezoide; *OS*, oliva superior; *FR*, formación reticular; *VC*, vermis cerebeloso; *LL*, núcleos del lemnisco lateral; *CI*, colículo inferior; *GM*, cuerpo geniculado medial.

nó anteriormente; se pueden analizar las características biofísicas de sus membranas, sus procesos excitatorios e inhibitorios, etcétera.

Núcleo coclear. Este núcleo, localizado en la región bulbopontina del tronco cerebral, contiene las segundas neuronas auditivas. Su principal aferencia la constituyen las fibras que componen el nervio auditivo, axones de la primera neurona localizada en el ganglio de Corti, que se dividen en dos al entrar en el núcleo coclear: una rama hacia el núcleo coclear ventral anterior y otra hacia el núcleo coclear ventral posterior; además, esta última rama continúa para terminar en el núcleo coclear dorsal (fig. 67-17) (Lorente de Nó, 1981).

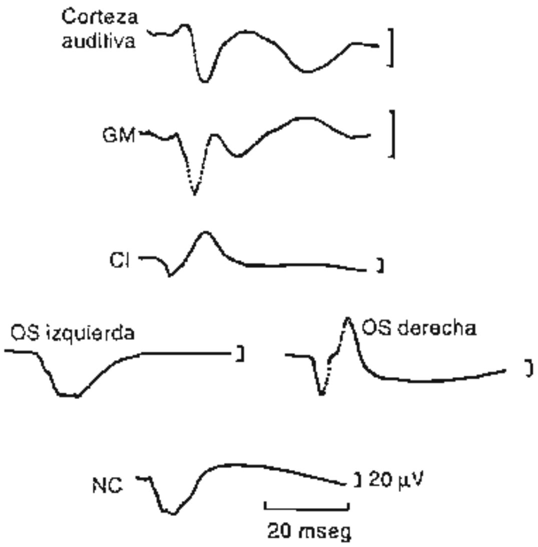


Fig. 67-16. Potenciales provocados ("evocados") auditivos registrados directamente en los núcleos y la corteza del gato. En la respuesta de la oliva superior (*OS*) izquierda y derecha se observa la diferencia entre los potenciales que responden al oído derecho y al izquierdo. A medida que ascendemos hacia la corteza, cada potencial presenta una latencia mayor, es decir que ha atravesado más sinapsis y ha empleado más tiempo de conducción. *NC*, núcleo coclear; *CI*, colículo inferior; *GM*, cuerpo geniculado medial.

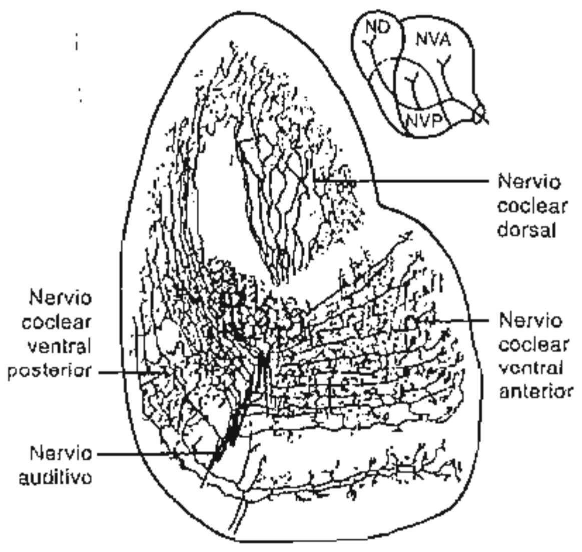

ND
NVA
NVP
Nervio coclear dorsal
Nervio coclear ventral posterior
Nervio coclear ventral anterior
Nervio auditivo

Fig. 67-17. Dibujo y esquema del núcleo coclear. *ND*, núcleo coclear dorsal; *NVA*, núcleo ventral anterior; *NVP*, núcleo ventral posterior. (Modificada de Lorente de Nó, 1981.)

El estricto orden que poseen estas fibras que conducen información proveniente de las distintas células ciliadas conserva la organización tonotópica en el núcleo coclear. Esta organización, que es una distribución en el espacio de las frecuencias analizadas por el receptor, se reproduce tres veces en el núcleo y da lugar así a mapas tonotópicos. Existe un mapa en cada región ventral —anterior y posterior— y otro en la dorsal, en los que las neuronas que responden a tonos altos se sitúan dorsalmente en cada núcleo y las que responden a tonos graves ventralmente.

Las neuronas de las tres regiones del núcleo coclear poseen diferentes propiedades eléctricas, con diferentes neurotransmisores y conexiones; es muy probable que esto se correlacione con distintas funciones. En general, las neuronas del núcleo coclear ventral anterior muestran propiedades eléctricas similares a las de las fibras del nervio auditivo, por lo que puede considerárselas simples estaciones, en tanto que las del núcleo dorsal presentan las respuestas más complejas. Las células del núcleo ventral posterior tienen propiedades intermedias.

De la gran variedad de tipos anatómicos neuronales existentes en este núcleo, son típicas las grandes neuronas esféricas del núcleo anteroventral que poseen terminales sinápticos grandes, los bulbos terminales de Held. Además hay células esféricas pequeñas, globulares, multipolares, tipo "pulpo", granulares, piramidales, etcétera.

Neurotransmisores. Los neurotransmisores liberados por las fibras del nervio auditivo son aminoácidos excitatorios del tipo del glutamato y aspartato (Wenthold y Martin, 1984). Los transmisores inhibitorios serían el ácido γ-aminobutírico (GABA) y la glicina (Peyret y col., 1987). La acetilcolina es el más importante transmisor de los terminales del sistema auditivo eferente descendente.

Clasificación electrofisiológica. De acuerdo con Pfeiffer (1966), la actividad de las neuronas del núcleo coclear puede clasificarse considerando el desarrollo temporal de dicha actividad en los histogramas posestímulo.

1. *Respuestas de tipo primario (primary-like).* Los histogramas posestímulo de estas neuronas son iguales a los de las fibras del nervio auditivo: muestran un pico inicial

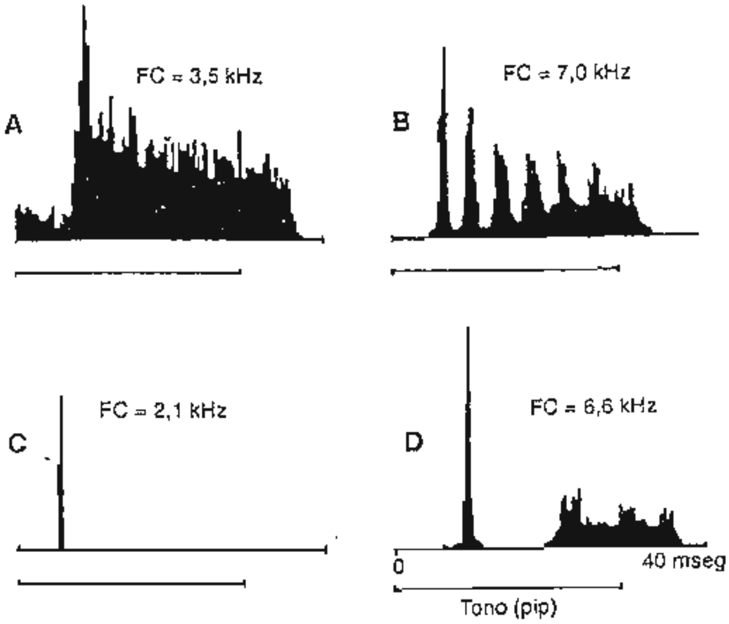


Fig. 67-18. Clasificación de las neuronas del núcleo coclear de acuerdo con el histograma posestímulo. *A*. Tipo primario, similar a lo que se observa en una fibra del nervio auditivo. *B*. Respuesta entrecortada (*chopper*). *C*. Respuesta al inicio del sonido. *D*. Respuesta con pausa. Esto evidencia una nueva etapa en el procesamiento de la información que le envía la cóclea.

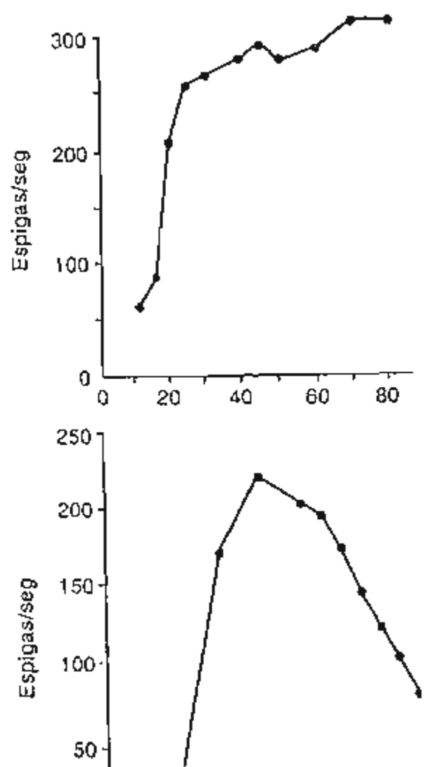


Fig. 67-19. Curvas intensidad-respuesta. La *curva superior* indica que, a mayor intensidad de sonido, se encuentra, hasta cierto punto, una mayor cantidad de potenciales de acción en una neurona del núcleo coclear. Esta curva se denomina de tipo monotónico. La *inferior* es de tipo no monotónico, dado que a cierta intensidad el número de descargas comienza a descender. Esto indica que se ha desarrollado un proceso inhibitorio que determina que esta neurona disminuya su descarga pese a los incrementos de la intensidad del sonido.

de gran actividad seguido de un descenso progresivo (fig. 67-18, *A*). Este tipo de respuesta se observa en el núcleo ventral, particularmente en las células esféricas, aunque no en forma exclusiva.

2. *Respuestas al inicio (onset)*. Se caracterizan por un pico de gran actividad al comienzo del tono estimulante, sin respuesta posterior, o muy escasa, pese a que el tono continúa por 20 mseg o más (fig. 67-18, *C*). Puede suponerse que se trata de una excitación provocada por el comienzo del tono, seguida de una inhibición retardada que elimina la respuesta durante la mayor parte del tiempo en que está presente el tono estimulante.

3. *Respuestas entrecortadas (chopper)*. Se caracterizan por descargas neuronales repetitivas durante el estímulo sonoro. El histograma posestímulo muestra una serie de picos de aumento de la probabilidad de descarga en el tiempo, cuya amplitud declina progresivamente (fig. 67-18, *B*). La frecuencia de aparición de los picos en el histograma posestímulo no guarda ninguna relación con la frecuencia del sonido estimulante. Posiblemente estas células reciben gran número de entradas sinápticas que las despolarizan y que provocan descargas regulares cada vez que el potencial de membrana llega al umbral. Esta forma de descarga no se asocia con ningún tipo neuronal en particular y se encuentra principalmente en el núcleo ventral posterior y en el dorsal.

4. *Respuesta con pausa (pauser)*. Estas neuronas descargan al inicio del sonido, presentan una pausa y luego recuperan la actividad (fig. 67-18, *D*).

En general, los tipos de histogramas posestímulo observados en las respuestas de las neuronas del núcleo coclear revelan los diferentes procesamientos de la información que llega; probablemente cada uno de ellos represente, en parte, cómo son analizados a este nivel de la vía los distintos datos de que se compone el estímulo auditivo.

Excitación e inhibición. Las neuronas del núcleo coclear muestran intensos procesos inhibitorios que modulan sus respuestas. La figura 67-19 indica que existen fenómenos inhibitorios que hacen disminuir la respuesta de una neurona a pesar del incremento del sonido estimulante (fig. 67-19, curva intensidad-respuesta inferior, no monotónica). Se observa una menor influencia inhibitoria en el núcleo ventral anterior, en tanto que ésta aumenta en el ventral posterior y más aún en el núcleo dorsal. Las curvas de sintonía excitatorias se encuentran rodeadas por áreas laterales de inhibición, lo que produce un efecto de contraste que resalta la respuesta excitatoria (fig. 67-20).

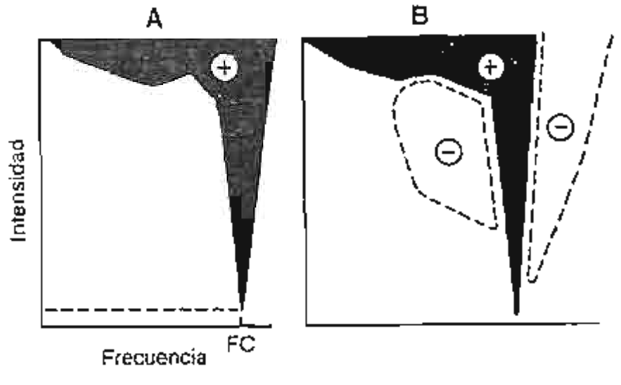


Fig. 67-20. Curvas de sintonía en el núcleo coclear. La parte negra corresponde a áreas de excitación (*A* y *B*). Las zonas punteadas —áreas inhibitorias laterales (*B*)— aumentan el contraste con la zona de excitación. *FC*, frecuencia característica.

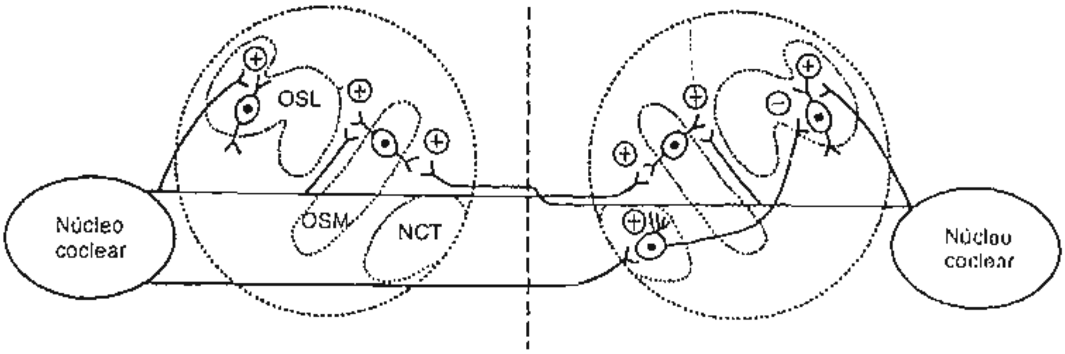


Fig. 67-21. Conexiones esquemáticas del complejo olivar superior. Las fibras aferentes que llegan desde los núcleos cocleares ipsilateral y contralateral, por primera vez en la vía auditiva, pueden terminar sobre una misma neurona de esta región. El signo positivo y negativo indica que esa sinapsis es excitatoria o inhibitoria, respectivamente. *OSL*, oliva superior lateral; *OSM*, oliva superior medial; *NCT*, núcleo del cuerpo trapezoide.

Dos fuentes de inhibición se han propuesto para dar cuenta de este fenómeno en el núcleo coclear dorsal. Evans y Nelson (1973) sugirieron que la inhibición partiría del núcleo ventral anterior, dado que la estimulación de este núcleo la provoca mientras que la inyección de anestésicos locales la disminuye. Otros han postulado que la inhibición podría provenir también de interneuronas del núcleo coclear dorsal.

Se puede inferir una división funcional de este juego de inhibiciones. Por un lado, el núcleo coclear anterior, sin mayor inhibición, pasa la información a las siguientes neuronas auditivas en la oliva superior. En tanto, los núcleos dorsales, que incluyen intensas inhibiciones, modulan la entrada sensorial enviando las señales directamente a los núcleos del lemnisco lateral y al colículo inferior.

La mayoría de los experimentos que dieron lugar a los datos presentados fueron realizados bajo anestesia. En sujetos en vigilia la situación es seguramente más complicada. La acción de conexiones centrífugas, que desde los centros superiores inervan este y otros núcleos auditivos, agregan al procesamiento de la entrada sensorial las influencias del estado general del sistema nervioso central.

Complejo olivar superior. Consiste en un agrupamiento nuclear ubicado ventralmente en la protuberancia. En el ser humano y en el gato, que es el animal más estudiado, posee tres núcleos principales: la oliva superior lateral, la oliva superior medial y el núcleo medial del cuerpo trapezoide (fig. 67-21). La oliva lateral y medial está rodeada por una serie de núcleos llamados periolivares. El complejo olivar superior es la primera región de integración biauricular, es decir que recibe información de ambos oídos.

La oliva superior lateral posee una estructura macroscópica con forma de *S*. Sus neuronas más características presentan dos penachos dendríticos en los polos del soma, dispuestos en ángulos rectos en relación con la curvatura general del núcleo. Las lesiones del núcleo coclear muestran, por degeneración, que las fibras provenientes del núcleo coclear ipsilateral terminan en el penacho dendrítico más lateral de la oliva superior lateral, en tanto que las que provienen del núcleo coclear contralateral hacen sinapsis con el penacho dendrítico medial. Estas últimas —las fibras contralaterales— poseen una estación sináptica en el núcleo medial del cuerpo trapezoide.

Las células de la oliva superior medial reciben aferentes de modo similar a la oliva superior lateral. No poseen estación sináptica en el núcleo medial del cuerpo trapezoide, sino que hacen contacto directo con un penacho dendrítico.

Hay tres vías que, saliendo del núcleo coclear, llegan al complejo olivar: 1) la estría ventral, que forma parte del cuerpo trapezoide y termina en la oliva superior homolateral y también en la contralateral: esta última hace una sinapsis en el núcleo medial del cuerpo trapezoide y activa una neurona inhibitoria que se proyecta hasta la oliva superior lateral; 2) la estría intermedia, y 3) la estría dorsal, que sale del núcleo coclear dorsal y, sin hacer contactos sinápticos en el complejo olivar superior, se proyecta al núcleo del lemnisco lateral y al colículo inferior.

Fisiología del complejo olivar superior. Los tres núcleos descritos presentan tonotopía, es decir que la distribución tonal realizada por la cóclea se mantiene también en el espacio del complejo olivar superior.

Funcionalmente, la mayoría de las neuronas de la oliva superior lateral se comportan excitándose (E) por la estimulación sonora homolateral e inhibiéndose (I) por la estimulación contralateral, por lo que constituyen neuronas denominadas EI (fig. 67-22). Otros grupos los componen

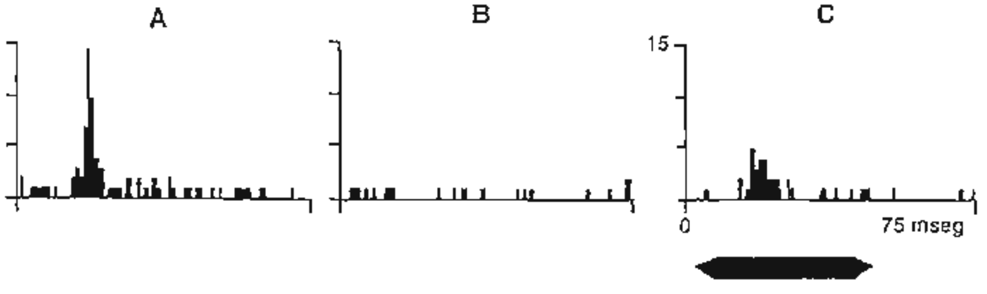


Fig. 67-22. Histogramas posestímulo de una neurona de la oliva superior lateral. *A*. Con un estímulo ipsilateral se obtiene una respuesta con gran probabilidad de descarga al comienzo del estímulo. *B*. Cuando se estimula el oído contralateral no se obtiene respuesta alguna. El diagnóstico es el de una célula de tipo excitatorio-inhibitorio (EI). *C*. Al estimular biauricularmente, la respuesta es menor que la provocada por la estimulación ipsilateral.

células EE (excitatoria-excitatoria) y EO (excitatoria-sin respuesta).

En el proceso de fusión biauricular, que tiene lugar por primera vez en esta región de la vía auditiva, el cerebro compara la información recibida de cada oído. Se ha demostrado que los indicadores básicos espaciales que usa el cerebro humano son las diferencias en el tiempo de llegada y en la intensidad de las ondas sonoras que arriban a los oídos desde un foco dado en el espacio.

Las neuronas de la oliva superior lateral son sensibles en particular a diferencias en la *intensidad* del sonido que llega a los oídos. Una onda sonora proveniente de una fuente situada a la derecha llegará primero al oído derecho y después de cierto tiempo al izquierdo. En estas condiciones se produce una diferencia de tiempo y de intensidad del sonido en cada oído porque, al ser atenuado por la "sombra de la cabeza", llega al oído izquierdo con menor intensidad. Los cambios en la presión sonora que llega al oído externo dependen de la dirección del sonido. Esta es una clave importante. El pabellón de la oreja colabora en la ubicación de los sonidos en el espacio: en los seres humanos permite distinguir si el sonido llega desde abajo o desde arriba y si se produce adelante o detrás del oído externo, y en los animales, además, es móvil.

Se puede demostrar fácilmente el uso que hace el cerebro humano de la disparidad de sincronía y de intensidad de los tonos que llegan a los oídos. Por ejemplo, si se usan auriculares y se envían tonos iguales a ambos oídos, no se perciben dos señales sino sólo una que parece originarse en algún lugar exterior o interior de la cabeza. Si los dos sonidos se presentan con igual intensidad y simultáneamente (sincrónicos), se los percibe como un sonido que surge en el centro de la cabeza. Si se reduce luego la intensidad en un oído o se retrasa en éste el tono con respecto al otro, la fuente sonora parece trasladarse en dirección del oído opuesto.

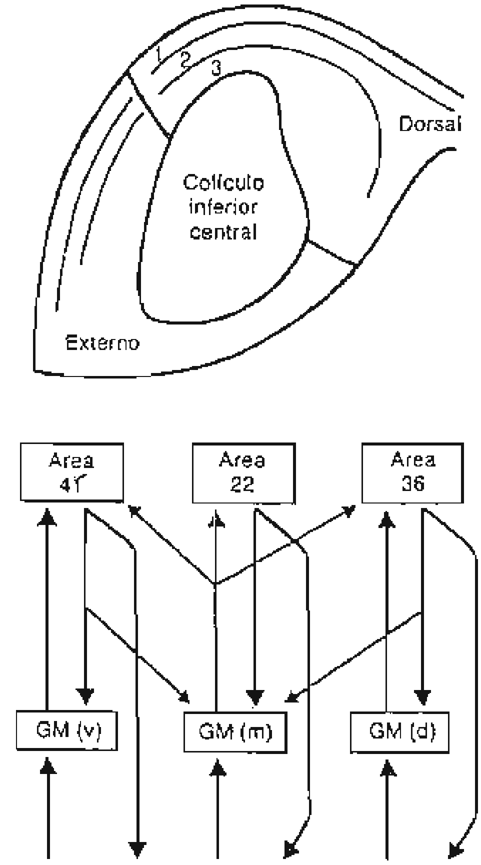


Fig. 67-23. Esquemas de la conformación anatómica del colículo inferior (*parte superior*) y de sus conexiones aferentes y eferentes con la corteza auditiva. *GM*, cuerpo geniculado medial; *CI*, colículo inferior. (Modificada de Huffman y Henson, 1990.)

En la oliva superior lateral todas o casi todas las neuronas responden a la estimulación de ambos oídos, es decir, son biauriculares. El 75% son EI; así, estas neuronas responden a diferencias de intensidad del sonido entre ambos oídos, y la mayoría de ellas son células con frecuencias características en el rango de las frecuencias altas. Además, también son sensibles a las variaciones temporales de llegada de las ondas sonoras.

En situación opuesta se encuentran las neuronas de la oliva superior medial. La mayoría de ellas son de tipo EE y por lo tanto no responden a diferencias de intensidad. Están diseñadas para detectar principalmente diferencias temporales y responden mejor, en general, a frecuencias bajas de sonido.

La distinta forma de activación de las células de la oliva superior lateral y superior medial según el lado estimulado es la base fisiológica de la audición biauricular. Las diferencias en la intensidad y en el tiempo de llegada de la información auditiva generan asimetrías que permiten conocer la ubicación de las fuentes sonoras en el espacio.

Seguramente esta integración es más compleja que lo que postula la teoría denominada *duplex*, que sostiene que la diferencia de fase (tiempo) es la clave para localizar sonidos de baja frecuencia, y la diferencia de intensidad interauricular, la clave para localizar sonidos de alta frecuencia. No se pueden obviar las influencias de los movimientos de la cabeza o el movimiento de la fuente sonora, de manera tal que la discriminación de la dirección de la fuente sonora en el espacio real es el resultado de una compleja integración de múltiples entradas, la más importante de las cuales seguramente es la auditiva, pero con el agregado de información somatestésica y probablemente visual.

Neurotransmisores. En el complejo olivar superior actuarían como tales los aminoácidos excitatorios que están presentes en sus diferentes niveles y que serían responsables de la excitación producida por las entradas.

Las proyecciones desde los núcleos del cuerpo trapezoide a la oliva superior lateral incluyen además colaterales glicinérgicas inhibitorias. Otro importante neurotransmisor inhibitorio como el GABA también se localiza en el soma de neuronas del núcleo del cuerpo trapezoide y en algunas neuronas periolivares.

El sistema eferente olivococlear se origina en las neuronas periolivares, que son células colinérgicas y también peptidérgicas.

Colículo inferior (tubérculo cuadrigémino posterior). Los colículos inferiores conforman el par posterior de los cuatro lobulillos localizados en la parte dorsal del tronco cerebral. Son estaciones sinápticas aferentes, eferentes y de reflejos auditivos, en tanto que los colículos superiores son también centros de integración multisensorial y de reflejos visuales.

Su estructura interna está organizada en tres subnúcleos: central, externo y dorsal (Huffman y Henson, 1990). El colículo inferior central recibe aferencias del núcleo coclear ventral y dorsal, del complejo olivar superior y de los núcleos del lemnisco lateral. Se proyecta primariamente hacia el núcleo geniculado medial en su porción ventral (fig. 67-23). Sus conexiones descendentes, como se verá más adelante, se dirigen al complejo olivar superior y al núcleo coclear. El colículo inferior dorsal recibe fibras de la corteza auditiva y proyecta axones hasta el colículo inferior central, de manera que éste, el central, recibe conexiones indirectas desde la corteza auditiva, aunque también se han descrito conexiones directas (Saldaña y col., 1996; Saldaña y Merchan, 1992). El colículo inferior externo es polisensorial, recibe información auditiva y somatestésica; así, una neurona excitada por una entrada auditiva puede ser inhibida por una estimulación táctil simultánea.

El colículo inferior central es un importante centro de integración y estación sináptica obligada de toda la información auditiva ascendente. Posee una estructura interna en capas, conformada por láminas de fibras aferentes y las dendritas de las neuronas propias (Oliver y Morest, 1984). Estas láminas están asociadas funcionalmente a regiones con neuronas que responden a isofrecuencias; en la parte dorsal se encuentra la representación de tonos bajos (bajas frecuencias), en tanto que las altas frecuencias se obtienen en zonas ventrales (Semple y Aitkin, 1979). Se ha demostrado una organización tonotópica muy precisa en el colículo inferior central, pero este mapa cocleotópico no es plano sino de dos dimensiones, ya que se inclina hacia adelante dentro del núcleo.

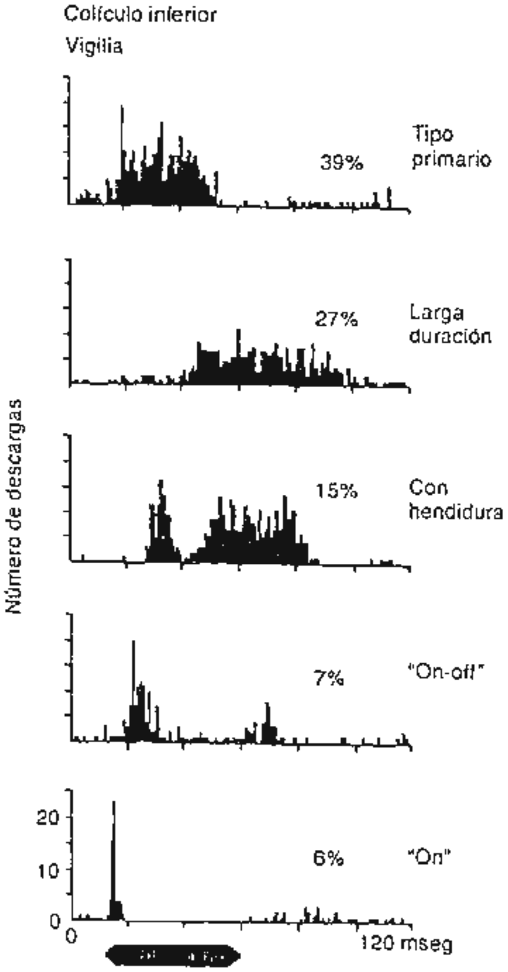


Fig. 67-24. Tipos de histogramas posestímulo de neuronas del colículo inferior. Registro *in vivo* en un cobayo en vigilia. Fijando la intensidad de estimulación sonora, las descargas neuronales se pueden clasificar en las diversas formas que se muestran y con los correspondientes porcentajes. (Modificada de Morales-Cobas y col., 1995.)

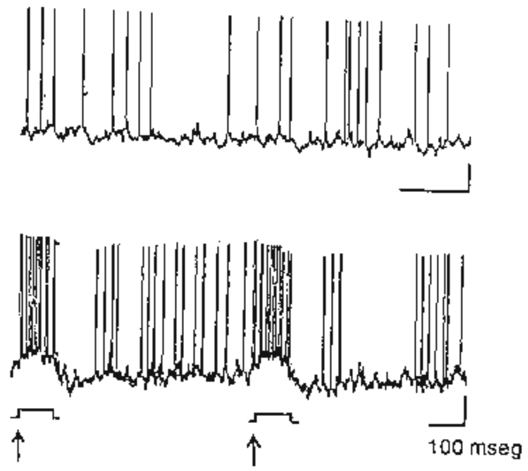


Fig. 67-25. Ejemplo de respuestas intracelulares *in vivo* de una neurona del colículo inferior central (registro efectuado en un cobayo en vigilia). Se observan oscilaciones del potencial de membrana debido a las múltiples entradas sinápticas que le llegan continuamente. Se muestran las descargas espontáneas (*registro superior*) y el incremento de la frecuencia de los potenciales de acción cuando se estimula con pulsos despolarizantes de corriente (*flechas, registro inferior*). Este hecho es similar a lo que ocurre cuando esa neurona recibe un sonido de corta duración. (Modificada de Torterolo y col., 1995.)

Registro de unidades del colículo inferior central. De acuerdo con la forma como descargan en el tiempo sus neuronas, observada *in vivo* mediante el histograma posestímulo, que muestra que realizan diferentes procesamientos de la información que reciben, éstas se clasificaron en las categorías ilustradas en la figura 67-24. Los tipos o formas de descarga se obtuvieron en experimentos realizados en cobayos (*Cavia porcellus*) en vigilia, sin drogas, y por lo tanto en condiciones muy cercanas al estado fisiológico (Morales-Cobas y col., 1995). La figura 67-25, en cambio, muestra el registro intracelular *in vivo* de una neurona y las características de sus descargas en respuesta a la estimulación por pulsos de corriente despolarizantes, también durante la vigilia (Torterolo y col., 1995).

Algunas neuronas del colículo inferior central comparten propiedades con la oliva superior medial, esto es, la preferencia por las diferencias de fase del sonido, en tanto que otras responden eficazmente a las diferencias de intensidad, al igual que la oliva superior lateral. También aquí se encuentran unidades EI, EE y EO. Estudios con estimulación de la estría dorsal demostraron que algunas células reciben asimismo una conexión monosináptica desde el núcleo coclear dorsal. De esta manera, en forma similar al complejo olivar superior, el colículo inferior central participa en la organización de la biauricularidad, es decir, la capacidad de ubicar una fuente sonora en el espacio.

Representación del espacio. Poco se sabe sobre el campo receptivo espacial de cada unidad del colículo inferior central en los mamíferos. El hecho de que algunas de sus neuronas respondan de manera preferente a estímulos localizados en un lugar particular del espacio que rodea a la cabeza sugiere la existencia de cierto mapa del espacio en las unidades del colículo inferior central. Tal mapa del mundo sonoro exterior ha sido demostrado en la lechuza de campanario (*Tyto alba*). En una serie experimental, Konishi y colaboradores comprobaron la capacidad de la lechuza para localizar sonidos con significado biológico en

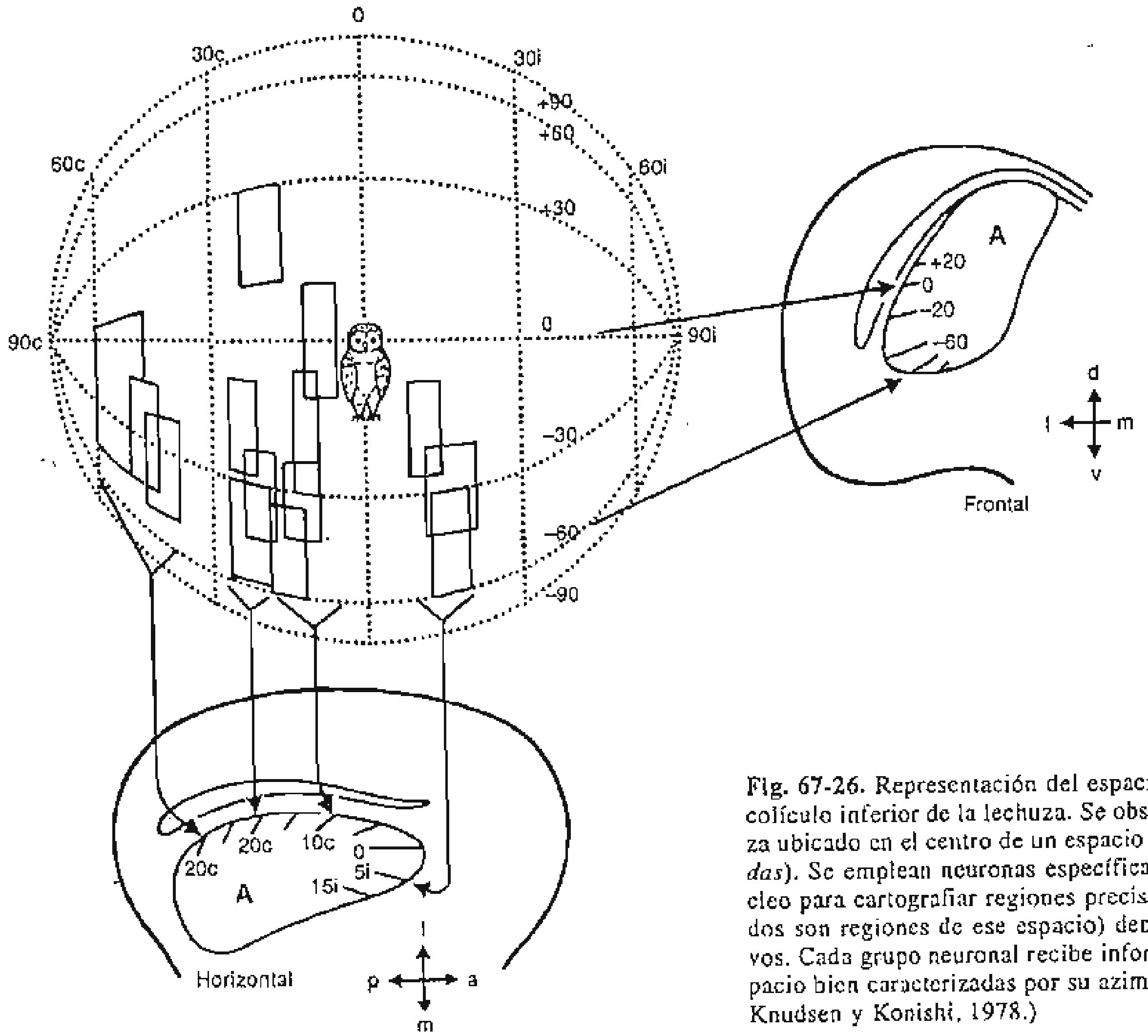


Fig. 67-26. Representación del espacio en el núcleo externo del colículo inferior de la lechuza. Se observa un dibujo de la lechuza ubicado en el centro de un espacio imaginario (*líneas punteadas*). Se emplean neuronas específicas localizadas en dicho núcleo para cartografiar regiones precisas (los *rectángulos* dibujados son regiones de ese espacio) denominadas campos receptivos. Cada grupo neuronal recibe información de regiones del espacio bien caracterizadas por su azimut y altura. (Modificada de Knudsen y Konishi, 1978.)

el espacio circundante (fig. 67-26). Estudiando la porción dorsal del núcleo mesencefálico lateral —equivalente en la lechuza a parte del colículo inferior de los mamíferos—, Knudsen y Konishi (1978) realizaron estímulos acústicos con pequeños parlantes situados en el espacio a diferentes alturas y azimut. De esta manera pudieron demostrar que las diferentes neuronas de este núcleo responden con precisión a estímulos auditivos provenientes de regiones particulares del espacio; estos campos receptivos representan entradas auditivas desde distintas altitudes y azimut (fig. 67-26). Tal mapa del espacio no es un refinamiento de las representaciones de éste en el sistema nervioso central, sino que probablemente derive de valoraciones y comparaciones precisas de las entradas biauriculares.

Simplificando, puede decirse que el colículo inferior central codifica las características físicas del estímulo acústico, en tanto que los núcleos externo y dorsal participan en otras funciones; las proyecciones de estos últimos núcleos sugieren un papel en el proceso de atención y en funciones auditivas reflejas.

Neurotransmisores. Los aminoácidos excitatorios serían los neurotransmisores excitatorios en el colículo inferior. Se observa la presencia de glutamato en niveles significativos. Los inhibitorios son el GABA y bajos niveles de glicina; esta última se encuentra en las regiones más ventrales del núcleo. Además, existe gran representación de receptores $GABA_A$ y receptores para benzodiazepinas. Este núcleo recibe, además, inervación noradrenérgica desde el *locus coeruleus* y contiene bajos niveles de noradrenalina y su precursor, la dopamina.

Tálamo auditivo: núcleo geniculado medial. El núcleo o cuerpo geniculado medial recibe su entrada aferente desde el colículo inferior y proyecta su salida hacia la corteza auditiva. Pero su hodología (sistema de conexiones) es más compleja, ya que fibras de la corteza auditiva se conectan a veces punto a punto con él, por lo que se puede llegar a considerar a estas dos estructuras como una unidad funcional.

Se divide en tres partes, de las cuales sólo una, la ventral, es una zona específicamente auditiva. Esta división del núcleo geniculado medial contiene neuronas con su arborización dendrítica alineada en forma paralela entre ellas y con las fibras que provienen del colículo inferior central. Las células presentan marcada sintonía con las diferentes frecuencias del sonido y se hallan ordenadas de acuerdo con la frecuencia característica de cada una en un conjunto que mantiene la tonotopía.

La división dorsal de este núcleo contiene neuronas con campos dendríticos radiales sin formar agrupamientos laminares. Están groseramente sintonizadas y la frecuencia característica de cada una se encuentra pobremente definida. El núcleo recibe aferencias de otras regiones fuera del colículo inferior central, y sus eferentes no sólo van a la corteza auditiva sino también a otras regiones no específicas.

La división medial del núcleo geniculado medial incluye entre sus aferencias fibras del núcleo externo del colículo inferior y de áreas somatestésicas. Algunas de sus neuronas están agudamente sintonizadas y otras presentan una curva de sintonía muy amplia sin neta sintonía con una frecuencia. Sus eferentes terminan en todas las regiones corticales auditivas y en la corteza somatosensorial.

La característica de descarga es sostenida y con bandas laterales de inhibición. Muchas de ellas poseen una curva de intensidad-respuesta de tipo no monotónico, lo cual indica acciones inhibitorias.

Como se observa en el colículo inferior, gran proporción de neuronas del núcleo geniculado medial son también biauriculares, es decir, responden a la estimulación sonora dicótica, sobre ambos oídos. Algunas son sensibles a la diferencia de intensidad interauricular, en tanto que otras son sensibles predominantemente a las diferencias de tiempo. Whitfield y Purser (1972) señalaron que algunas de estas neuronas sólo responden a sonidos complejos y no a tonos simples. Estos autores describieron que, en animales en movimiento, la respuesta de las neuronas del núcleo geniculado medial es lábil, con bandas de inhibición y excitación que aparecen y desaparecen en el tiempo.

Corteza auditiva. Está localizada en el lóbulo temporal, en el plano temporal superior correspondiente a la cara inferior de la cisura de Silvio en el hombre. En los animales consiste en una zona central, la corteza primaria (A1), rodeada de un cinturón de áreas secundarias. El área primaria recibe sus aferencias desde la porción ventral del núcleo geniculado medial del tálamo, mientras que las áreas circundantes reciben aferencias de otras regiones del núcleo geniculado medial.

Ramón y Cajal, en estudios histológicos con tinción de Nissl, describió siete capas en la corteza auditiva humana (fig. 67-27). Se distinguen dos capas granulares (2 y 5), mientras que las capas 3 y 4 se diferencian por el tamaño de sus neuronas piramidales. Otros autores incluyen las capas 6 y 7 en una sola capa 6. Rose (1949), usando la misma técnica de Nissl, describió características similares en la corteza auditiva primaria del gato (A1). Utilizando otras técnicas tales como el marcado con peroxidasa y el mapeo con microelectrodos, se ha podido construir un mapa general de esta corteza en el gato (Reale e Imig, 1980).

Los axones de las neuronas del núcleo geniculado medial forman las radiaciones acústicas en la cápsula interna. La región A1 corresponde al área 41 de Brodmann en el lóbulo temporal humano. Las aferencias provenientes de la división ventral del cuerpo geniculado medial terminan principalmente en la capa cortical 4. Las células que constituyen esta capa están organizadas en columnas verticales cuyas neuronas se sitúan alrededor de un cilindro perpendicular a la superficie cortical, de 50-60 μm de diámetro (Souza-Pinto, 1973). Los axones y dendritas se ramifican horizontalmente en especial entre las hileras de neuronas que responden a las mismas frecuencias (bandas de isofrecuencias). Existen ramificaciones intracolumnares y algunas de las columnas también reciben aferencias del hemisferio opuesto a través del cuerpo calloso (fig. 67-28).

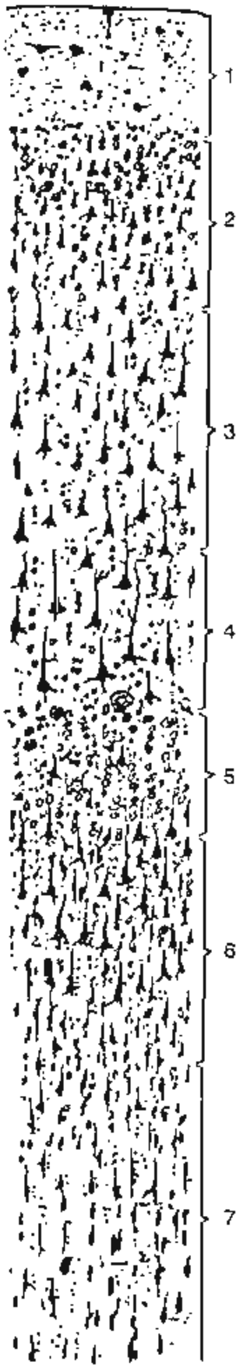


Fig. 67-27. Corte transversal esquemático de la corteza auditiva primaria en el ser humano, teñida originalmente con el método de Nissl. *1*, capa plexiforme; *2*, capa de pequeñas pirámides; *3*, capa de células piramidales medianas; *4*, zona de grandes pirámides; *5*, capa granular y de células estrelladas; *6*, células piramidales medianas profundas; *7*, células fusiformes. (Modificada de Ramón y Cajal, 1955.)

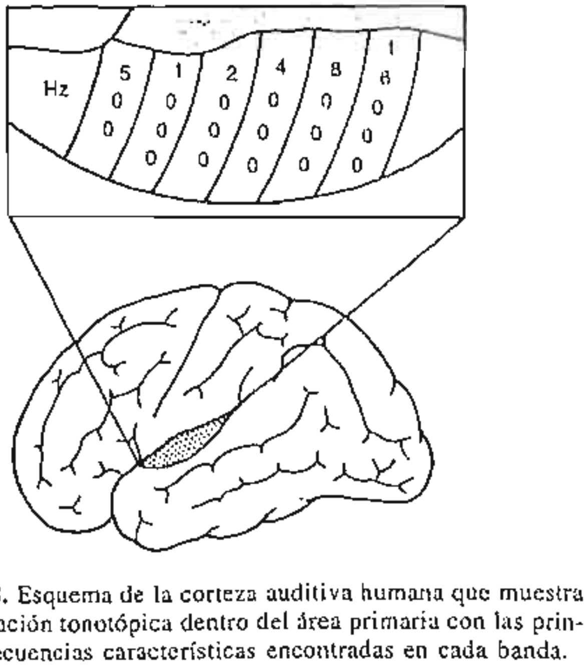


Fig. 67-28. Esquema de la corteza auditiva humana que muestra la organización tonotópica dentro del área primaria con las principales frecuencias características encontradas en cada banda.

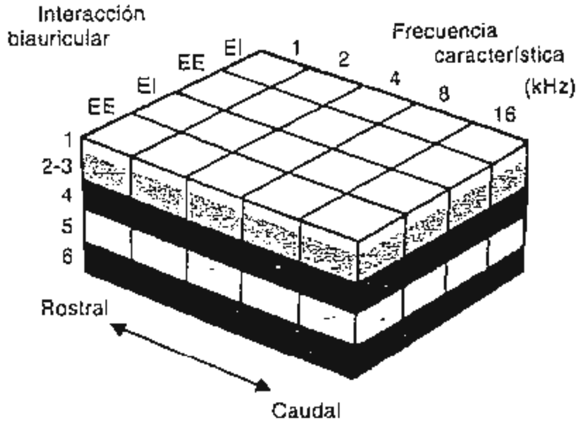


Fig. 67-29. Modelo hipotético de la corteza auditiva. Aquí las frecuencias características de las neuronas se presentan creciendo de adelante hacia atrás, con bandas alternantes de células EE y EI. (Modificada de Bear, Connors y Paradiso, 1996.)

Merzenich y colaboradores (1975) observaron que las neuronas que se encuentran al descender un microelectrodo perpendicular a la superficie de la corteza presentan la misma respuesta de frecuencia, y que la mayoría de las células corresponden a neuronas EE o EI. Otros datos sobre el funcionamiento de las columnas provienen de la organización de la audición biauricular. Las neuronas que presentan respuesta EE pertenecen a una columna, en tanto que las células EI se localizan en columnas discretas, radiales y separadas de las otras. Las columnas de interacción biauricular son llamadas también columnas de *sumación* y de *supresión*. La organización en láminas de dos dimensiones de la corteza corresponde a bandas de isofrecuencias, en tanto que las columnas relacionadas con la biauricularidad se presentan en ángulo recto respecto a las anteriores (fig. 67-29).

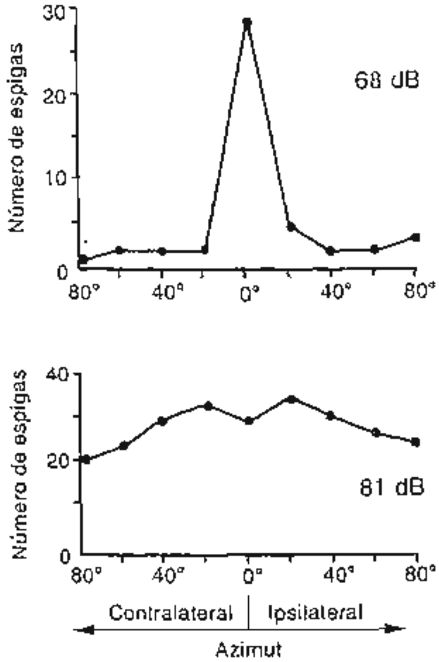


Fig. 67-30. Los gráficos muestran dos neuronas corticales que responden al movimiento azimutal (horizontal) de una fuente sonora. Obsérvese que el número de descargas de la neurona representada en el diagrama superior aumenta netamente cuando el estímulo se encuentra exactamente al frente (0° de desplazamiento). Las descargas de la neurona representada en el gráfico inferior decrecen cuando el sonido se encuentra a 0°, en tanto que se produce un leve aumento y ulterior decremento cuando el sonido corre lateralmente en uno u otro sentido. (Datos de Aitkin, 1990.)

Organización tonotópica. Primariamente descrita con la técnica de los potenciales provocados (Woolsey, 1960), fue confirmada con posterioridad mediante el registro de la actividad unitaria en la corteza auditiva (Merzenich y col., 1975; Reale e Imig, 1980). Esta última técnica permitió describir con mayor detalle las diferentes regiones del lóbulo temporal que reciben información auditiva.

El mapa de frecuencias sufre transformaciones generales a lo largo de la vía auditiva. Comienza por un punto en la membrana basilar de la cóclea, cambia a la forma de lámina de neuronas de dos dimensiones en los núcleos de la vía, para transformarse en una cinta (dos dimensiones) de neuronas en cada una de las regiones organizadas tonotópicamente y que se repite en las distintas zonas auditivas corticales, hasta conformar finalmente una estructura tridimensional (Phillips y col., 1991). En los seres humanos en vigilia, la tomografía por emisión de positrones ha demostrado que la respuesta a estímulos auditivos en la corteza auditiva primaria también está organizada tonotópicamente (Lauter y col., 1985). Además del área primaria existen otras regiones corticales asociadas, algunas de las cuales no presentan tonotopía.

Actividad unitaria en la corteza auditiva. Las características de las descargas neuronales dependen del estado general del animal (por ejemplo, anestesiado o en vigilia). La mayoría de las neuronas responden a los sonidos cuando el animal de experimentación se halla en estado vigil. Más aún, se observan variaciones en la frecuencia de descarga así como en la distribución temporal de éstas durante las etapas del sueño (véase más adelante). También se aprecian diferentes formas de descarga en el tiempo. Aproximadamente la mitad o más de las células registradas muestran curvas de intensidad-respuesta de tipo no monotónico, lo cual indica acciones inhibitorias. En las curvas de sintonía de muchas de las neuronas auditivas corticales también están presentes bandas laterales de inhibición.

Se han descrito varios tipos de curvas de sintonía en la corteza. Algunas curvas se presentan en forma de V, bien sintonizadas a una frecuencia característica, en tanto que otras se hallan escasamente sintonizadas, con curvas de sintonía anchas sin una frecuencia característica bien neta; también se observan curvas de sintonía con varios picos.

La figura 67-30 muestra un ejemplo de las descargas provocadas en dos neuronas corticales diferentes cuando un estímulo sonoro se presenta en movimiento azimutal (de derecha a izquierda y viceversa).

Neurotransmisores. El neurotransmisor inhibitorio postulado en la corteza auditiva, así como en otras regiones, es el GABA, cuya presencia se comprobó en la zona cortical supragranular de A1. Empleando inyecciones iontoforéticas de GABA, se demostró la inhición producida en neuronas que respondían a estímulos sonoros. La noradrenalina también ha sido descrita como posible neurotransmisor inhibitorio, pero con un curso temporal más lento que el GABA.

El 85% de las neuronas se hallan además influidas por la acetilcolina, que ejerce una acción facilitatoria sobre una mitad aproximadamente de las células e inhibitoria sobre la otra mitad. Varias de estas acciones se bloquean con atropina. Las acciones de la acetilcolina en A1 poseen una prolongada latencia y una duración de varios minutos.

Efectos de lesiones corticales. La ablación bilateral experimental de ambas cortezas auditivas produce sordera, aunque esto no se observa clínicamente en los seres humanos. La casi totalidad de las sorderas tienen su origen en lesiones periféricas del oído. Por otra parte, las lesiones unilaterales de la corteza no provocan cambios muy apreciables y la audición se mantiene casi sin mengua. Ello se debe a que las vías que provienen de un oído arriban a ambos hemisferios, es decir, tienen una representación bilateral. En los seres humanos, el déficit que se observa cuando se producen lesiones unilaterales del área primaria consiste en disminución o pérdida de la capacidad de localizar un sonido en el espacio. El individuo puede percibir de qué lado proviene el sonido, pero sin precisión espacial alguna. La discriminación de intensidades y frecuencias es casi normal. Las lesiones experimentales de regiones restringidas de la corteza primaria, que destruyen neuronas con cierta frecuencia característica, provocan déficit de la localización espacial de los sonidos que poseen frecuencias aproximadas a las que corresponden a la región cortical lesionada.

Potenciales provocados ("evocados"). En las investigaciones clínicas se coloca un electrodo en la superficie de la mastoides y otro en la región central del cráneo, lo que permite, tras promediar algunos miles de señales, el registro de una serie de oscilaciones que corresponden a las diversas regiones de la vía auditiva que las originan —vías de llegada a los núcleos y los núcleos mismos—, ordenadas de acuerdo con sus latencias y amplitudes.

La figura 67-31 muestra las tres partes en que puede dividirse esa compleja respuesta en el ser humano: hasta los 12,5 mseg corresponde a los potenciales de corta latencia, llamados potenciales del tronco cerebral; entre 12,5 y 50 mseg se encuentran los de mediana latencia, y entre 50 y 400 mseg, los de larga latencia. Los potenciales de mediana y larga latencia son consecuencia de la actividad de estructuras superiores, como el tálamo y la corteza auditiva.

Los potenciales de corta latencia corresponden a las respuestas del nervio auditivo y núcleos del tronco cerebral a estímulos sonoros muy breves ("clics") promediados repetidamente. Las ondas que los componen son generadas muy probablemente por la actividad del nervio auditivo (I y II) y por las fibras y núcleos auditivos de la protuberancia y el mesencéfalo (III, IV y V). El registro de estos potenciales se ha constituido en una importante técnica para controlar no invasivamente el estado de estas vías en el tronco cerebral, principalmente a través del análisis de las latencias de presentación. Es la técnica que permite, por ejemplo, el diagnóstico precoz de sorderas en el niño.

Los potenciales de mediana latencia poseen un curso de maduración en el niño y, aunque con algunos desacuerdos, se admite que estas variaciones de potencial se originan en la corteza auditiva primaria y en su vecindad. Los pacientes con lesiones del lóbulo temporal muestran alteraciones de los potenciales de mediana latencia. Raros casos de lesiones temporales bilaterales pueden producir también alteraciones o ausencia de estos potenciales. También aquí se presentan inconsistencias en los resultados, lo que plantea la necesidad de futuras investigaciones.

Los potenciales provocados de larga latencia poseen ondas de 3 a 20 µV a los 100 mseg (N1), a los 200 mseg (P2) y de mayor amplitud a los 300 mseg (P3 o P300). La amplitud de estas ondas depende del estado psicológico del paciente, de la intensidad de la estimulación, de la edad y del intervalo interestímulo. Mientras que N1 y P2 son considerados potenciales exógenos, P3 o P300 es de origen endógeno. El paradigma experimental más común usado para obtener una onda P3 es el siguiente: se estimula a cierta frecuencia con un "clic" que se suprime al azar una vez; en ese momento en que el cerebro espera el "clic" que no aparece, se producirá una onda P300. Se lo asocia también al proceso de atender cierto tipo de estímulo mezclado con otros. Por lo tanto, es un fenómeno interno, que no depende de un estímulo sino de un proceso cognitivo que opera en la secuencia de estímulos que se presentan.

Los potenciales de larga latencia se distribuyen ampliamente sobre el manto cortical, aunque las mayores amplitudes se logran en la corteza frontal y parietal. N1 y P2 son generados en parte al menos en la corteza auditiva prima-

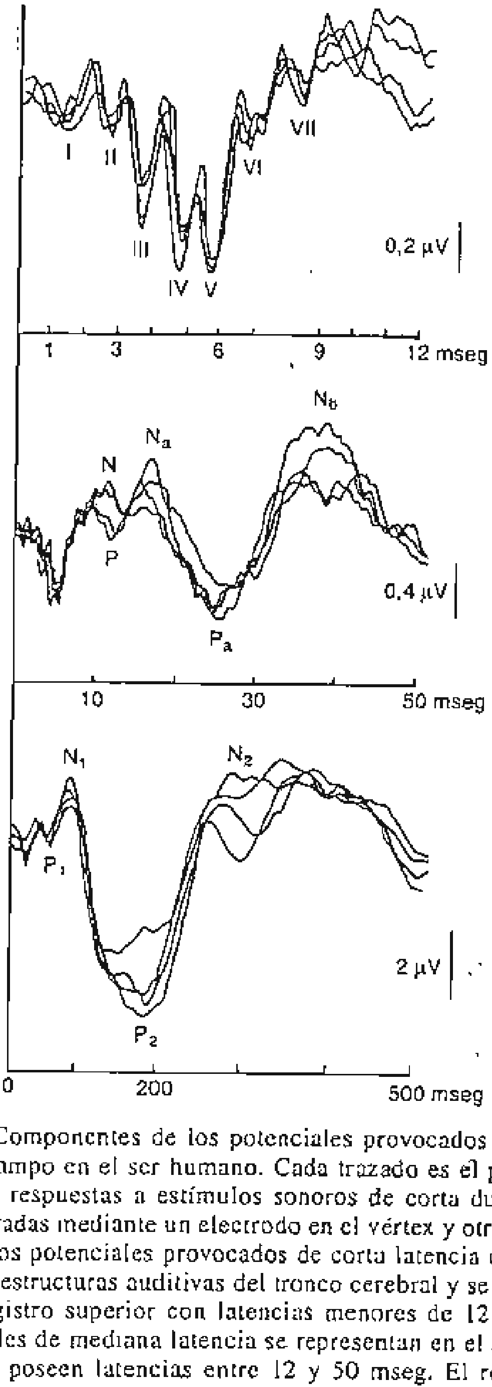


Fig. 67-31. Componentes de los potenciales provocados ("evocados") de campo en el ser humano. Cada trazado es el promedio de 1.024 respuestas a estímulos sonoros de corta duración (clics) registradas mediante un electrodo en el vértex y otro en la mastoides. Los potenciales provocados de corta latencia corresponden a las estructuras auditivas del tronco cerebral y se observan en el registro superior con latencias menores de 12 mseg. Los potenciales de mediana latencia se representan en el segundo trazado y poseen latencias entre 12 y 50 mseg. El registro inferior corresponde a los potenciales provocados de larga latencia que se encuentran entre 50 y 300-400 mseg.

ria, con aportes de la corteza frontal y parietal. Estas mismas regiones están probablemente en la base de P300, y se postula también la participación de regiones subcorticales.

Sistema eferente o centrífugo

El sistema auditivo ascendente clásico, con sus diversos núcleos o estaciones sinápticas, posee, en paralelo, un conjunto de neuronas que, partiendo desde la corteza auditiva, descienden hacia la periferia. Este sistema eferente, luego de establecer varias estaciones sinápticas, termina en las células ciliadas y las fibras aferentes del nervio auditivo. Desde la corteza auditiva parten dos sistemas, uno en comunicación con el núcleo geniculado medial y otro que tiene una distribución más amplia, hacia el colículo inferior, los núcleos talámicos no auditivos, el cuerpo estriado y la región laterodorsal pontina. Desde el colículo inferior se establecen conexiones hacia la oliva superior y el núcleo coclear (Saldaña y col., 1996).

En el otro extremo de la vía, el núcleo coclear y el caracol reciben inervación eferente a través del haz olivococlear (fig. 67-32). Este, que fue observado primeramente en relación con el núcleo coclear por Held (1893) y Lorente de Nó (1933), fue descrito finalmente por Rasmussen en 1946. En un principio las fibras eferentes se dividieron en un haz cruzado y otro directo, pero lo intrincado de sus orígenes en el complejo olivar superior llevó a adoptar otra terminología. El sistema medial, cuyas neuronas se encuentran en la oliva superior medial, envía sus axones principalmente a las células ciliadas externas contralaterales, en tanto que el sistema lateral, con sus neuronas ubicadas en la periferia de la oliva superior lateral, inerva las fibras aferentes en su comienzo, precisamente debajo de las células ciliadas internas y de manera ipsilateral.

Galambos (1956) demostró la capacidad del sistema olivococlear para disminuir la amplitud o abolir el potencial de acción del nervio auditivo. Cuando se estimula eléctricamente el haz olivococlear cruzado, se observa una reducción de la amplitud del potencial de acción compuesto del nervio, reducción que es proporcional a la intensidad de la estimulación. Fex (1962) demostró con registros unitarios que este efecto correspondía efectivamente a un proceso inhibitorio. Con registros unitarios, de una sola fibra del nervio, se observa que la reducción de la descarga que produce la estimulación eferente es transitoria y sólo se inhibe parte de las descargas de la fibra estimulada por el sonido, lo cual es más evidente cuando el sonido estimulante es de baja intensidad. Por otra parte, parece no tener efecto sobre la actividad espontánea del nervio auditivo.

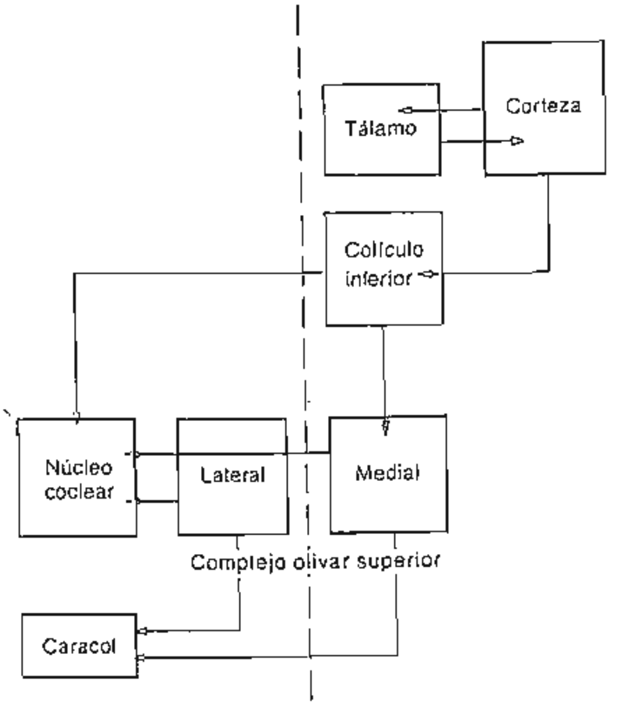


Fig. 67-32. Esquema del sistema auditivo eferente. Se destacan vías que, partiendo inicialmente de la corteza auditiva y tras complejas conexiones subcorticales, llevan información hasta el receptor, el caracol.

Buño y colaboradores (1966) postularon acciones del sistema olivococlear en relación con el proceso de la atención; estos autores sugirieron que la amplitud del potencial de acción compuesto disminuye cuando un animal es sometido a un estímulo de baja intensidad que se repite siempre idéntico por un largo período, lo que genera un proceso de habituación. En el mismo sentido, Oatman (1976) también aportó datos que relacionan la actividad del sistema eferente con procesos de atención. Cuando un animal está realizando una tarea visual, la medición simultánea de la amplitud del potencial del nervio auditivo muestra una disminución.

Las funciones globales del sistema eferente en general y del olivococlear en particular en el procesamiento auditivo no son bien conocidas aún. Sus principales acciones serían: a) mejorar la detección de una señal enmascarada por un ruido; b) modificar el estado mecánico de la cóclea; c) proteger de un posible daño coclear por ruidos intensos; d) finalmente, es el sistema a través del cual el SNC ejerce sus acciones sobre la entrada auditiva y su procesamiento a distintos niveles (por ejemplo, efectos del sueño y la vigilia o del proceso de atención, etc.), es decir que los sistemas eferentes ponen en equilibrio al sistema sensorial con el estado del SNC en cada momento.

La capacidad de provocar "movimientos" —contracciones y elongaciones— de las células ciliadas externas (Brownell y col., 1985) hace que este sistema controle los desplazamientos de la membrana basilar e influya así en la mecánica coclear y por lo tanto en el proceso de transducción.

Neurotransmisores. La acetilcolina es el más conocido y probablemente el más importante, aunque el GABA y péptidos como la dinorfina y las encefalinas también han sido implicados en las acciones eferentes del haz olivococlear a nivel coclear.

FUNCIONES AUDITIVAS REFLEJAS

Varios reflejos auditivos tienen sus centros en el tronco cerebral. Uno de los más simples es el que produce la contracción de los músculos del oído medio en respuesta a sonidos intensos. El arco reflejo consta de tres a cuatro neuronas: desde el núcleo coclear ventral, la información pasa a la oliva superior medial y desde allí a los núcleos motores del facial (VII par) y del trigémino (V par).

El tubérculo cuadrigémino inferior ejerce un papel importante en el desarrollo de la respuesta refleja de alerta (*startle response*) frente a sonidos intensos, cuya vía comienza en el núcleo coclear ventral, continúa en el núcleo del lemnisco lateral y después en el núcleo reticular pontino caudal, que por último se conecta con interneuronas y neuronas motoras espinales. El colículo inferior también participa en la generación de crisis convulsivas audiogénicas en una cepa particular de ratas. Las influencias auditivas sobre reflejos espinales parecen requerir la participación del colículo inferior, el cual, además, puede afectar el proceso de atención en relación con estímulos auditivos.

INTEGRACION

Discriminación de frecuencias. Es la habilidad para distinguir dos tonos separados en el tiempo y tomando en consideración su frecuencia. Se han planteado dos mecanismos posibles. Según la *teoría de la localización* (*place theory*), el sujeto puede detectar el cambio en el lugar de mayor excitación de la cóclea que se produce con cada frecuencia de sonido. En cambio, la *teoría temporal* postula la posibilidad de detectar diferencias temporales. Sabemos que las descargas de las fibras del nervio auditivo se encuentran en relación de fase con el estímulo sonoro hasta 5-6 kHz. El sujeto discrimina los dos tonos usando los intervalos de tiempo entre las descargas neurales. Pero la máxima frecuencia de descarga continua de una fibra del nervio auditivo no supera las 300-500 descargas por segundo, lo que haría imposible la detección individual de altas frecuencias sonoras. Por ende, un grupo de neuronas se encarga de, supóngase, sincronizarse en fase con un 25% de los ciclos, en tanto que otras neuronas del mismo grupo se ocupan, a su tiempo, de completar el 100% de los ciclos del sonido en fase con alguna neurona del grupo. Es entonces posible una relación de fase por debajo de los 5 kHz, y la información transmitida al sistema central se basará en los tiempos en que las distintas fibras del nervio se asocian con ciertas fases del sonido.

La controversia entre estas dos teorías se arrastra desde hace más de 100 años y aún hoy carecemos de pruebas definitivas a favor de una u otra. Una posición ecléctica puede sostener que la información *temporal* se usa para la detección de las bajas frecuencias, en tanto que la información de la *localización* se usa para las frecuencias altas, mientras que ante frecuencias de sonido intermedias podrían asociarse ambas formas.

Discriminación de intensidad. Cuando la intensidad de un sonido se incrementa, las curvas de sintonía de las fibras del nervio auditivo se hacen más anchas. Esto denota que la intensidad depende del aumento de la actividad en el nervio auditivo (a mayor intensidad de sonido, más fibras del nervio descargan).

Con intensidades mayores, la discriminación de frecuencias, dentro de cierto rango de intensidades, no se deteriora. Cuando las descargas del nervio llegan a la saturación (no se pueden generar más potenciales de acción porque todas las fibras están descargando), la discriminación de frecuencias se deteriora. Pero a niveles superiores, por ejemplo, en el núcleo coclear dorsal, tal deterioro no se observa ya que se conserva la capacidad discriminativa a altas intensidades. Se puede suponer que alrededor de los 60 dB todas las fibras del nervio se encontrarán saturadas Por ello se han adelantado varias hipótesis para explicar el ancho rango psicofísico de la audición comparado con el rango dinámico restringido de las fibras del nervio auditivo, sin llegar a explicaciones satisfactorias.

La palabra. Los sonidos del habla —la palabra— son transmitidos por el nervio auditivo de la misma manera como conduce los sonidos simples; cada una de sus fibras responde a una limitada región del espectro de frecuencias componentes. La palabra debe ser analizada en forma compleja en los centros superiores según los componentes transitorios de frecuencias e intensidades que llegan a esos centros. Por el momento no existe ninguna prueba de que los sonidos del habla sean tratados a nivel de una neurona de manera diferente de los sonidos complejos que no corresponden al habla. La primera región cortical donde comienza el análisis de la palabra como un todo corresponde al área de Wernicke en el hemisferio dominante. Esta especialización determina que la destrucción del área de Wernicke no interfiera en la sensación producida por los sonidos, pero deteriora seriamente la habilidad para interpretar el lenguaje hablado.

CAMBIOS INDUCIDOS POR EL COMPORTAMIENTO DE SUEÑO

El procesamiento de la información sensorial durante el sueño es diferente del que tiene lugar en vigilia en cuanto a su significado e importancia para el individuo. El ingreso de información es potencialmente "despertador", aunque no necesariamente produce el despertar (el molinero duerme al lado de su ruidoso molino y despierta cuando, al cesar el viento, éste se detiene). Los sistemas sensoriales ponen al individuo en relación con el medio ambiente y lo mantienen en estrecho contacto con su medio interno, sus vísceras, músculos y articulaciones.

La información auditiva, por su parte, es relevante en los períodos de sueño del ser humano y de los animales. El sistema auditivo es el único sistema de receptores relativamente "abierto" durante el sueño (al menos en un microsmático como el hombre o en un macrosmático cuyo predador se ubica contra el viento). Esta posibilidad de entrar en contacto auditivo con el mundo exterior permite una adecuada defensa o la reacción frente a un predador. Por tanto, durante el sueño analizamos efectivamente los sonidos y los clasificamos de acuerdo con su significado.

Las reacciones psicomotoras a los estímulos del ambiente están claramente disminuidas durante el sueño. Permanecemos relativamente aislados del medio ambiente. Sin embargo, la respuesta del sistema nervioso central, medida por los potenciales provocados o las respuestas neuronales unitarias de un sistema sensorial a un mismo estímulo, es comparativamente mayor durante el sueño lento que durante la vigilia. Este hecho, en apariencia paradójico, se puede demostrar en lo que respecta a la información auditiva y también visual. Los potenciales provocados auditivos talámicos y corticales tienen mayor amplitud en el sueño lento que en la vigilia y en el sueño paradójico (Herz, 1965; Hall y Borbély, 1970).

Datos experimentales derivados del estudio de la entrada en el sistema auditivo a nivel del receptor y de la primera neurona apoyan la idea de que existe un ingreso probablemente facilitado durante el sueño lento; el potencial de acción compuesto promediado del nervio auditivo tiene su mayor amplitud durante esta etapa (Velluti y col., 1989). Cuando se estudia la segunda y tercera neurona de la vía auditiva, se obtienen cambios en la frecuencia de descarga neuronal: aumentos y disminuciones, posiblemente en relación con el procesamiento y/o redistribución de la información ascendente. Finalmente, todo el sistema auditivo muestra variaciones cuantitativas de la actividad neuronal unitaria durante el sueño, por ejemplo, en el colículo infe-

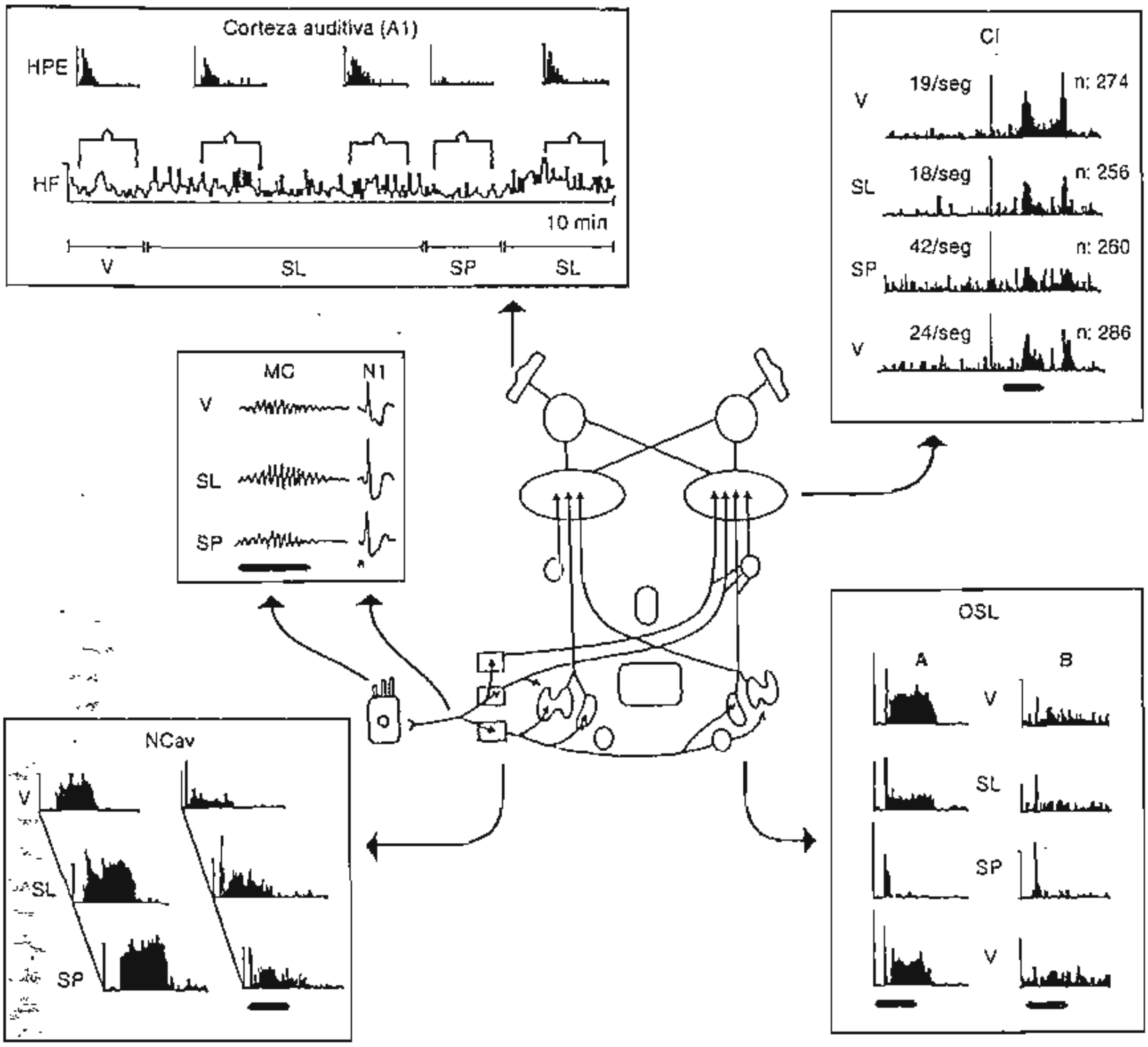


Fig. 67-33. El comportamiento de sueño cambia la actividad del sistema auditivo a todos sus niveles. Desde los potenciales microfónicos cocleares y del nervio auditivo hasta la actividad unitaria de la corteza primaria dependen del estado del sistema nervioso central. Este impone condiciones al ingreso de la información auditiva y a su procesamiento. Se puede observar cómo varían los histogramas posestímulo y el histograma de frecuencia de la corteza auditiva durante 10 minutos continuos de registro de una sola neurona. La actividad espontánea (*parte izquierda* de los histogramas del colículo inferior [*CI*]) muestra cambios opuestos a la actividad provocada del mismo núcleo. *HPE*, histograma posestímulo; *HF*, histograma de frecuencia; *V*, vigilia; *SL*, sueño lento; *SP*, sueño paradójico; *MC*, microfónico coclear; *N1*, potencial de acción compuesto del nervio auditivo; *NCav*, núcleo coclear anteroventral; *OSL*, oliva superior lateral. (Datos de Velluti y col., 1989; Peña y col., 1992 y 1994; Pedemonte y col., 1994; Morales-Cobas y col., 1995; Velluti, 1997.)

rior, en el núcleo geniculado medial y en la corteza primaria (Peña y col., 1992 y 1994; Pedemonte y col., 1994; Morales-Cobas y col., 1995). Seguramente toman parte importante en esta modulación acciones del sistema auditivo descendente (fig. 67-33).

Los cambios observados no son solamente cuantitativos, ya que cierto porcentaje de neuronas, estudiadas en particular en el tronco cerebral, presentan variaciones en la distribución temporal de las descargas. Esta distribución puede cambiar en una misma neurona sólo en relación con una modificación del estado conductal, por ejemplo, al pasar de la vigilia a una etapa de sueño. También se registran relaciones de fase entre la descargas de neuronas auditivas del colículo inferior y el ritmo theta del hipocampo del cobayo; este ritmo (de 4 a 10 ciclos por segundo), que se observa de manera clara durante la vigilia activada y el sueño paradójico, podría ser usado como reloj interno para el procesamiento de la información auditiva (Pedemonte y col., 1996).

Puede considerarse entonces que durante el sueño el cerebro impone condiciones para el ingreso y el procesamiento de la información sensorial en general y de la auditiva en particular, aunque tanto el ingreso de información como su procesamiento persisten durante todo el tiempo que permanecemos dormidos. Durante el sueño el procesamiento es diferente y su finalidad es una de las incógnitas que aún plantea el sueño como fenómeno fisiológico (Velluti, 1997).

SORDERAS Y PROTESIS AUDITIVAS

La pérdida de la audición o sordera denominada de conducción se debe a trastornos que ocurren antes de la ventana oval. Por ejemplo, cuando un tapón de cerumen ocluye el conducto auditivo externo.

La pérdida auditiva que se origina en el caracol recibe el nombre de sordera sensorioneural. Su causa puede ser tóxica (por ejemplo, antibióticos aminoglicosídicos). En casos leves pueden lesionarse parcialmente los estereocilios y la sordera ser reversible; los casos más severos son aquellos en que se lesiona también el soma de la célula ciliada. De la misma forma, el traumatismo por ruido intenso comienza lesionando los estereocilios hasta llegar, en casos de estimulación muy intensa y prolongada, a la lesión de la propia célula receptora.

La lesión de las células ciliadas externas produce una disminución de la sintonía como resultado de la pérdida de la colaboración mecánica de estas células con los movimientos de la membrana basilar.

Desde el punto de vista psicofísico se observan hechos coincidentes. La disminución de la discriminación de frecuencias se asocia a pérdida de la sensibilidad. Estos oídos patológicos con procesos fisiológicos alterados llevan, por ejemplo, a una activación del conjunto de fibras del nervio demasiado rápida cuando la intensidad del sonido crece.

Algunas formas de tinnitus o acufenos —estado patológico en que se oyen sonidos sin estimulación periférica— tienen su origen en la cóclea y pueden ser medidos objetivamente como emisiones de sonidos registrables a consecuencia de la actividad mecánica de la cóclea.

Prótesis cocleares. Cuando las células ciliadas del caracol se lesionan no son reemplazadas, de modo que la pérdida de la audición se torna permanente. En estas circunstancias, la mejor alternativa para obtener cierto grado de restauración de la audición se basa en estimular directamente los terminales del nervio auditivo que aún se encuentran sanos y funcionales. Las prótesis cocleares constan de un micrófono que capta las señales acústicas del ambiente y las introduce en un procesador-estimulador externo; éste envía los estímulos con intensidades y secuencias adecuadas a la interfase, ubicada debajo de la piel, la que a su vez hace llegar los estímulos eléctricos a un haz de electrodos colocados en la cóclea.

Los implantes cocleares ya se usan en todo el mundo con éxito variado, desde el simple aumento de la posibilidad de comunicación merced a una mejoría de la labiolectura hasta los casos de pacientes que han podido volver a hablar por teléfono. A medio camino se ubican aquellos que logran entender alarmas o sonidos globales del tránsito callejero, por ejemplo. Esta tecnología es la base de las expectativas para lograr al menos una recuperación parcial de la función, es decir, volver a oír.

BIBLIOGRAFIA

Aitkin, L.: The Auditory Cortex. Chapman and Hall, 1990.

Altschuler, R. A.; Bobbin, R. P. and Hoffman, D. W.: Neurobiology of Hearing: The Cochlea. Raven Press, 1986.

Altschuler, R. A.; Bobbin, R. P.; Clopton, B. M. and Hoffman, D. W.: Neurobiology of Hearing: The Central Auditory System. Raven Press, 1991.

Bear, M. F.; Connors, B. W. and Paradiso, M. A.: Neuroscience: Exploring the Brain. The Auditory System.Williams and Wilkins, 1996, pp. 272-307.

von Békésy, G.: Experiments in Hearing. McGraw-Hill, New York, 1960.

Brownell, W. E.; Bader, C. R.; Bertrand, D. and de Ribaupierre, Y.: Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science 227:194-196, 1985.

Buño, W.; Velluti, R.; Handler, P. and García-Austt, E.: Neural control of the cochlear input in the wakeful free guinea-pig. Physiol Behav. 1:23-35, 1966.

Evans, E. F. and Nelson, P. G.: On the functional relationship between the dorsal and ventral divisions of the cochlear nucleus of the cat. Exp. Brain Res. 17:428-442, 1973.

Fex, J.: Auditory activity in centrifugal and centripetal cochlear fibers in cat. Acta Physiol. Scand. 55 (suppl. 189):5-68, 1962.

Galambos, R.: Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. J. Neurophysiol. 19:424-437, 1956.

Hall, R. D. and Borbély, A. A.: Acoustically evoked potentials in the rat during sleep and waking. Exp. Brain Res. 11:93-110, 1970.

Held, G.: Die centrale Gehrleitung. Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. 201-248, 1983.

Herz, A.: Cortical and subcortical auditory evoked potentials during wakefulness and sleep in cat. In Akert, K.; Bally, C. and Shade, J. P. (eds): Sleep Mechanisms. Progress in Brain Research. Elsevier, Amsterdam, 1965, pp. 63-69.

Hudspeth, A. J.: The celular basis of hearing: the biophysics of hair cells. Science 230:745-752, 1985.

Huffman, R. F. and Henson, O. W.: The descending auditory pathway and acousticomotor systems: connections with the inferior colliculus. Brain Res. Reviews 15:295-323, 1990.

Kelly, J. P.: Hearing. In Kandel, E. R.; Schwartz, J. H and Jessell, T. M. (eds.): Principles of Neural Science. Elsevier, 1991, pp. 481-499.

Kemp, D. T.: Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J. Acoust. Soc. Am. 64:1386-1391, 1978.

Konishi, M.: Audición binaural. Investigación y Ciencia 201:26-33, 1993.

Knudsen, E. I. and Konishi, M.: A neural map of auditory space in the owl. Science 200:795-797, 1978.

Lauter, J. L.; Herscovitch, P.; Formby, C. and Raichle, M. E.: Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by positron emission tomography. Hearing Res. 20:199-205, 1985.

Lorente de Nó, R.: Anatomy of the eighth nerve. The central projection of the nerve endings of the internal ear. Laryngoscope (St. Louis) 43:327-350, 1933.

Lorente de Nó, R.: The Primary Acoustic Nuclei. Raven Press, New York, 1981.

Merzenich, M. M.; Knight, P. L. and Roth, G. L.: Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. J. Neurophysiol. 38:231-249, 1975.

Morales-Cobas, G.; Ferreira, M. I. and Velluti, R. A.: Firing of inferior colliculus neurons in response to low-frequency sound stimulation during sleep and waking. J. Sleep Res. 4:242-251, 1995.

Oatman, L. C.: Effects of visual attention on the intensity of auditory evoked potentials. Exp. Neurol. 51:41-53, 1976.

Oliver, D. L. and Morest, D. K.: The central nucleus of the inferior colliculus in the cat. J. Comp. Neurol. 222:237-264, 1984.

Pedemonte, M.; Peña, J. L.; Morales-Cobas, G. and Velluti, R. A.: Effects of sleep on the responses of single cells in the lateral superior olive. Arch. Ital. Biol. 132:165-178, 1994.

Pedemonte, M.; Peña, J. L. and Velluti, R. A.: Inferior colliculus auditory neuron phase-locked to the hippocampus theta rhythm during paradoxical sleep and waking. Exp. Brain Res. 112:41-46, 1996.

Peña, J. L.; Pedemonte, M.; Ribeiro, M. F. and Velluti, R. A.: Single unit activity in the guinea-pig cochlear nucleus during sleep and wakefulness. Arch. Ital. Biol. 130:179-189, 1992.

Peña, J. L.; Bouvier, M. and Velluti, R. A.: Auditory cortex neurons during waking and sleep in the guinea-pig. J. Sleep Res. 3 (Suppl. 1):197, 1994.

Peyret, D.; Campistron, G.; Geffard, M. and Aran, J. M.: Glycine immunoreactivity in the brainstem auditory and vestibular nuclei in the guinea-pig. Acta Otolaryngol. 104:71-76, 1987.

Pfeiffer, R. R.: Classification of response patterns of spike discharges from units in the cochlear nucleus: tone-burst stimulation. Exp. Brain Res. 1:220-235, 1966.

Phillips, D. P.; Reale, R. A. and Brugge, J. F.: Stimulus processing in the auditory cortex. In Altschuler, R. A. et al. (eds.): Neurobiology of Hearing: The Central Auditory System. Raven Press, New York, 1991, pp. 335-365.

Pickles, J. O.: An Introduction to the Physiology of Hearing. Academic Press, 1988.

Ramón y Cajal, S.: Histologie du Système Nerveux. CSIC, Instituto Ramón y Cajal, Madrid, 1955.

Rasmussen, G. L.: The olivary peduncle and other fiber projections to the superior olivary complex. J. Comp. Neurol. 84:141-220, 1946.

68

Fisiología de las bases reflejas del movimiento

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA MOTOR

Los movimientos pueden clasificarse en tres categorías, que difieren en su complejidad y grado de control voluntario, aunque hay una amplia superposición entre ellas. Así, se distinguen tres tipos de movimientos: reflejos, rítmicos y voluntarios.

Los *movimientos reflejos* son respuestas motoras rápidas, automáticas, estereotipadas e involuntarias a estímulos específicos que además determinan su amplitud.

Los *movimientos rítmicos* combinan características de los movimientos reflejos y de los voluntarios. Únicamente su inicio y su terminación son voluntarios. Una vez iniciados se realizan en forma refleja, por ejemplo, caminar, correr, comer.

Los *movimientos voluntarios* son los más complejos. Se caracterizan por ser aprendidos y realizados con un fin determinado. Se inician generalmente como resultado de procesos cognitivos más que en respuesta a estímulos externos. La repetición y la práctica les otorgan mayor precisión y hacen que cada vez se requiera menos su dirección consciente. En muchos casos, esto lleva a que se realicen en forma automática. Por ejemplo, andar en bicicleta o tocar el piano, en los cuales el individuo no presta atención a los movimientos que debe ejecutar, como ocurre en cambio durante su aprendizaje, momento en que toda la atención está puesta en ellos.

Los movimientos voluntarios pueden clasificarse, de acuerdo con la velocidad con que se realizan, en lentos, rápidos y balísticos.

Se consideran *movimientos lentos* aquellos que se ejecutan en 1 segundo o menos. También se los llama servoasistidos porque durante su realización se corrigen y ajustan de acuerdo con la información aportada por las aferencias periféricas, que indica cómo se los está ejecutando. En general son movimientos precisos y hábiles. Un miembro desaferentado no puede realizarlos correctamente.

Los *movimientos rápidos* son aquellos que alcanzan su máxima amplitud en alrededor de 500 mseg. Se ha postulado que las aferencias periféricas ejercerían cierto control sobre estos movimientos. Ello se basa en el hecho de que el SNC puede procesar la información propioceptiva en alrededor de 120 mseg y la visual en 150 mseg o más.

Los *movimientos balísticos* son los que se realizan en menos de 500 mseg. Son movimientos que el SNC programa totalmente antes de iniciarlos. El aprendizaje y la repetición son claves para su correcta ejecución, lo mismo que para los rápidos.

NIVELES DEL CONTROL MOTOR

El sistema motor, al igual que el somatosensorial, está organizado en serie o jerárquicamente y en paralelo.

Organización jerárquica. La organización jerárquica significa que hay estructuras que controlan a otras. El grado de control, también llamado encefalización, depende de la especie. En aquellas en que éste es muy importante, como en el hombre, la lesión de un nivel superior produce alteraciones más severas que en especies en las cuales ese control es menor. Así, la separación del cerebro del resto del sistema nervioso en el sapo tiene escasa repercusión funcional. Algo similar ocurre con la extirpación de la corteza motora en el gato. Pero cualquiera de estas lesiones en el ser humano son catastróficas.

En esta organización jerárquica hay tres niveles: el primero es la médula espinal, el segundo el tallo cerebral y el tercero las cortezas motoras.

Médula espinal. La médula espinal posee los circuitos neuronales necesarios para la realización de los movimientos reflejos y rítmicos, sobre los que actúan las aferencias centrales y periféricas que los controlan. A través de esta infraestructura neural se ejecutan los movimientos voluntarios. Es el nivel jerárquico más bajo.

Tallo cerebral. A este nivel se integran aferencias visuales, vestibulares y somáticas que participan en el mantenimiento de la postura y del equilibrio, así como en la coordinación y ejecución de los movimientos oculares y de la cabeza (movimientos oculocefalógiros). También interviene en la realización de movimientos distales del miembro superior mediante el haz rubroespinal, que se halla bajo el control cortical. Es el segundo escalón jerárquico.

Cortezas motoras. Son cuatro áreas: la corteza motora primaria o MI, la corteza motora suplementaria, la corteza premotora y el área motora de la corteza del cíngulo. A lo anterior hay que agregar la corteza para los movimientos oculares. La primera interviene en la ejecución de los movimientos voluntarios y en el planeamiento de los movimientos simples. Las otras tres están a cargo del planeamiento de los movimientos complejos. Todas proyectan directamente a la médula espinal por el haz corticoespinal o piramidal e indirectamente a través de relevos en el tallo cerebral. Es el nivel jerárquico máximo.

Con las estructuras anteriores colaboran el cerebelo y los ganglios de la base, que intervienen en el control de la función motora actuando sobre las cortezas motoras y el tallo cerebral. El cerebelo contribuye a la exactitud de los movimientos e interviene en el aprendizaje motor. Los gan-

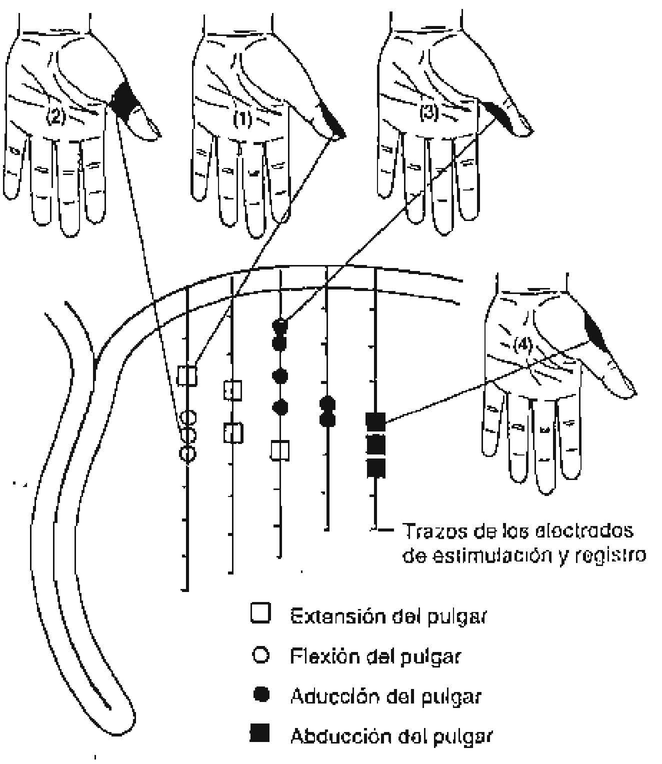


Fig. 68-1. Relación entre las aferencias cutáneas y las neuronas de la corteza motora primaria. Las motoneuronas cuya microestimulación provoca la extensión del pulgar reciben aferencias periféricas de la punta y la cara externa de ese dedo (*1*); las que producen flexión, desde la superficie anterior (*2*); las que provocan aducción, de la cara interna (*3*), y las que producen abducción, de la cara externa (*4*). Los sitios corticales que no provocan efectos motores se indican por *líneas horizontales* a lo largo del trazo de penetración de los electrodos de estimulación y registro (*líneas verticales*). (Adaptada de Asanuma, H., 1981.)

glios basales participarían en el planeamiento motor y en el ensamble de subrutinas motoras.

Organización en paralelo. Significa que las cortezas motoras pueden controlar la vía motora final común medular por vías directas e indirectas. Estas últimas hacen escala en el tallo cerebral para luego descender a la médula espinal. Esta superposición de funciones es la responsable de la recuperación motora que se observa después de las lesiones.

Estos diferentes niveles se caracterizan por tener una *organización somatotópica*, es decir, que a cada nivel hay una representación de los músculos corporales. Así, la representación de los músculos de la mano en la corteza motora primaria proyecta a las motoneuronas espinales que los inervan y a su vez recibe aferencias de la representación de la mano de las otras cortezas motoras.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
EMG	Electromiograma
FR	Unidad motora fatigable y de contracción rápida
FRA	Aferencias flexoras reflejas
RL	Unidad motora resistente a la fatiga y de contracción lenta
RR	Unidad motora resistente a la fatiga y de contracción rápida

Otra característica es que cada nivel *recibe aferencias periféricas* de la piel que cubre a los músculos cuyas motoneuronas reciben inervación de esas zonas (fig. 68-1) y que pueden modificar el comando motor. Estas, a su vez, como ya se mencionó al describir el sistema somatosensorial, pueden ser controladas por aferencias corticales (inhibición distal).

INFORMACION SENSORIAL Y MOVIMIENTO

Las aferencias periféricas somáticas, visuales y vestibulares son importantes para el control y la ejecución de los movimientos. Esta información es usada en tres mecanismos básicos:

Mecanismo de retroalimentación de corrección (*feedback* de corrección). Durante la realización de movimientos lentos podemos corregir la trayectoria de éstos sobre la base de la información que llega por medio de las aferencias cutáneas, propioceptivas y visuales.

Mecanismo de retroalimentación de control (*feedback* de control). Para mantener la postura erecta mientras caminamos o realizamos movimientos, la información periférica es utilizada para mantener el cuerpo erecto y la estabilidad.

En ambos mecanismos la información periférica es evaluada continuamente.

Mecanismos de ajuste en avance (o de *feedforward*). Esto se observa en ciertos movimientos, como por ejemplo el de un jugador de basquetbol que salta para tomar una pelota que le envía un compañero. Antes de iniciar el movimiento, debe tener el esquema mental de la trayectoria posible de la pelota. Sobre esta base realiza el movimiento cuando su compañero le tira la pelota, que va ajustando a medida que ésta avanza. La información periférica es evaluada en forma intermitente y no continua.

La importancia de las aferencias periféricas es puesta de manifiesto en ciertas enfermedades como la tabes dorsal. En esta afección están lesionadas las raíces posteriores, lo que suprime las aferencias propioceptivas y cutáneas. Es decir, el SNC no puede usar esa información para la realización de los movimientos; sólo le quedan las aferencias visuales y vestibulares. A causa de ello, el individuo camina con las piernas muy separadas para ampliar la base de sustentación y mantener el equilibrio y mirándolas para saber dónde las pone. Golpea el pie contra el piso porque no puede frenarlo a tiempo. Lo mismo ocurre con los otros movimientos, que se realizan mal. También hay trastornos del equilibrio ya que no se pueden realizar los ajustes en forma adecuada. Todo esto se agrava si el paciente cierra los ojos.

FISIOLOGIA DE LA MEDULA ESPINAL Y DE LOS REFLEJOS

La médula espinal posee anatómicamente una zona central donde se agrupan las neuronas, llamada sustancia gris, rodeada por axones que constituyen la sustancia blanca (fig. 68-2). En la sustancia gris pueden identificarse un asta anterior y una posterior, unidas por una zona intermedia. B. Rexed propuso en 1952 su división en diez láminas (fig. 68-3).

Funcionalmente el asta posterior y la zona intermedia son receptoras de aferencias periféricas y centrales. Originan proyecciones que conectan diferentes segmentos me-

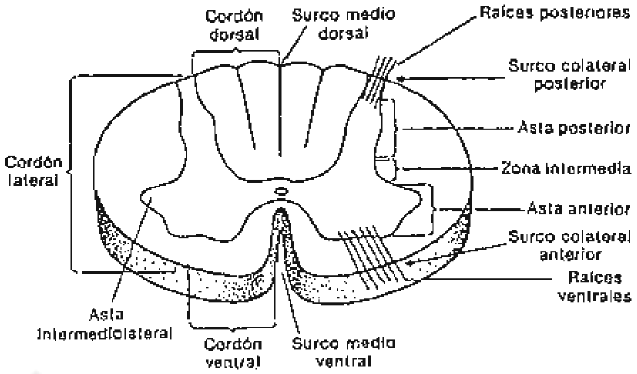

Cordón dorsal
Surco medio dorsal
Raíces posteriores
Surco colateral posterior
Asta posterior
Zona intermedia
Asta anterior
Surco colateral anterior
Raíces ventrales
Cordón lateral
Asta intermediolateral
Cordón ventral
Surco medio ventral

Fig. 68-2. Esquema de las divisiones de la médula espinal. Los surcos dividen a la sustancia blanca en diferentes cordones. El cordón ventral está limitado por los surcos medio ventral y colateral anterior, por el cual emergen las raíces anteriores. El cordón lateral se extiende desde el surco colateral anterior hasta el colateral posterior, por donde entran las raíces posteriores. El cordón dorsal está limitado por el surco medio dorsal y por el colateral posterior.

dulares entre sí (propioespinales) y con estructuras supraespinales. El asta anterior es efectora; en ella residen las motoneuronas que van a inervar a los músculos estriados.

A niveles torácicos y lumbares altos se observa un acúmulo neuronal que constituye el asta intermediolateral, en la cual se encuentran las células preganglionares del sistema neurovegetativo (fig. 68-2).

En la sustancia blanca se distinguen, en cada mitad simétrica de la médula espinal, tres columnas (fig. 68-2). La columna dorsal contiene fibras ascendentes y en algunas especies (roedores) vías descendentes. Las columnas lateral y ventral tienen proyecciones que ascienden hacia estructuras supraespinales y que descienden desde ellas, así como haces propioespinales.

Las motoneuronas están organizadas topográficamente. En el asta anterior se distribuyen en dos grandes grupos: uno medial y otro lateral.

El *grupo medial* se extiende a lo largo de toda la médula y sus neuronas van a inervar a los músculos axiales (tronco y cuello) (fig. 68-4). Las motoneuronas dorsales inervan a los músculos espinales y las ventrales a los intercostales y abdominales.

El *grupo lateral* se encuentra únicamente a nivel de los engrosamientos cervical y lumbosacro. Inerva a los músculos proximales (cinturas escapular y pelviana) y a los músculos distales; las motoneuronas de los músculos proximales se localizan en posición medial respecto a las de los músculos distales (figs. 68-4, 68-5 y 68-6). Las motoneuronas que inervan a los músculos flexores son dorsales a las de los extensores (fig. 68-4).

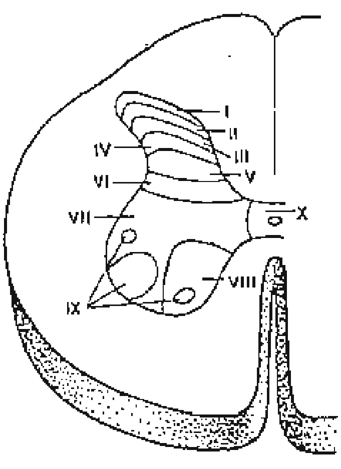

I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X

Fig. 68-3. División laminar de la médula espinal de acuerdo con B. Rexed (1952).

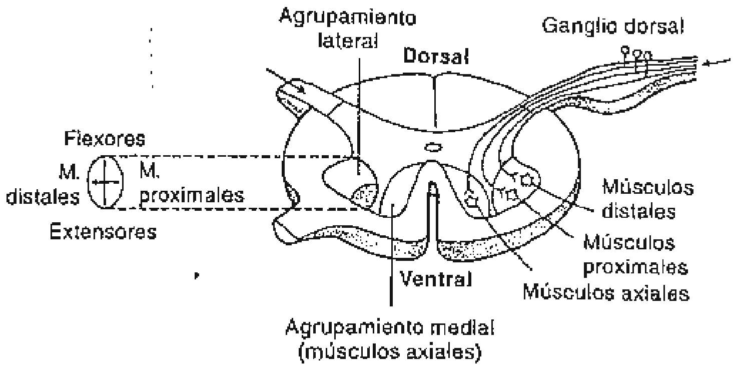

Agrupamiento lateral
Dorsal
Ganglio dorsal
Flexores
M. distales
M. proximales
Extensores
Músculos distales
Músculos proximales
Músculos axiales
Ventral
Agrupamiento medial (músculos axiales)

Fig. 68-4. Distribución de las motoneuronas en el asta anterior de la médula espinal. (Modificada de Kandel, E. R. y col., 1991.)

Las interneuronas que se encuentran en la parte profunda del asta posterior y en la región intermedia se conectan con las motoneuronas y están organizadas topográficamente. Así, las interneuronas mediales inervan bilateralmente a las motoneuronas de los músculos axiales, que de esta manera se activan a ambos lados del cuerpo para proveer el soporte postural del tronco y del cuello, mientras que las interneuronas laterales inervan a las motoneuronas del agrupamiento lateral o de los músculos distales, y las interneuronas ubicadas entre ambos núcleos, a las motoneuronas de los músculos proximales. Todas estas interneuronas reciben aferencias periféricas y centrales.

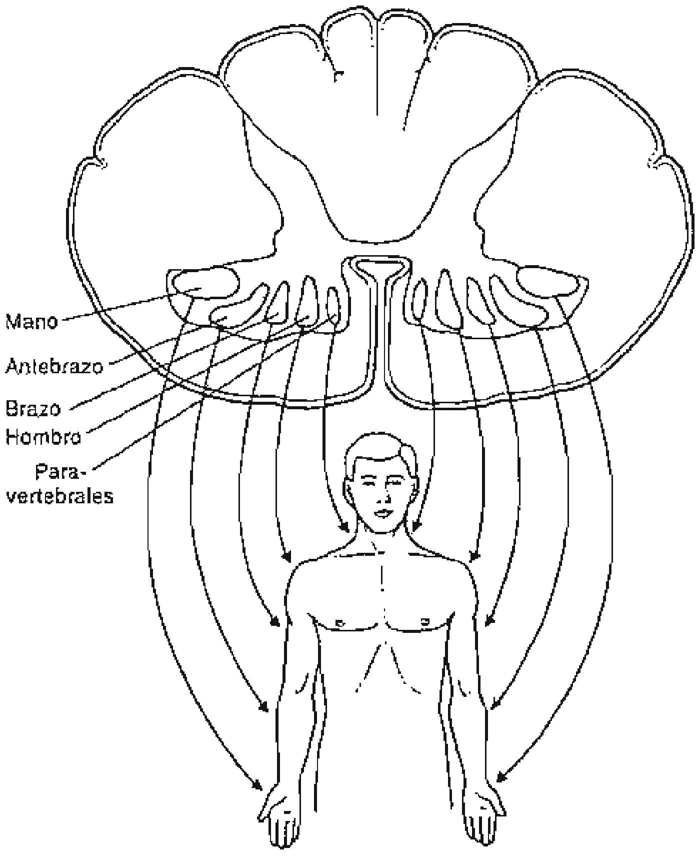

Mano
Antebrazo
Brazo
Hombro
Paravertebrales

Fig. 68-5. Distribución topográfica de las motoneuronas del ensanchamiento cervical. Las neuronas mediales del agrupamiento lateral inervan a los músculos proximales, y las laterales, a los distales. (Redibujada de Young, P. A. y col., 1997.)

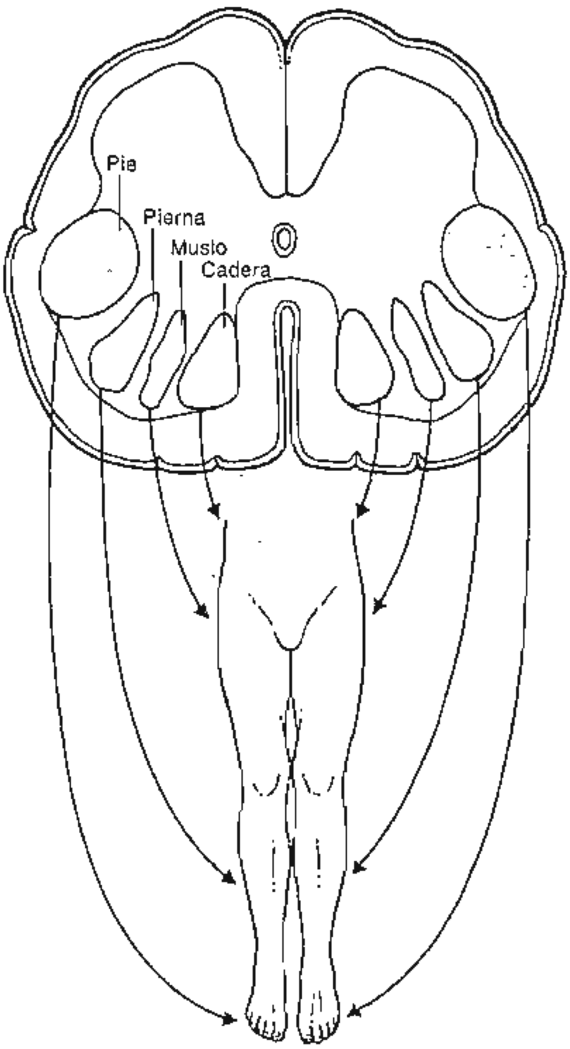


Fig. 68-6. Distribución topográfica de las motoneuronas del ensanchamiento lumbosacro. Las neuronas mediales del agrupamiento lateral inervan a los músculos proximales, y las laterales, a los distales. (Redibujada de Young, P. A. y col., 1997.)

Interneuronas de Renshaw. Se encuentran en la parte ventral de la lámina VII del asta ventral de la médula espinal. Son inhibitorias; algunas utilizan como neurotransmisor a la glicina y otras el GABA. Son activadas por colaterales de los axones de las motoneuronas α fásicas y en menor medida por las α tónicas (fig. 68-7). Inhiben a las motoneuronas α tónicas y γ estáticas (fig. 68-7) en mayor grado que a las otras motoneuronas. Esto facilita la realización de movimientos rápidos, tales como correr o saltar. Por otra parte, la inhibición que realizan las células de Renshaw sobre las motoneuronas limita la frecuencia de respuesta de éstas.

Las células de Renshaw también inhiben a las interneuronas que median la inhibición de los músculos antagonistas (interneuronas Ia) por parte de las fibras aferentes Ia de los husos neuromusculares (fig. 68-7). Esto contribuye a frenar el movimiento del músculo agonista.

Otra de las funciones de las interneuronas de Renshaw es la de transcribir al cerebelo el programa motor que están ejecutando las motoneuronas. Esto se cumple a través de la inhibición de las neuronas de origen del haz espinocerebeloso ventral. La inhibición es proporcional a la actividad de las motoneuronas. A mayor actividad, más inhibición del haz debido a una mayor activación de las células de Renshaw.

Unidades motoras. Se denomina unidad motora al conjunto de fibras musculares inervadas por una motoneurona. Constituye la unidad funcional del sistema motor. La relación entre el número de fibras musculares y la motoneurona α se denomina *relación de inervación*. Esta depende del tamaño del músculo y de la precisión del movimiento que realiza. Una relación baja corresponde a los músculos pequeños encargados de realizar movimientos precisos. Así, los músculos extraoculares, que son músculos pequeños, poseen una relación de inervación de 10 (10:1), es decir que una motoneurona α inerva sólo 10 fibras musculares. Los músculos de la mano tienen una relación de 100. El gastrocnemio o gemelo tiene una relación de inervación de 2.000 ya que es un músculo grande.

Las unidades motoras se clasifican de acuerdo con dos parámetros: a) el tiempo que tardan en desarrollar la fuerza máxima, y b) la frecuencia de estimulación a la cual se fatigan (fig. 68-8). Todas las fibras musculares pertenecientes a una unidad motora tienen las mismas propiedades funcionales y bioquímicas. Conforme a esto hay tres tipos de unidades motoras: unidades fatigables y de contracción rápida (FR), unidades resistentes a la fatiga y de contracción lenta (RL) y unidades resistentes a la fatiga y de contracción rápida (RR).

Unidades fatigables y de contracción rápida (FR). Se caracterizan por estar constituidas por α-motoneuronas grandes, de alta velocidad de conducción, con una hiperpolarización pospotencial breve que les permite descargar a alta frecuencia. Las fibras musculares son gruesas y poseen escasa mioglobina, de ahí su denominación de pálidas; alcanzan su máxima contracción en poco tiempo, desarrollan mucha fuerza y se fatigan rápidamente. La relación de inervación es grande, salvo en los músculos extraoculares.

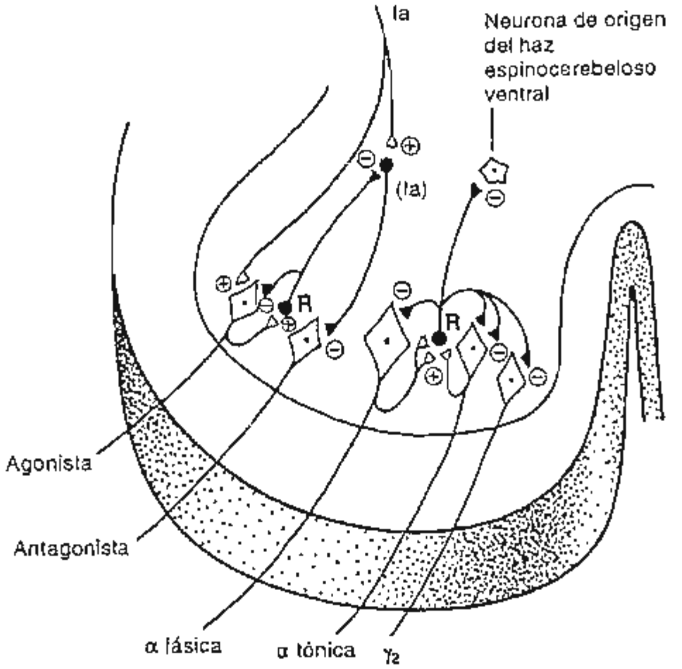


Fig. 68-7. Relaciones sinápticas entre las motoneuronas α y γ, las células de Renshaw (*R*) y las interneuronas inhibitorias Ia [*(Ia)*]. Obsérvese que las células de Renshaw son excitadas fuertemente por colaterales recurrentes de los axones de las motoneuronas α fásicas, mientras que las α tónicas las excitan débilmente. A su vez, las células de Renshaw inhiben intensamente a estas últimas motoneuronas y menos a las α fásicas. La inhibición sobre las γ_2 es dominante. También se puede observar la inhibición recíproca mediada por las interneuronas Ia.

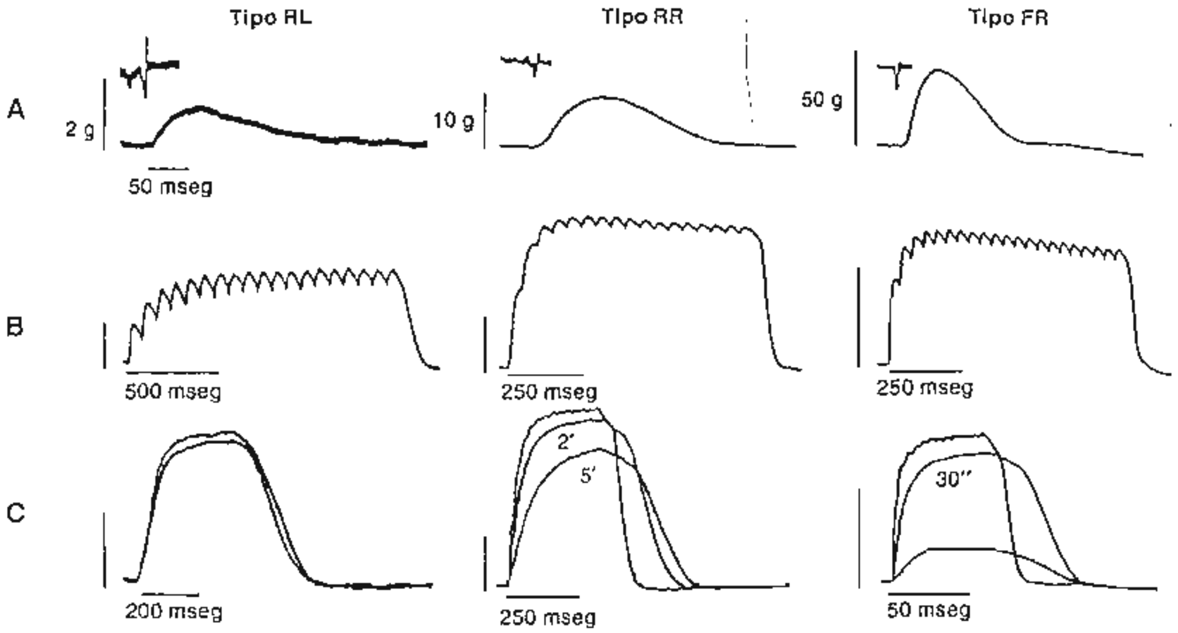


Fig. 68-8. Propiedades contráctiles de las diferentes unidades motoras. *A.* Contracción simple. Obsérvese la diferente calibración para la tensión de cada unidad motora. La unidad resistente a la fatiga y de contracción lenta (*RL*) es la que genera menor fuerza. *B.* Durante una estimulación sostenida, la unidad motora fatigable y de contracción rápida (*FR*) comienza a disminuir su fuerza, al igual que la resistente a la fatiga y de contracción rápida (*RR*), aunque esta última algo menos. *C.* La fuerza que desarrolla una contracción simple es reducida después de un corto período de estimulación, lo cual es índice de fatiga. Las RL son resistentes a la fatiga; las RR comienzan a fatigarse después de una activación de 2 minutos, lo que se hace más evidente si la estimulación persiste por 5 minutos, mientras las RF se fatigan después de un corto período de actividad (30 segundos). (Redibujada de Burke, R.E. y col., 1973.)

Unidades resistentes a la fatiga y de contracción lenta (RL). Están formadas por motoneuronas pequeñas, de baja velocidad de conducción, con hiperpolarizaciones pospotencial prolongadas que les impiden descargar a alta frecuencia. Sus fibras musculares son de menor diámetro que las pálidas y son ricas en mioglobina y mitocondrias, de ahí su denominación de rojas. Se contraen lentamente, desarrollan poca fuerza y son resistentes a la fatiga. Su relación de inervación es menor que la de las FR.

Unidades resistentes a la fatiga y de contracción rápida (RR). Están constituidas por α-motoneuronas medianas. Poseen propiedades intermedias entre las motoneuronas grandes y las pequeñas. Las fibras musculares son pálidas, se contraen rápidamente, aunque son algo más lentas que las FR, y desarrollan el doble de fuerza que las RL. La resistencia a la fatiga es similar a la de las RL.

La diferente fuerza de contracción que desarrollan las distintas unidades motoras se debe a dos factores: 1) la menor *relación de inervación* en las unidades RL con respecto a las FR y RR, y 2) el mayor *diámetro de las fibras musculares* de las unidades FR y RR en comparación con las lentas, lo que les confiere un mecanismo contráctil que permite producir más fuerza (tensión específica de contracción).

En general, las diferentes unidades motoras se distribuyen en todos los músculos, pero en algunos existe predominio de determinadas unidades. Así, en los músculos extraoculares predominan las unidades de contracción rápida y fatigables y en el sóleo las de contracción lenta y resistentes a la fatiga. En cambio, en los músculos gemelos o en el gastrocnemio predominan las unidades motoras intermedias, o sea, las de contracción rápida y resistentes a la fatiga.

Desarrollo de la tensión muscular. El SNC puede desarrollar fuerza muscular por dos mecanismos: a) el número de unidades motoras activadas, y b) la frecuencia de descarga de las unidades motoras.

a) *Por el número de unidades motoras activadas (mecanismo de reclutamiento).* Significa que al utilizarse más unidades la fuerza que desarrolla el músculo es mayor (fig. 68-9). Esta activación sigue la llamada *ley del tamaño*, que sostiene que primero se activan las motoneuronas pequeñas y luego las grandes. Esto se debe a varios factores. En primer lugar, las neuronas chicas tienen una resistencia de membrana (r_m) mayor que las grandes, lo cual les permite generar potenciales postsinápticos de mayor amplitud. Esto es así por la ley de Ohm: $E = r_m.I$; por tanto, a mayor r_m, mayor amplitud del PPSE (E). En segundo lugar, las motoneuronas más chicas tienen una constante de espacio (λ) mayor por su r_m más elevada. Esto hace que los potenciales postsinápticos se propaguen a mayor distancia y por lo tanto alcancen la zona de disparo de la motoneurona

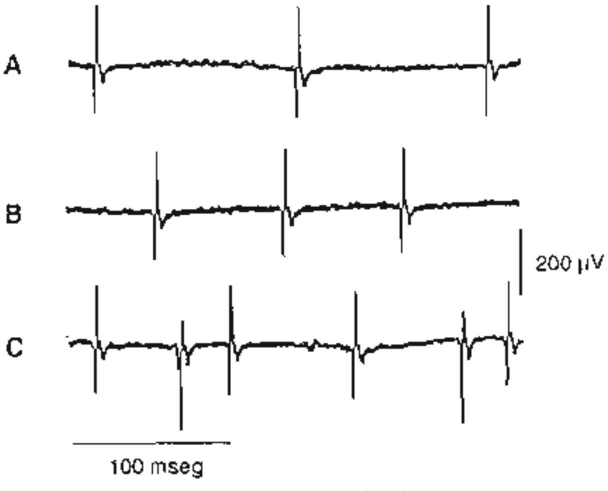


Fig. 68-9. El reclutamiento de más unidades motoras aumenta la fuerza de contracción. *A.* Cuando se activa sólo una unidad motora, se desarrolla poca fuerza. *B.* Cuando aumenta la frecuencia de descargas de esa unidad motora, la fuerza que desarrolla el músculo es mayor. *C.* Cuando se reclutan otras unidades motoras, la fuerza es aún mayor. (Adaptada de Floeter, M. K., 1998.)

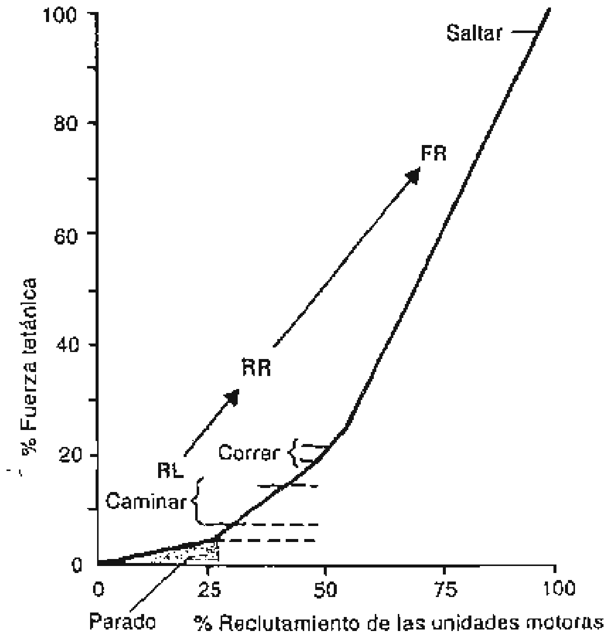


Fig. 68-10. Diagrama del reclutamiento de unidades motoras del gastrocnemio del gato durante la realización de diferentes tipos de actividad muscular. Mientras el animal está parado, sólo el 25% del total de unidades motoras del gastrocnemio están activas y corresponden a las de tipo RL. Durante la marcha y al correr se reclutan las de tipo RR, y sólo con el salto se activan las FR por breve período. (Adaptada de Walmsley, B. y col., 1978.)

(segmento inicial) con suficiente amplitud como para generar un PA. Un tercer factor es la densidad sináptica. Se ha postulado que todas las motoneuronas tendrían aproximadamente el mismo número de botones sinápticos, lo cual significa que, a mayor superficie del soma —caso de las motoneuronas grandes—, su densidad sináptica es menor que en las chicas, lo que favorece la activación de estas últimas.

Esta forma de desarrollar fuerza muscular por parte del SNC posibilita una contracción suave y progresiva sin necesidad de mecanismos especiales. Se ha demostrado, en el gastrocnemio del gato, que cuando el animal está parado se hallan activas el 25% de las unidades motoras del músculo, que corresponden a las unidades de contracción lenta y resistentes a la fatiga (RL) (fig. 68-10). Cuando el animal camina se activa el 50% de sus unidades motoras, reclutadas entre las lentas, a las que se suman las rápidas y resistentes a la fatiga (RR). Cuando corre se reclutan más unidades RR. Las unidades rápidas y fatigables (FR) sólo se activan —por un breve período— cuando el animal salta (movimientos rápidos y enérgicos). La *ley del tamaño* en la activación de las unidades motoras se cumple para los movimientos lentos y rápidos y parcialmente para los balísticos, ya que en éstos se activan casi simultáneamente las motoneuronas lentas (chicas) y rápidas (grandes).

b) ***Por la frecuencia de descargas.*** En este caso la tensión muscular se desarrolla por el aumento de la frecuencia de descargas de las unidades motoras. La fuerza que produce cada contracción se suma a la siguiente. Esto es

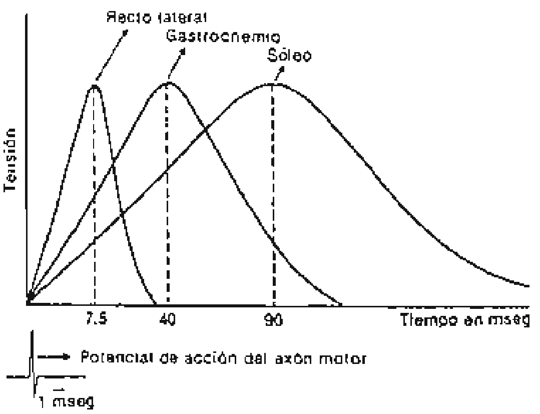


Fig. 68-11. Relación entre la duración del potencial de acción del axón motor y la duración de la contracción muscular en tres músculos diferentes del gato: el recto lateral, de contracción rápida; el gastrocnemio, de contracción intermedia, y el sóleo, de contracción lenta. La *línea entrecortada* señala el tiempo en que cada tipo de músculo alcanza la tensión máxima.

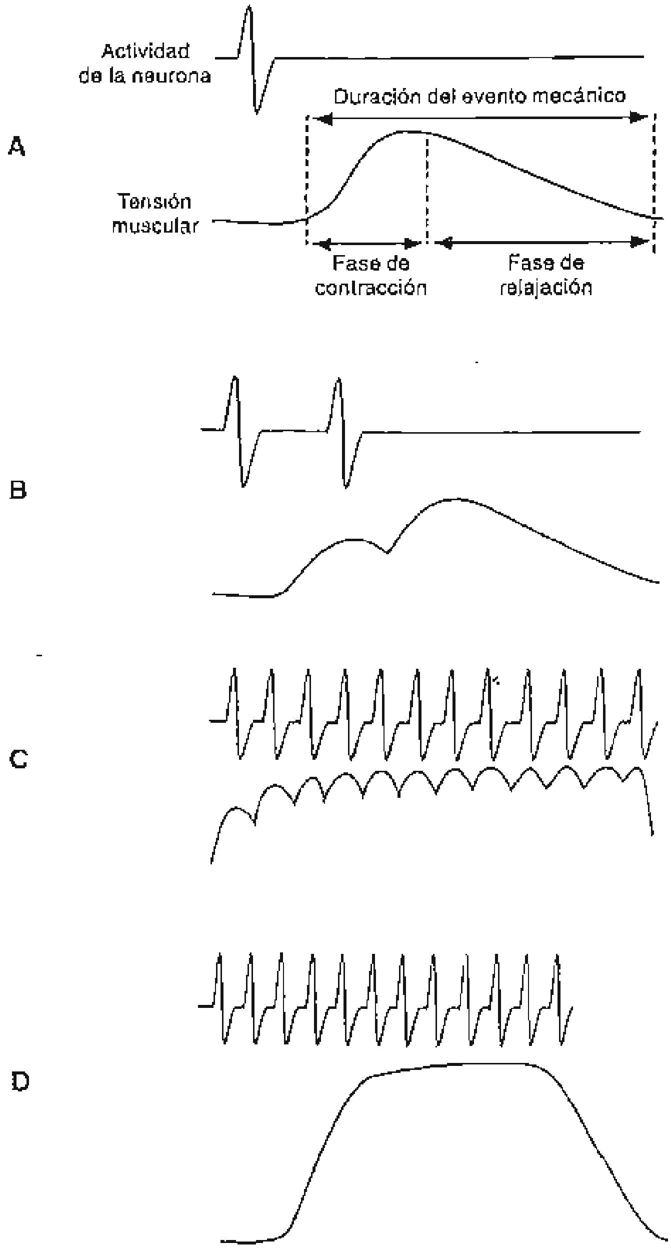


Fig. 68-12. La tensión muscular aumenta con la frecuencia de descargas de la unidad motora. *A*. Contracción simple, en que se observa la fase de contracción y de relajación, que juntas determinan la duración del evento mecánico muscular. *B*. Sumación de dos contracciones. *C*. La suma de múltiples contracciones origina el llamado tétanos incompleto. *D*. La suma de múltiples contracciones, que se fusionan debido al aumento de la frecuencia de descarga de la unidad motora, genera el tétanos completo. (Adaptada de Floeter, M. K., 1998.)

posible porque el evento eléctrico (potencial de acción del nervio motor) tiene una duración breve (1 a 3 mseg) y el evento mecánico (contracción muscular) dura como mínimo entre 10 y 100 mseg (fig. 68-11). La máxima fuerza se alcanza cuando las contracciones se fusionan, lo que se conoce como *tétanos completo* (fig. 68-12, *D*). Esto se observa con frecuencias de descarga entre 8 y 25 Hz. Cuando las contracciones no se fusionan, se denomina *tétanos incompleto* (fig. 68-12, *C*). De esta forma el músculo actúa como filtro de frecuencias para la actividad neuronal, dado que a frecuencias altas no responde pues está totalmente contraído. También se deduce de lo anterior que, para interrumpir un movimiento voluntario, no basta con dejar de activar el músculo —puesto que la contracción dura más que la actividad del nervio—, sino que deben entrar en juego otros mecanismos, como la activación de los antagonistas.

Reflejos medulares

17

Los reflejos son la forma más elemental de coordinación neural. Se los puede definir como una respuesta relativamente estereotipada y automática a un estímulo específico. Las características del estímulo sensorial van a determinar el tipo de reflejo, somático o autonómico, mientras que su intensidad condiciona la amplitud de la respuesta. El *arco reflejo* es el circuito neuronal responsable del reflejo (fig. 68-13). Está constituido típicamente por una neurona sensorial o receptora y una neurona motora o efectora que inerva músculos o glándulas. Cuando inerva músculos estriados voluntarios se trata de *reflejos somáticos*, y cuando inerva glándulas, músculos lisos o el corazón (estriado no voluntario) corresponde a *reflejos autonómicos*. En la mayoría de los arcos reflejos hay interpuestas, entre la neurona sensorial y la efectora, una o varias interneuronas sobre las que actúan aferencias centrales y periféricas que pueden modificar la expresión del reflejo. Esto conforma los *reflejos polisinápticos*. El único *reflejo monosináptico* es el reflejo de estiramiento o miotático.

Los reflejos no actúan en forma individual, sino que lo hacen sobre varios músculos que toman inserción en una articulación para coordinar su actividad, lo cual constituye la *unidad miotática*, denominación dada al conjunto de músculos de una articulación coordinados por vías reflejas. Un ejemplo de este tipo podemos observarlo en las conexiones de las aferencias provenientes de los husos neuromusculares. Los reflejos también pueden actuar coordinando la actividad de los músculos de varias articulaciones, como se observa en los reflejos flexores.

Los circuitos reflejos no sólo se encuentran en la médula espinal, sino también en el tallo encefálico, y algunos involucran asimismo la corteza cerebral.

Principios de organización de los reflejos espinales. Los reflejos espinales somáticos proveen a los comandos motores, que gobiernan la realización de los movimientos voluntarios, de los circuitos neurales adecuados para la activación de las motoneuronas, lo cual los convierte en esenciales para la ejecución de aquéllos.

La organización de los reflejos espinales se ajusta a principios generales espaciales y temporales. La *organización espacial* comprende los mecanismos de convergencia, divergencia y facilitación espacial, el signo local del reflejo y el mecanismo de compuerta. *Convergencia* significa que sobre una neurona terminan varias aferencias centrales o periféricas. Por ejemplo, las aferencias de los husos neuromusculares que terminan sobre las motoneuronas del músculo del cual provienen (fig. 68-14, *A*). La *divergencia* es el fenómeno por el cual una aferencia se conecta con varias neuronas (interneuronas), como es el caso de las aferencias reflejas flexoras (FRA) (fig. 68-14, *B*). El principio de *facilitación espacial* fue descrito originalmente por C. Sherrington: las aferencias que arriban a las motoneuronas que inervan a un músculo (principio de conver-

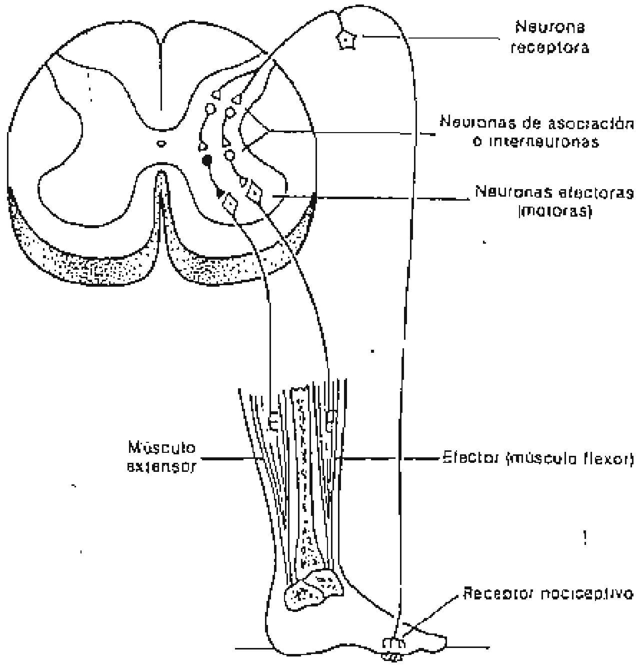


Fig. 68-13. Esquema simplificado de un arco reflejo en el cual el axón aferente hace sinapsis con una interneurona de asociación, la cual proyecta a la neurona efectora o motora que inerva al efector. Generalmente la neurona de asociación y la efectora están próximas en la misma estructura neural, como ocurre en la médula, lo que constituye el llamado centro reflejo integrador.

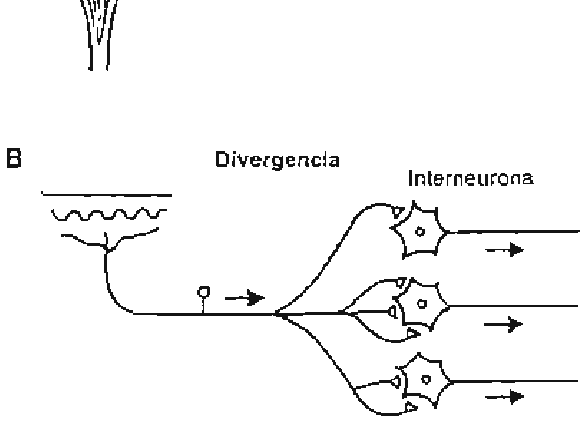


Fig. 68-14. Mecanismos de convergencia y divergencia. *A*. Varias aferencias periféricas y centrales convergen sobre una motoneurona. *B*. Una aferencia periférica activa a varias neuronas de segundo orden.

entre facilitación e inhibición de la actividad de las motoneuronas musculares, cuyas bases neuronales son las conexiones sinápticas que tienen las diferentes aferencias que arriban a la médula espinal con las motoneuronas. En general se trata de circuitos polisinápticos, en los cuales están involucradas una o más interneuronas. De esta manera, cuando se contrae un músculo flexor (músculo agonista), se relaja el extensor que se opone a esa flexión (músculo antagonista) (fig. 68-7). Por ejemplo, la contracción del bíceps provoca la relajación del tríceps (*inhibición recíproca*). Pero puede ocurrir que la contracción de un músculo facilite la contracción de otro que tiene la misma función, lo cual constituye la *facilitación recíproca*. Sin embargo, flexores y extensores pueden actuar sinérgicamente, como por ejemplo en el reflejo positivo de sostén; en este caso se ponen en marcha circuitos neuronales que desacoplan la inhibición recíproca.

La *inervación recurrente* es la realizada por colaterales de axones que actúan sobre interneuronas que a su vez actúan sobre las neuronas que dieron origen a esos axones. Como ejemplo puede señalarse la relación entre las motoneuronas y las células de Renshaw (fig. 68-7). Los *circuitos reverberantes* son los que permiten que una respuesta refleja perdure más allá del estímulo que la originó. Básicamente consisten en una interneurona que se conecta simultáneamente con una motoneurona (u otra interneurona) y con una interneurona a la que activa, la cual a su vez hace sinapsis con la primera interneurona (fig. 68-19). Los *circuitos rítmicos* son aquellos en que hay una alternancia entre la actividad de una neurona (o grupos de neuronas) y otra (u otras) (fig. 68-20) (véase más adelante Reflejos rítmicos).

Reflejos flexores

Son reflejos multisinápticos, segmentarios e intersegmentarios (se integran en varios segmentos medulares) y protectores, ya que alejan el cuerpo o parte de él de estímulos potencialmente dañinos. Se obtienen por la activación de aferencias periféricas conocidas genéricamente como *aferencias flexoras reflejas* (*flexor reflex afferents*, FRA) debido a que todas ellas dan lugar a este tipo de reflejos, actuando posiblemente a través de interneuronas comunes. En su mayoría son aferencias de alto umbral, entre las que se encuentran las nociceptivas ($A\delta$ y C) y las tipo II y III musculares (no relacionadas con el huso muscular). Sin embargo, pueden ser producidos por aferencias cutáneas de bajo umbral, como la estimulación de la planta del pie que provoca flexión de los dedos (reflejo flexor plantar). Por el contrario, si pinchamos la planta con un alfiler se activan todos los músculos flexores de la pierna (reflejo flexor de retirada). Esto confirma lo dicho anteriormente, esto es, que la cualidad del estímulo y en algunos casos el sitio de aplicación son importantes para determinar el tipo de respuesta refleja.

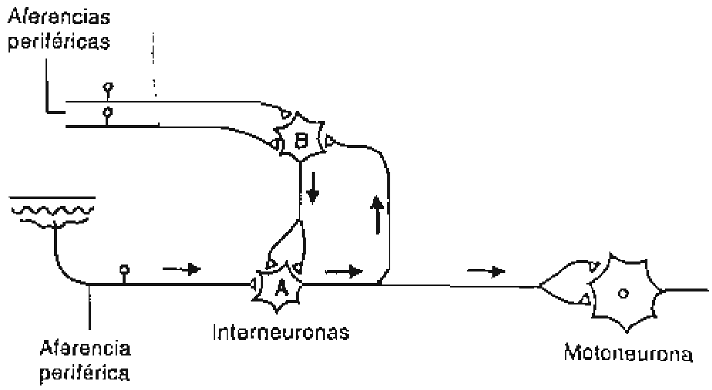


Fig. 68-19. Circuito reverberante. La aferencia periférica activa a la interneurona *A*, la que a su vez activa a la motoneurona y a la interneurona *B* que activa nuevamente a *A*. Es decir, el estímulo se mantiene circulando por el circuito hasta que la interneurona *B* sea inhibida por sus aferencias o cuando el estímulo de *A* caiga en el período refractario de *B*.

En los reflejos de flexión las aferencias activan interneuronas excitatorias que a su vez activan a las motoneuronas α flexoras del miembro ipsilateral al sitio estimulado, e interneuronas inhibitorias que inhiben a las motoneuronas α de los músculos extensores antagonistas (fig. 68-21). Esto hace que una o más articulaciones se flexionen. Pero simultáneamente, a través de interneuronas comisurales, se produce la activación inversa de los músculos contralaterales (fig. 68-21), lo que da lugar al *reflejo de extensión cruzado* que permite al individuo mantener la postura y el equilibrio.

Los reflejos de flexión presentan las siguientes características:

a) *Poseen una larga latencia*, debido a que son polisinápticos y sus vías aferentes, en general, son de baja velocidad de conducción.

b) *La relación entre la intensidad del estímulo y la respuesta flexora no es lineal*. Ante un estímulo nociceptivo

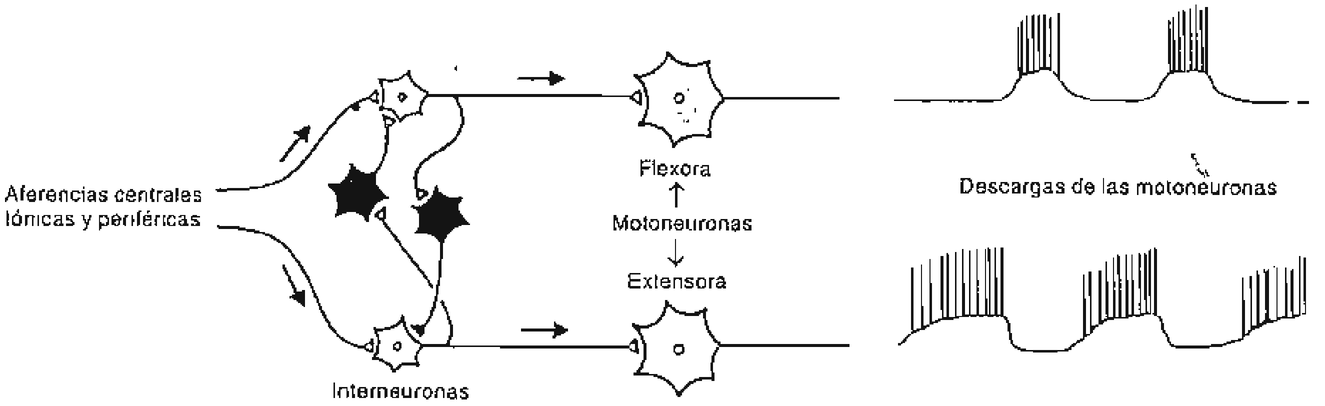

Aferencias centrales tónicas y periféricas
Flexora
Motoneuronas
Extensora
Interneuronas
Descargas de las motoneuronas

Fig. 68-20. Circuito rítmico. Las aferencias estimulan en forma tónica a ambas interneuronas, pero debido a variaciones en la excitabilidad de alguna de ellas, una responde antes y, a través de la interneurona inhibitoria (*negra*), bloquea la posible activación de la otra. Es decir, se activa una mitad del circuito, que inhibe a la otra. Cuando se activa esta última (la inhibida inicialmente), se repite el ciclo sobre la otra mitad (inicialmente activada). Esta alternancia rítmica se debería a una duración limitada de la inhibición que produce cada interneurona inhibitoria sobre las interneuronas excitatorias.

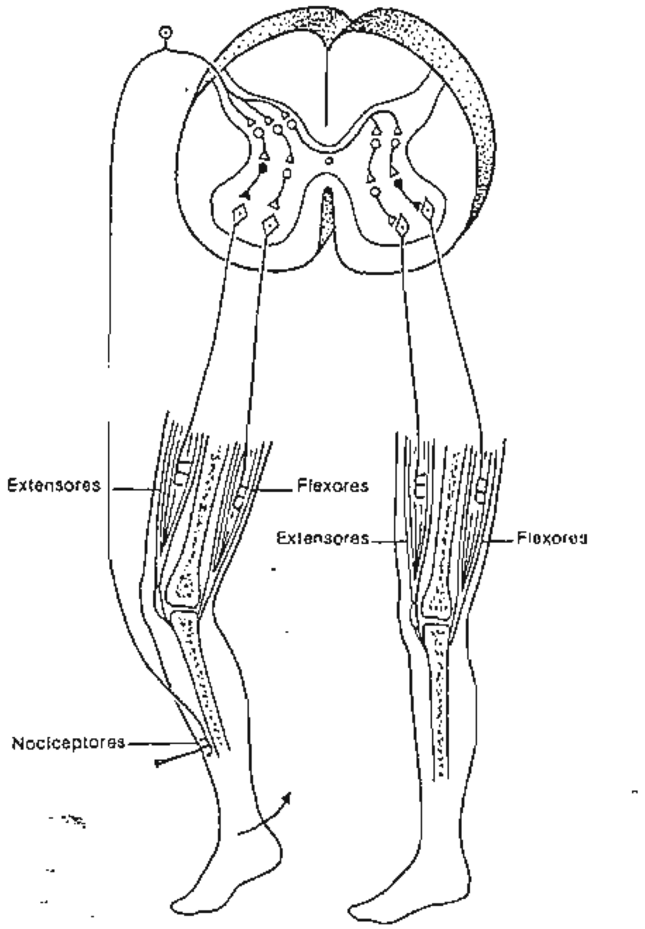


Fig. 68-21. Reflejo flexor obtenido por estimulación nociceptiva intensa en la pierna derecha, por contracción de los flexores (semitendinoso y semimembranoso) y relajación del cuádriceps (inhibición recíproca). La pierna contralateral se extiende (reflejo de extensión cruzado) por contracción del cuádriceps y relajación de los flexores. En *negro*, interneuronas inhibitorias.

débil en la planta del pie el individuo dorsiflexiona éste así como la pierna, pero si es intenso o muy intenso flexiona todo el miembro inferior por contracción de todos los músculos flexores. Esto indica que una vez alcanzada una intensidad máxima, por más que ésta aumente produce la misma respuesta.

c) *Son menos específicos* porque abarcan a muchos músculos, dada la gran divergencia de los aferentes flexores reflejos que activan a muchas motoneuronas de diferentes segmentos medulares (fig. 68-22).

d) *Persisten más allá de la supresión del estímulo.* Esto se debería, presumiblemente, a posdescargas de las interneuronas y/o a circuitos reverberantes.

Reflejos rítmicos

Consisten en movimientos rítmicos y alternantes de los miembros o de alguna parte del cuerpo (mandíbula). Entre ellos se puede mencionar la marcha, la carrera, el reflejo de rascado y el de masticación. Estos reflejos, que se inician por activación de aferencias periféricas o centrales, dependen de circuitos medulares —los primeros— o del tallo cerebral —el último—. Para explicar estos circuitos rítmicos (fig. 68-20) se han postulado varios modelos, entre los cuales aquel que sostiene que una mitad del circuito inhibe a la otra por mecanismos de inhibición recíproca. La alternancia se produciría por factores intrínsecos al sistema, como fatiga sináptica, adaptación y rebote postsináptico. Este último se observa en ciertas neuronas después de una inhibición prolongada, al cabo de la cual disminuye su umbral de activación y las células generan potenciales de acción.

FISIOPATOLOGIA DE LA UNIDAD MOTORA

Cualquiera de los componentes funcionales de la unidad motora puede verse afectado por circunstancias patológicas. Por ejemplo, si se lesiona el *soma de las motoneuronas* sobreviene la *enfermedad neurogénica o de la motoneurona inferior;* el compromiso del *axón* da lugar a las *neuropatías,* y la lesión del músculo origina las *miopatías.* Estas alteraciones se acompañan de debilidad muscular y, en algunos casos, de atrofia del músculo. Algunos de los exámenes que se realizan para su diagnóstico son estudios electrofisiológicos de la unidad motora, entre los que se hallan el electromiograma (EMG) y el examen de la conducción nerviosa. También se agregan los análisis de enzimas en el plasma y la biopsia muscular.

Electromiograma. Es el registro de la actividad eléctrica de las unidades motoras de un músculo. Se puede realizar con electrodos insertados en el músculo (electrodos agujas) o colocados sobre la piel que cubre el músculo (electrodos de superficie). En este último caso no se pueden identificar las descargas individuales de las unidades motoras. Cuando el músculo se encuentra en reposo, no hay actividad eléctrica. Cuando realiza una contracción

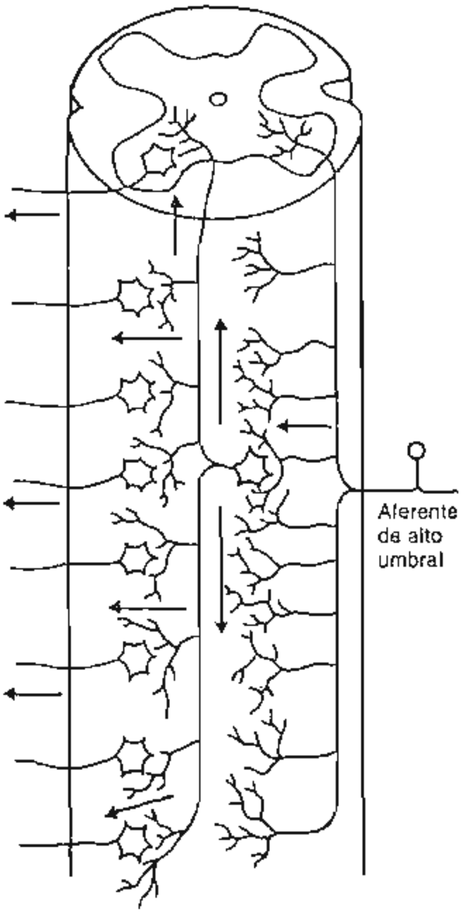


Fig. 68-22. Aferentes flexores reflejos. Una aferencia de alto umbral hace sinapsis sobre varias interneuronas (principio de divergencia), las que a su vez se conectan con varias motoneuronas de diferentes segmentos medulares. (Redibujada de Berne y Levy, 1993.)

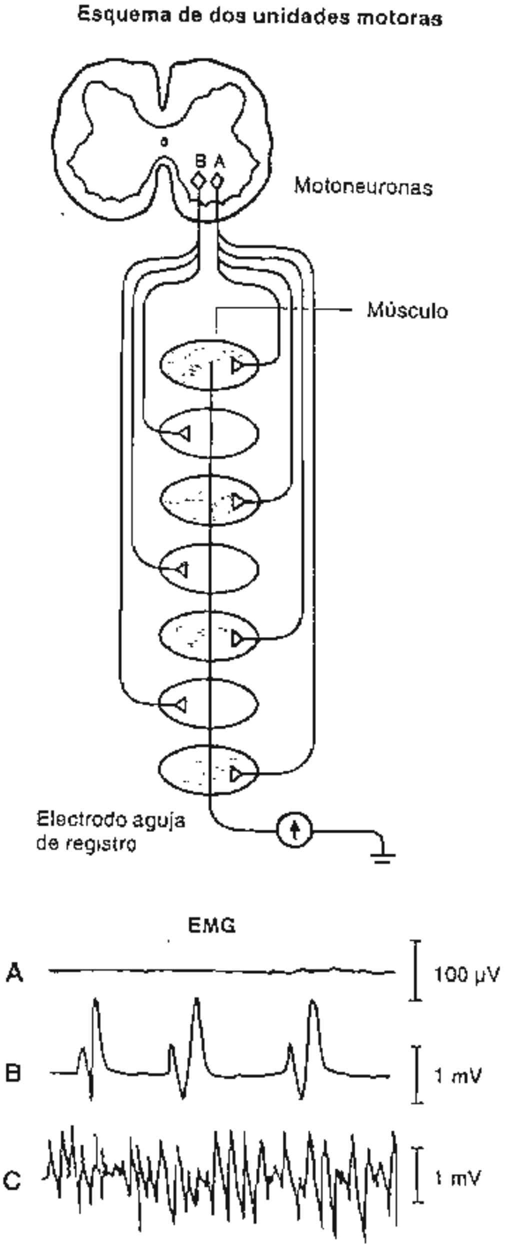


Fig. 68-23. Registro electromiográfico (*EMG*) en un músculo normal con electrodos aguja. *A*. Actividad en reposo. *B*. Cuando el músculo se contrae débilmente. *C*. Actividad durante una contracción máxima (EMG de interferencia). (Adaptada de Kandel, E. R. y col., 1991.)

débil, se activan varias unidades motoras y se puede observar en el EMG obtenido con electrodos aguja deflexiones trifásicas de 5 a 10 mseg de duración y una amplitud de 0,5 a 1 mV (fig. 68-23, trazado *B*), que corresponden a la actividad eléctrica de unidades motoras individuales (fibras musculares). Cuando la contracción es máxima se activan gran cantidad de unidades motoras, lo que produce superposición de la actividad eléctrica de éstas y da lugar al llamado EMG de interferencia (fig. 68-23, trazado *C*).

Lesión de la motoneurona inferior. Se acompaña de disminución de la fuerza de contracción del músculo, hipotonía, hiporreflexia y atrofia muscular. A nivel del músculo y a través de la piel se observan las denominadas *fasciculaciones*, esto es, contracciones espontáneas y más o menos sincrónicas de las fibras musculares de una unidad motora activadas por sus placas neuromusculares, que se traducen en el EMG por potenciales arrítmicos de amplitud variable, llamados *de fasciculación*. En el EMG también se pueden observar descargas de bajo voltaje de fibras musculares individuales, independientes de las unidades motoras, llamadas *potenciales de fibrilación* (fig. 68-24, *A*), que, al igual que las fasciculaciones, serían consecuencia del desarrollo de hipersensibilidad por desnervación, fenómeno que se observa cuando las fibras musculares quedan sin su nervio motor y se hacen hipersensibles al neurotransmisor del nervio (acetilcolina). En los pacientes con lesión de la motoneurona inferior, la contracción muscular débil produce potenciales de gran amplitud en virtud del aumento de tamaño de algunas unidades motoras que reinervan fibras desnervadas (fig. 68-24, *B*). Pero al haber menos unidades motoras en el músculo desnervado, la contracción máxima no produce actividad de interferencia (fig. 68-24, *C*). La lesión de la motoneurona inferior se observa en la poliomielitis, en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que también se acompaña de lesión de la motoneurona superior, y en la parálisis muscular progresiva, que es una forma de ELA en que están comprometidas principalmente las motoneuronas espinales.

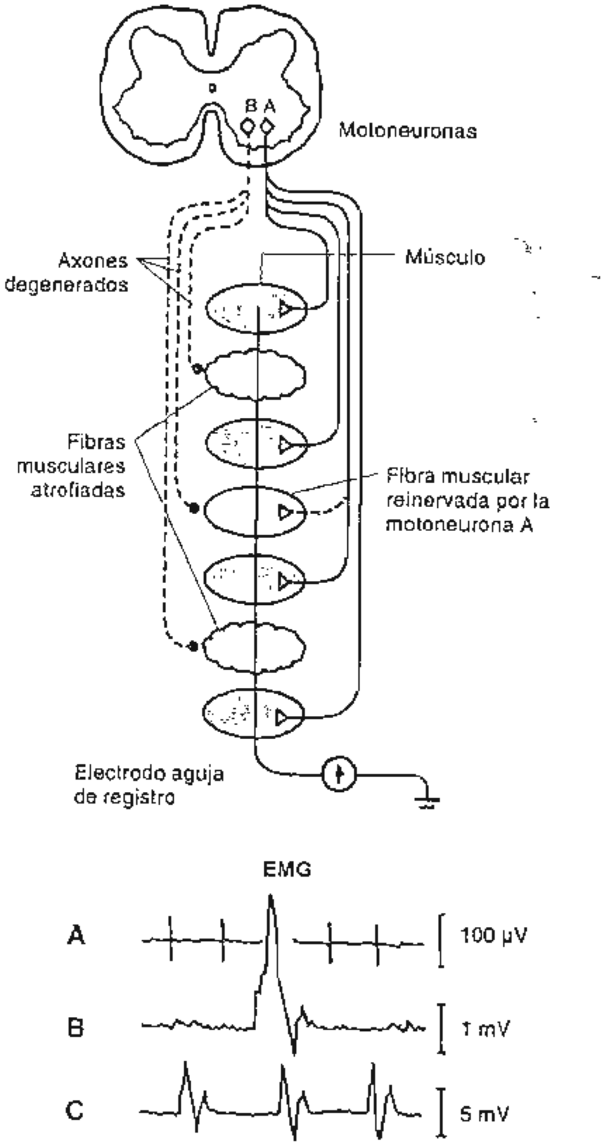

B A
Motoneuronas
Axones degenerados
Músculo
Fibras musculares atrofiadas
Fibra muscular reinervada por la motoneurona A
Electrodo aguja de registro
EMG
A
100 µV
B
1 mV
C
5 mV

Fig. 68-24. EMG de un músculo desnervado parcialmente por lesión de la motoneurona inferior (unidad motora *B*). *A*. Actividad en reposo; se observan fibrilaciones. *B*. Contracción débil en que se observa un potencial gigante debido a que algunas fibras musculares de la unidad motora *B* fueron reinervadas por la unidad motora *A*. *C*. Contracción máxima. No hay actividad de interferencia. (Adaptada de Kandel, E. R. y col., 1991.)

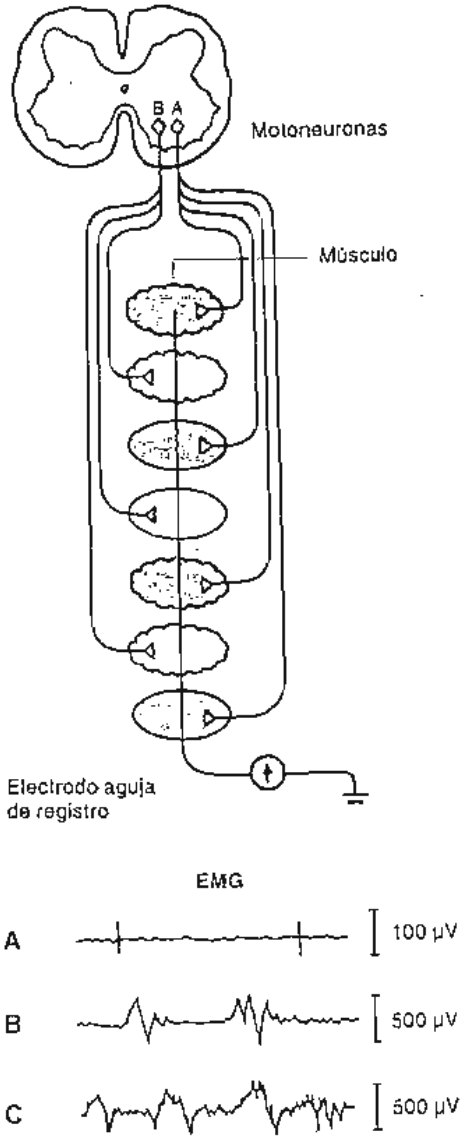


Fig. 68-25. Lesión muscular o miopatía. *A.* Actividad EMG en reposo con fibrilaciones. *B.* EMG durante una contracción débil. *C.* Durante una contracción máxima. (Adaptada de Kandel, E. R. y col., 1991.)

Lesiones musculares o miopatías. Se caracterizan por la presencia de unidades motoras pequeñas a causa de la reducción del número de fibras musculares que las integran (fig. 68-25), lo que produce contracciones débiles, de poca fuerza. En el EMG se registran potenciales de baja amplitud y se comprueba falta de actividad de interferencia durante las contracciones máximas, por disminución de la cantidad de unidades motoras del músculo (fig. 68-25). Entre estas miopatías se encuentran la distrofia de Duchenne, que es una enfermedad hereditaria de carácter recesivo ligada al cromosoma X —transmitida por las mujeres y padecida por los varones— y las dermatomiositis.

Lesiones de los axones o neuropatías periféricas. Son principalmente distales a causa de la vulnerabilidad de las regiones del axón alejadas del cuerpo neuronal. Como la lesión involucra axones motores y sensoriales, los signos son mixtos. Estos pueden ser negativos, tales como pérdida de la termoalgesia, debilidad muscular e incluso parálisis e hiporreflexia, o positivos, como parestesias o alteraciones de la sensibilidad (hormigueos, adormecimiento, pinchazos). Las parestesias reconocen como causa la actividad espontánea de los axones sensoriales dañados y/o la transmisión efáptica (por medio de la cual la actividad eléctrica de axones sanos puede activar a los axones vecinos alterados). Estas neuropatías pueden deberse a enfermedades que provocan desmielinización del axón (que son las más comunes) y que se acompañan de alteraciones de la velocidad de conducción del nervio y bloqueo de la transmisión del potencial de acción, o a trastornos metabólicos (diabetes, avitaminosis B_{12}) y nutricionales (alcoholismo).

Sección medular completa

La separación de la médula espinal de las estructuras supraespinales acarrea profundos cambios en su fisiología y pone de manifiesto su capacidad refleja. Esta condición produce en el ser humano el llamado *shock espinal.* Los resultados inmediatos son pérdida permanente de los movimientos voluntarios y de la sensibilidad por debajo de la lesión, lo que se acompaña de arreflexia transitoria tanto para los reflejos somáticos como para los autonómicos o viscerales. La pérdida del reflejo de estiramiento o miotático origina una *parálisis fláccida.* La duración y profundidad de la arreflexia dependen del grado de control que ejercen sobre la médula espinal los centros situados por encima de ella (grado de encefalización). Así, en los vertebrados no mamíferos (por ejemplo, sapos) la recuperación es rápida, pero en los primates y en el hombre ésta es más lenta (3 a 4 semanas o más).

La causa de la arreflexia es una depresión generalizada de las motoneuronas espinales y de las interneuronas a consecuencia de la pérdida de las aferencias supraespinales facilitatorias. En los carnívoros se puede reproducir la arreflexia seccionando bilateralmente las aferencias reticuloespinales y vestibuloespinales del tallo cerebral, lo que provoca una marcada disminución de la excitabilidad de las interneuronas. Por el contrario, en los primates y en el ser humano la lesión bilateral de las vías corticoespinales genera shock espinal, y en este caso se deprime mucho más la excitabilidad de las motoneuronas que la de las interneuronas.

Los primeros reflejos en recuperarse son los flexores, y junto con ellos aparece el signo de Babinski (primates y ser humano). En etapas posteriores reaparecen los reflejos anales (contracción del esfínter externo) y genitales (erección). Paulatinamente se van recuperando los reflejos extensores, algunos de los cuales, como el rotuliano, lo hacen en etapas tempranas. Los reflejos autonómicos tardan más en recuperarse. Aparecen el reflejo de vaciado automático de la vejiga (vejiga automática) y del recto, el tono vasomotor y la sudoración. No se recupera el control de la temperatura por debajo de la lesión.

Superada la etapa de shock, sigue un período en el cual los reflejos medulares flexores y extensores se exageran (hiperreflexia). A consecuencia de ello, estímulos inocuos desencadenan reflejos flexores que toman varias articulaciones y que se acompañan de vasodilatación cutánea, sudoración y relajación de esfínteres. Esto se conoce como *reflejo flexor en masa.* La hiperreflexia extensora conduce a la *espasticidad* (hipertonía extensora). La postura de estos pacientes es a menudo en flexión del miembro inferior.

Se ha postulado que en la recuperación de la arreflexia intervendrían dos factores: a) el desarrollo de *hipersensibilidad por desnervación,* que es el mecanismo por el cual una neurona desnervada se hace hipersensible a los neurotransmisores de las aferencias perdidas, en este caso las motoneuronas y las interneuronas, y b) el *desarrollo de nuevas sinapsis* a partir de las aferencias periféricas, que ocupan los lugares dejados por las proyecciones supraespinales.

BASES NEURALES DEL TONO MUSCULAR Y DE SU CONTROL

G. Holmes definió en 1922 el *tono muscular* como la tensión ligera y constante que tiene el músculo sano, el cual ofrece resistencia cuando se lo mueve pasivamente. En otras palabras, es la resistencia que opone un músculo al estiramiento pasivo. Clínicamente se lo determina flexionando o extendiendo pasivamente los miembros y "sintiendo" la resistencia que oponen los músculos. Depende de dos factores, uno *mecánico*, debido a la rigidez estructural del músculo, y otro reflejo, determinado por el *reflejo de estiramiento o miotático*. Este se suprime cuando se cortan las raíces anteriores o posteriores de la médula espinal, lo que produce una marcada disminución del tono muscular (hipotonía).

Este reflejo, como tal, tiene receptores, neuronas sensoriales primarias o receptoras y neuronas efectoras o motoras que van a inervar el músculo.

Receptor del reflejo miotático. Es fusiforme y se lo conoce con el nombre de *huso neuromuscular*. Se encuentra preferentemente en la zona ecuatorial del músculo y en paralelo con las fibras musculares. Sus extremos distales están fijos al tejido conectivo del músculo. Su tamaño es de 4 a 10 mm. Está constituido por dos tipos de fibras intrafusales. Unas se caracterizan por tener una dilatación en su parte central, donde se encuentran los núcleos, y por ese motivo se las denomina *fibras en bolsa nuclear*. Cada huso tiene dos de estas fibras en bolsa nuclear, una que posee características dinámicas, por lo que se la llama *tipo I* o *dinámica*, y otra que es más larga y que no posee esas características (véase más adelante), denominada *tipo II* o *estática*. El otro tipo de fibras son más cortas, sin dilatación central y con núcleos dispuestos uno detrás del otro, por lo que se las denomina *fibras en cadena nuclear*. Estas son más numerosas y hay varias por huso. Los extremos de ambos tipos de fibras, en bolsa y en cadena nuclear, son contráctiles, por lo que al contraerse estiran las fibras por sus extremos. Todo este conjunto está rodeado por una *cápsula* que en su parte central tiene una dilatación y no cubre los extremos de las fibras en bolsa nuclear (fig. 68-26). La cápsula contiene una sustancia gelatinosa formada por ácido hialurónico, que facilita el deslizamiento de las fibras intrafusales cuando se contraen. Actúa como protección mecánica y aísla al huso de las fibras musculares, manteniendo constante la composición del medio que rodea a las fibras intrafusales. La alteración de este medio reduce las respuestas del huso.

Inervación sensorial. Dos tipos de aferencias sensoriales arriban al huso, las fibras Ia y II (de acuerdo con la clasificación de Lloyd), que entran por la parte central de la cápsula. Las *fibras Ia*, denominadas también *terminal primario*, son fibras mielínicas de alta velocidad de conducción que inervan en su parte ecuatorial a todas las fibras intrafusales y terminan en forma de espiral (fig. 68-26). Las fibras *tipo II*, o *aferencia secundaria*, son mielínicas, pero de menor velocidad de conducción que las Ia. Terminan en las fibras en bolsa nuclear estáticas y en las fibras en cadena, y lo hacen ligeramente por fuera de la región ecuatorial en forma de espiral o en ramillete.

Lo anterior indica que el aferente primario recoge información de todas las fibras intrafusales, mientras que las secundarias reciben información de las fibras intrafusales en cadena nuclear y de la fibra en bolsa nuclear estática.

Mecanismo de transducción. El estiramiento pasivo o activo del huso, por contracción de los extremos contráctiles de las fibras intrafusales, deforma el terminal primario y secundario. Esto provoca la apertura de canales de Na^+ y de Ca^{2+} mecanodependientes, que generan el *potencial del receptor*. Como es un receptor de adaptación lenta, el potencial del receptor dura el tiempo de aplicación del estímulo. En la figura 68-27 se observan ejemplos de potenciales del receptor de un aferente primario y secundario. El estiramiento del huso neuromuscular produce una rápida despolarización seguida de una lenta repolarización. La primera fase es conocida como *respuesta dinámica*, y su amplitud es proporcional a la del estiramiento y a su velocidad. La fase de repolarización se llama *respuesta estática*; su amplitud es proporcional a la amplitud del estiramiento y su duración al tiempo de aplicación del estímulo (fig. 68-27). Al retirar el estímulo se produce una *hiperpolarización* conocida como *posestática* (fig. 68-27). El terminal secundario no presenta respuesta dinámica ni hiperpolarización posestática, pero sí la estática (fig. 68-28).

La *respuesta dinámica* se debe a las fibras intrafusales en bolsa nuclear dinámicas, que no se estiran en forma uniforme debido a sus propiedades viscoelásticas. Al estirarse, la región ecuatorial lo hace más que sus extremos, lo cual activa rápidamente el terminal primario que da lugar a

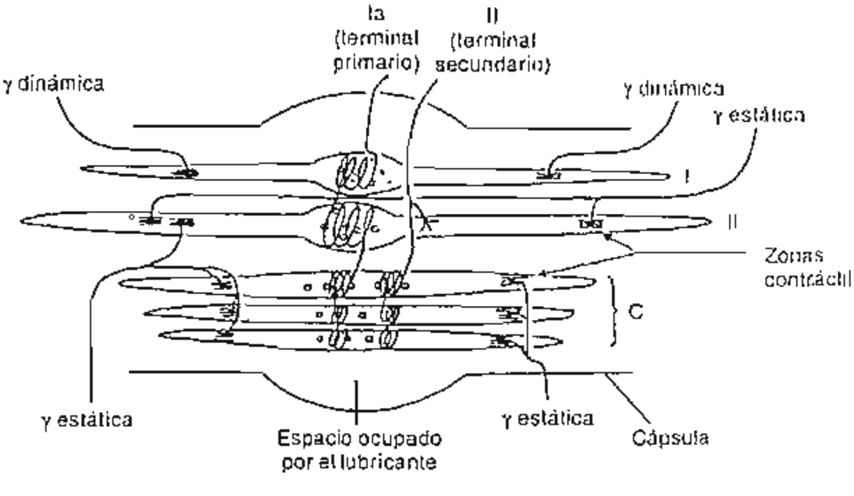


Fig. 68-26. Esquema de un huso neuromuscular que muestra los tres tipos de fibras intrafusales: *I*, fibra en bolsa nuclear dinámica; *II*, fibra en bolsa nuclear estática, y *C*, fibras en cadena nuclear. El terminal primario, fibra *Ia*, inerva a todas las fibras intrafusales, y el secundario, fibra tipo *II*, únicamente a las fibras en bolsa nuclear estática y a las fibras en cadena nuclear. (Adaptada de Boyd, I. A., 1980.)

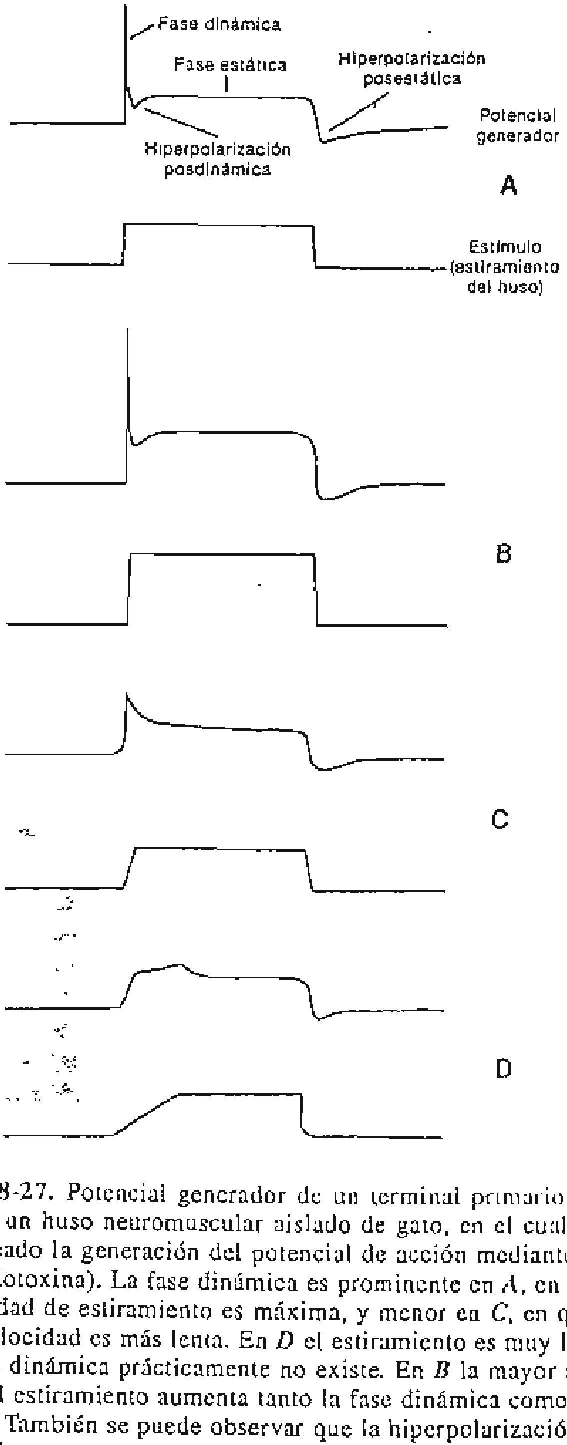


Fig. 68-27. Potencial generador de un terminal primario (fibra Ia) de un huso neuromuscular aislado de gato, en el cual se ha bloqueado la generación del potencial de acción mediante TTX (tetrodotoxina). La fase dinámica es prominente en *A*, en que la velocidad de estiramiento es máxima, y menor en *C*, en que dicha velocidad es más lenta. En *D* el estiramiento es muy lento y la fase dinámica prácticamente no existe. En *B* la mayor amplitud del estiramiento aumenta tanto la fase dinámica como la estática. También se puede observar que la hiperpolarización posdinámica y posestática dependen de la velocidad y amplitud del estiramiento del huso. (Modificada de Hunt, C. C. y col., 1975.)

la respuesta dinámica. Pero luego, al ser seguido el estiramiento por los extremos de la fibra, la región ecuatorial se acorta ligeramente, lo cual disminuye la despolarización y origina la respuesta estática. Esto se conoce como *fenómeno de deslizamiento* (*creep*).

Relación entre el potencial del receptor y la descarga de las fibras aferentes. El potencial del receptor da lugar a la producción de potenciales de acción en el terminal aferente, los que reproducen los cambios despolarizantes de aquél. Así, la fase dinámica origina una salva de descargas de alta frecuencia en el terminal primario, denominada *respuesta dinámica* (fig. 68-29), que al igual que la fase dinámica depende de la velocidad y amplitud del estiramiento. La fase estática da lugar a la *respuesta estática*, en la cual la frecuencia de descargas de la fibra aferente es proporcional a la amplitud del estiramiento (fig. 68-29). La hiperpolarización posestática produce un cese de las descargas en el terminal primario (fig. 68-29).

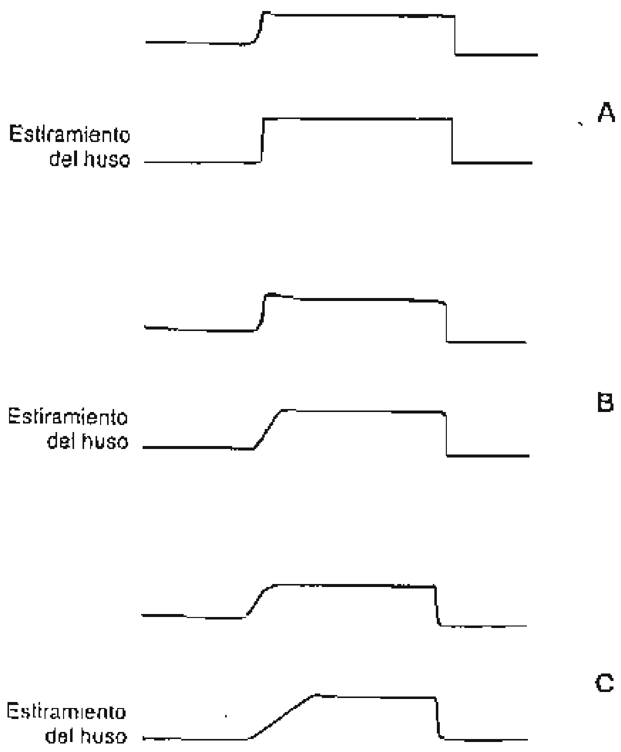


Fig. 68-28. Potencial generador de un potencial secundario (fibra II) tratado, igual que en la figura 68-27, con TTX. Manteniendo constante la amplitud del estiramiento y variando solamente su velocidad (*A*, *B*, *C*), lo único que se modifica es la pobre respuesta dinámica de este terminal. (Modificada de Hunt, C. C. y col., 1975.)

En el aferente secundario (II) se reproduce lo anterior, pero sin respuesta dinámica; sólo se observa la respuesta estática (fig. 68-29).

Estas respuestas muestran que el terminal primario informa acerca de la *longitud del músculo* (respuesta estática) y la *velocidad del estiramiento* (respuesta dinámica), mientras que el terminal secundario únicamente informa sobre la *longitud muscular* (respuesta estática).

Inervación motora del huso neuromuscular. Está dada por motoneuronas pequeñas, llamadas gamma (γ), ubicadas en el asta anterior de la médula espinal junto a las motoneuronas α. El axón de estas células es mielinizado y de relativamente baja velocidad de conducción. Inervan los extremos contráctiles de las fibras intrafusales. Desde el punto de vista funcional, se las ha clasificado en dinámicas o γ_1 y estáticas o γ_2. Las primeras inervan a las fibras en bolsa nuclear dinámicas y las segundas a las fibras en cadena nuclear y en bolsa nuclear estáticas.

La activación de las neuronas γ dinámicas (fig. 68-30, *C*) aumenta la respuesta dinámica del aferente primario. Cuando se activa la neurona γ estática, aumenta la respuesta estática del aferente primario y secundario (fig. 68-30, *B*). De lo anterior se deduce que *la inervación motora gamma determina la sensibilidad del huso neuromuscular al estiramiento*.

En el ser humano hay una actividad espontánea irregular de las motoneuronas γ de pobre valor funcional, pero en algunas especies, como en los carnívoros, esta actividad es regular e interviene en la generación del tono muscular. Las motoneuronas γ, además de regular la sensibilidad del huso al estiramiento y por lo tanto sus respuestas,

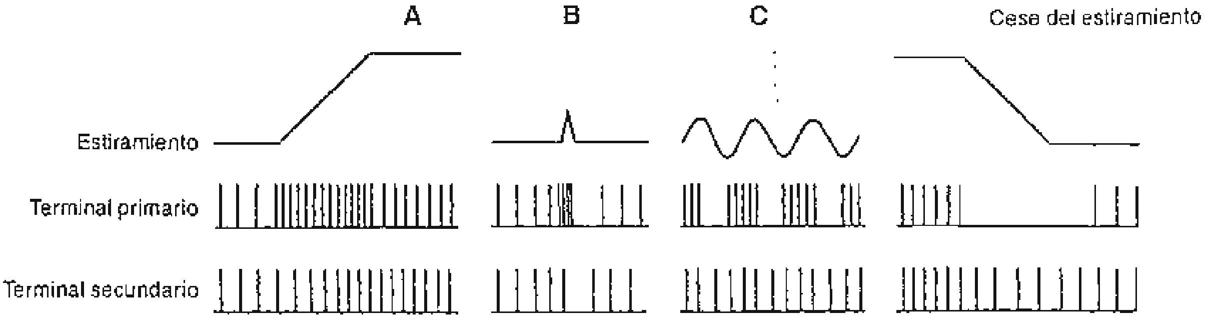


Fig. 68-29. Respuesta del terminal primario y del secundario al estiramiento lineal (*A*), a la percusión del músculo o de su tendón (*B*) y al estiramiento sinusoidal (*C*, vibraciones). El terminal primario responde a los tres tipos de estímulos y cesa sus descargas cuando el músculo deja de ser estirado. El secundario responde bien al estiramiento, muy poco a la percusión y nada al estímulo sinusoidal. Tampoco cesa su actividad cuando el músculo deja de ser estirado. (Modificada de Matthews, P. B. C., 1964.)

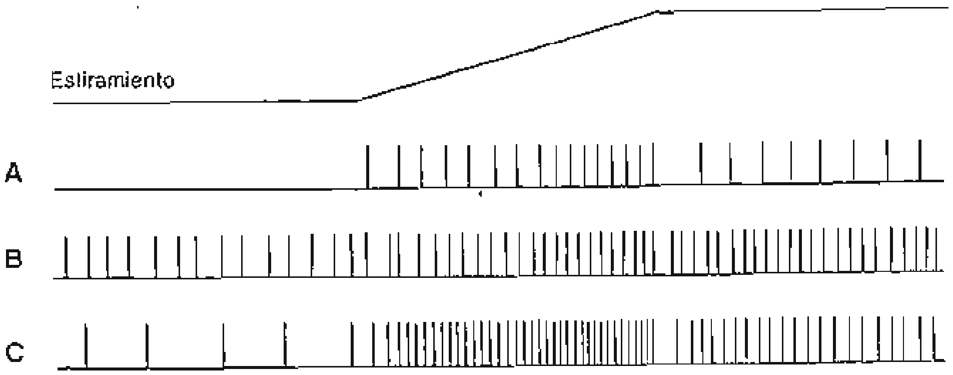


Fig. 68-30. Respuesta de un terminal primario (Ia) al estiramiento antes (*A*), durante la estimulación de las motoneuronas γ estáticas (*B*) y durante la estimulación de las γ dinámicas (*C*). El terminal primario responde a ambos estímulos: aumenta la respuesta dinámica con las γ dinámicas; la respuesta estática con las γ estáticas, y poco la dinámica. (Modificada de Matthews, P. B. C., 1964.)

ejercen un papel importante durante la contracción muscular, ya que durante la mayoría de los movimientos voluntarios se activan junto con las motoneuronas α, lo que se llama coactivación alfa-gamma. Esto permite al huso mantener informado al SNC durante la contracción muscular. Sin embargo, en ciertos movimientos, como los balísticos en el hombre, no hay tal coactivación, que sería reemplazada por la inervación de las motoneuronas β (véase más adelante).

Inervación motora no gamma de los husos neuromusculares. Se ha descrito una inervación motora común entre las fibras musculares y las intrafusales que está dada por las *motoneuronas β* o *esqueletofusimotoras*. Desde el punto de vista funcional se las divide en dinámicas y estáticas. Las primeras inervan a las mismas fibras intrafusales que las γ_1 y las segundas a las mismas que las γ_2.

La activación de estas motoneuronas β produce estiramiento del huso neuromuscular, con activación de sus terminaciones sensoriales, y simultáneamente contrae las fibras del músculo. Esto reviste importancia funcional, porque impide que el huso deje de informar mientras se contrae el músculo. Es decir, las motoneuronas β colaboran con la acción de las motoneuronas γ y las reemplazan cuando éstas se activan a destiempo respecto de las motoneuronas α.

Terminaciones espinales de los aferentes primarios y secundarios del huso. Las *terminaciones primarias* entran por las raíces posteriores de la médula para inervar, monosinápticamente a las motoneuronas α y β del músculo del cual provienen, con lo cual se cierra un circuito que va a constituir el reflejo miotático o de estiramiento, responsable del tono muscular (fig. 68-31). También activan monosinápticamente a los músculos sinergistas a través de interneuronas que inhiben a los músculos antagonistas (inhibición recíproca) (fig. 68-31). Las *terminaciones secundarias* tienen conexiones similares a las primarias, pero su acción más potente sobre las motoneuronas del músculo

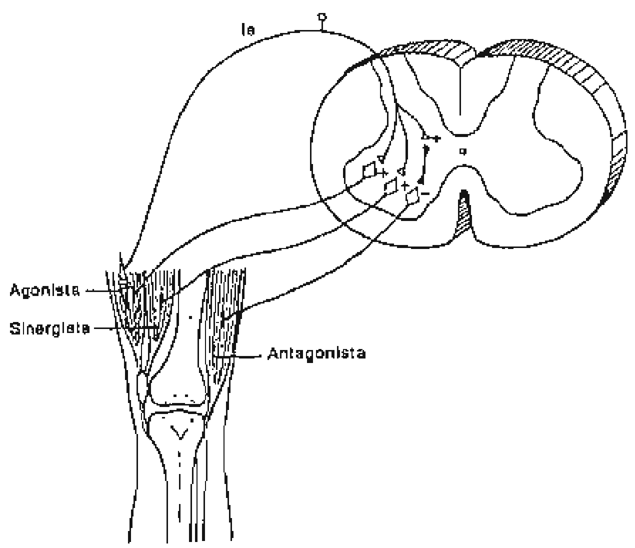


Fig. 68-31. Conexiones medulares del terminal primario (*Ia*) con las motoneuronas α. Esta relación es monosináptica con las motoneuronas del músculo del cual proviene esa aferencia y con las de los sinergistas. Inhibe, a través de interneuronas, a los antagonistas.

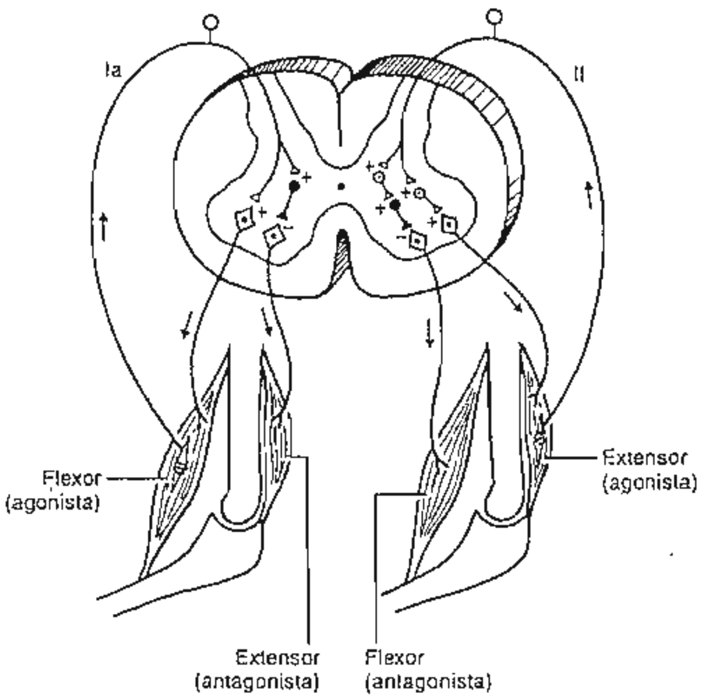


Fig. 68-32. Esquema de las conexiones medulares del terminal secundario (fibra *II*) del huso neuromuscular, a la derecha de la figura. Hay una relación bisináptica con las motoneuronas α del músculo del cual proviene esa aferencia. Las relaciones con los músculos antagonistas son trisinápticas a través de una interneurona inhibitoria (neurona *negra*). En el lado izquierdo de la figura se observan las relaciones del terminal primario (*Ia*) a modo de comparación. (Adaptada de Lunberg, A. y col., 1987.)

del cual provienen se cumple a través de interneuronas excitatorias. Generalmente esta relación es bisináptica (fig. 68-32). Se supone que la acción sobre las motoneuronas γ de estos terminales sería similar a la ejercida sobre las motoneuronas α, aunque no hay pruebas concluyentes de ello.

La información transmitida por estas aferencias desde los husos arriba al tálamo y a la corteza sensorial primaria por el sistema lemniscal y es utilizada para la percepción del movimiento (cinestesia) y de la posición de las diferentes partes del cuerpo (estatoestesia). También arriba al cerebelo e interviene en el control de los movimientos servoasistidos o lentos.

Tono muscular y reflejo de estiramiento

Si analizamos el reflejo de estiramiento, al estirar el músculo (fig. 68-33, *A, flecha*) por percusión de su tendón (reflejo tendinoso) se activan los terminales sensoriales del huso que excitan a las motoneuronas α, las cuales producen la contracción del músculo, durante la cual se aplasta el huso (fig. 68-33, *B*). Esto suprime la activación de las fibras Ia, y por lo tanto el músculo se relaja. Si bien este mecanismo inicia y termina el reflejo miotático o de estiramiento, no es útil para la realización de movimientos voluntarios porque deja al SNC sin información desde los receptores musculares, que es importante para el control y la percepción del movimiento. Por ese motivo, cuando se realiza un movimiento voluntario el SNC activa simultáneamente a las motoneuronas α y γ (fig. 68-33, *C*), fenómeno que se conoce como *coactivación alfa-gamma*, la cual, si bien tiene lugar en la mayoría de los movimientos voluntarios, en algunos muy rápidos (balísticos) se hace en forma deficiente. Para paliar parcialmente esto se activan también las motoneuronas β.

En el ser humano, el tono muscular se desarrolla merced a que algunos arcos reflejos de estiramiento están activos mientras el músculo se halla en reposo. Estos corresponden a los husos neuromusculares ubicados a nivel del ecuador del músculo, zona que está estirada a raíz de la inserción del músculo en los huesos. Al activarse de esta forma algunos husos, producen la contracción de ciertas unidades motoras, lo cual estira otros husos, que a su vez se activan. Estos mecanismos de contracción refleja, que se repiten alternativamente, constituyen la base del tono muscular. En otras especies, como los carnívoros, el tono muscular es mantenido por la activación tónica, principalmente de las motoneuronas γ estáticas, que de esta forma activan el arco reflejo de estiramiento. También por activación tónica de las motoneuronas γ se puede mantener constante la longitud del músculo. Si el músculo se acorta por contracción, disminuye la activación de las motoneuronas α por aplastamiento parcial de los husos y el músculo se relaja y vuelve a la longitud inicial. Al estirarse ocurre al revés.

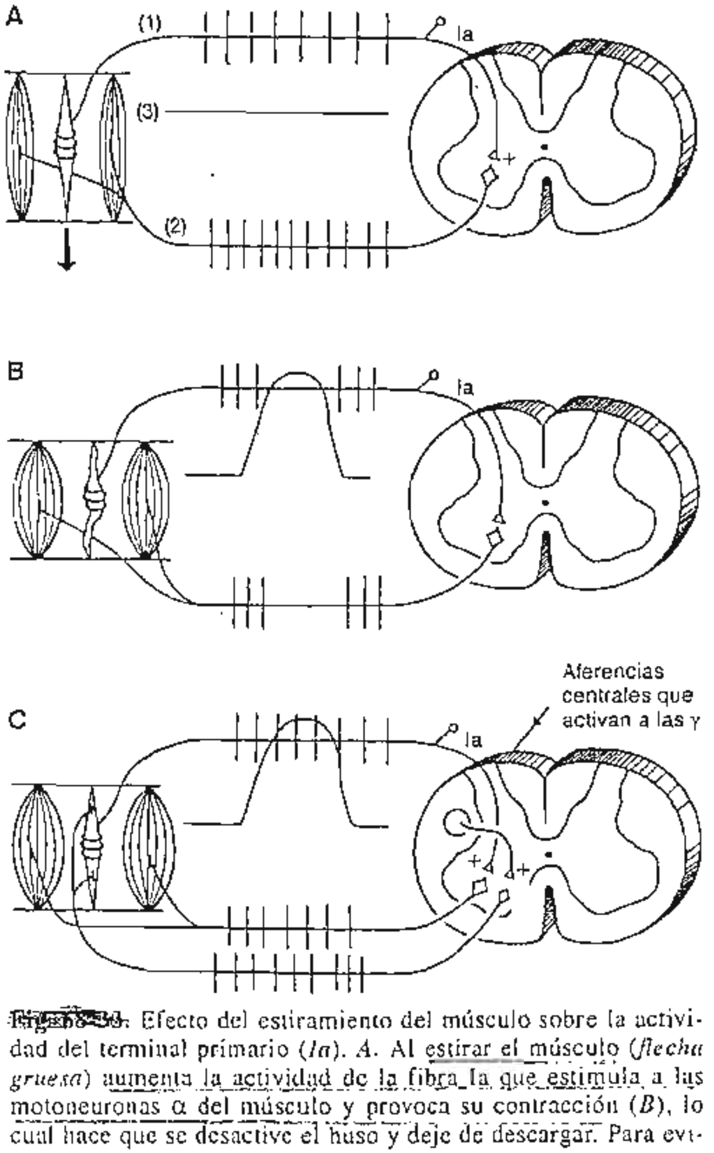


Fig. 68-33. Efecto del estiramiento del músculo sobre la actividad del terminal primario (*Ia*). *A*. Al estirar el músculo (*flecha gruesa*) aumenta la actividad de la fibra Ia que estimula a las motoneuronas α del músculo y provoca su contracción (*B*), lo cual hace que se desactive el huso y deje de descargar. Para evitarlo, el SNC coactiva a las motoneuronas α y γ, como se observa en *C*. *1*, descarga de la fibra aferente Ia; *2*, descarga de las motoneuronas α; *3*, mecanograma de la contracción muscular.

Reflejo miotático inverso

El receptor de este reflejo muscular es el *órgano tendinoso de Golgi*, un mecanorreceptor sensible al estiramiento, de 0,1 mm de diámetro y 1 mm de largo, ubicado entre el músculo y el tendón en serie con las fibras musculares, a diferencia del huso neuromuscular, que lo está en paralelo. Estructuralmente está formado por fibras colágenas rodeadas por una cápsula, entre las cuales se distribuye el terminal nervioso luego de perder la mielina (fig. 68-34). Este último es la proyección periférica de un axón mielínico Ib, cuya soma se encuentra en el ganglio de la raíz posterior (neurona sensorial primaria). En el extremo muscular del órgano de Golgi toman inserción diferentes unidades motoras, lo que le permite sensar distintas fuerzas de contracción. Puede ser activado por el estiramiento o la contracción del músculo, pero esta última es más efectiva. El *mecanismo de transducción* se inicia por el estiramiento o la compresión de los terminales del axón, que abre canales de Na^+ y Ca^{2+} mecanodependientes.

Centralmente el órgano tendinoso de Golgi se conecta a través de interneuronas inhibitorias (Ib) con las motoneuronas α del músculo del cual proviene así como con las de los agonistas (fig. 68-35), y por medio de interneuronas excitatorias con las neuronas motoras de los músculos antagonistas (fig. 68-35). Así, la activación del órgano de Golgi por el estiramiento muscular inhibe al músculo del cual proviene y a sus agonistas y excita a los antagonistas. De ahí el nombre de *reflejo miotático inverso*.

La función del órgano tendinoso de Golgi es *informar sobre la tensión* que desarrolla el músculo. También provee de un mecanismo de retroalimentación negativa para regular la tensión muscular. Si ésta disminuye, será menor la inhibición de las motoneuronas, lo que lleva al desarrollo de más tensión. Lo contrario ocurre cuando la tensión aumenta.

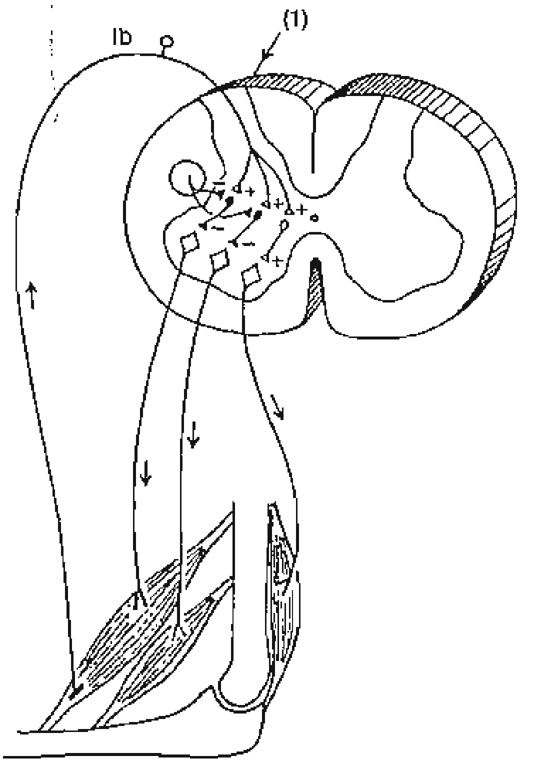


Fig. 68-35. Esquema de las conexiones medulares de las fibras *Ib*. Estas inhiben a las motoneuronas α del músculo del cual provienen y a las de los músculos sinergistas, mientras que facilitan a las de los antagonistas. Sobre las interneuronas inhibitorias que median este efecto (*neuronas negras*) actúan aferencias inhibitorias originadas en la formación reticular de la protuberancia caudal (*1*).

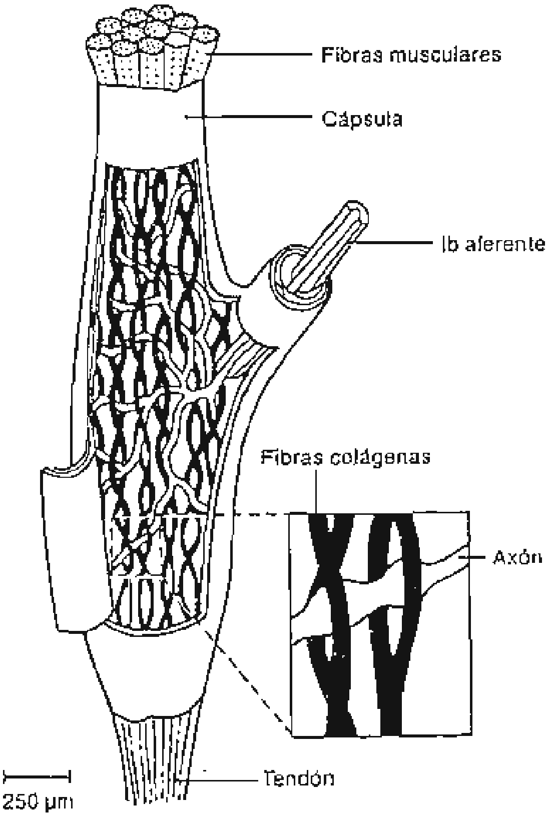


Fig. 68-34. Esquema de un órgano tendinoso de Golgi. Al ser traccionado por la contracción de las fibras musculares, que toman inserción en uno de sus extremos, los axones del aferente Ib son comprimidos por las fibras de colágeno que constituyen el órgano tendinoso, lo que produce su despolarización. (Adaptada de Swett y Schoultz, 1975.)

Sobre las interneuronas Ib inhibitorias convergen, además de las del órgano de Golgi, aferencias cutáneas, articulares y de vías descendentes que regulan su actividad. Al final de un movimiento, cuando la actividad de los receptores articulares es máxima, éstos facilitan la inhibición de las aferencias Ib, lo que contribuye a frenar el movimiento. Las aferencias cutáneas cumplen funciones similares. Por ejemplo, el contacto de la mano con un objeto activa dichas aferencias, que aumentan la inhibición —a través de las interneuronas Ib— de las motoneuronas que realizan el movimiento y reducen así la fuerza muscular, lo que permite un contacto suave. También las aferencias descendentes regulan la intensidad de la inhibición por parte de las interneuronas Ib, aumentándola (menor fuerza muscular) si el objeto que se manipula es frágil o disminuyéndola si se desea un contacto más firme.

En músculos con tono muscular aumentado (hipertonía) es posible obtener el llamado *reflejo de navaja*. Consiste en un incremento inicial seguido de una brusca caída de la resistencia al movimiento pasivo de una articulación, lo que permite el desplazamiento del miembro. Este reflejo fue atribuido inicialmente a la acción inhibitoria del órgano tendinoso de Golgi; sin embargo, ahora se lo asigna a la activación de receptores musculares de alto umbral, terminaciones libres de axones tipo II y III que tienen un umbral más bajo que el órgano de Golgi.

REGULACION DEL TONO MUSCULAR

El tono muscular puede ser regulado a través de las motoneuronas α y γ. Se puede distinguir una regulación periférica y otra central o supraespinal.

Regulación periférica. Participan aferencias cutáneas, articulares y viscerales. Su acción no se ejerce directamente sobre las motoneuronas, sino a través de las interneuronas excitatorias e inhibitorias.

Las aferencias provenientes de los *mecanorreceptores cutáneos* facilitan la actividad del reflejo de estiramiento o miotático de los músculos que cubren e inhiben la correspondiente a los de áreas distantes. Los *nociceptores cutáneos*, por su parte, activan el tono flexor e inhiben el extensor, pero los ubicados en los músculos (profundos) activan al músculo del cual provienen. Esto explica las contracturas de los músculos lesionados. Los *mecanorreceptores articulares* facilitan el tono de los músculos que se insertan en las articulaciones respectivas. Las *aferencias viscerales* tienen efectos inhibitorios de larga duración sobre las motoneuronas espinales de los músculos flexores y extensores. Por ejemplo, las aferencias nociceptivas pulmonares inhiben a las motoneuronas de los músculos intercostales y de los miembros. Algo similar ocurre con la activación de los nociceptores vesicales a raíz de la distensión intensa.

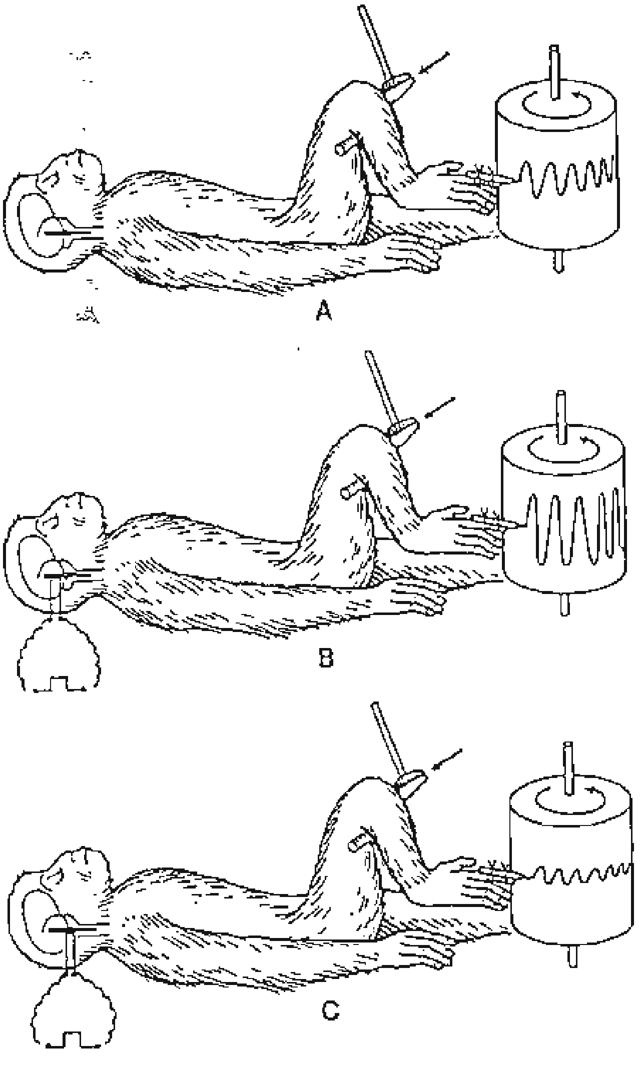


Fig. 68-36. Acción de la formación reticular sobre el reflejo miotático extensor. *A*. La percusión del tendón del cuádriceps provoca la contracción del músculo, que lleva a la extensión de la pierna, lo cual se registra gráficamente en un tambor giratorio. *B*. La respuesta aumenta cuando se estimula la región protuberancial rostral. *C*. La respuesta disminuye al estimular la zona ventromedial del bulbo. (Modificada de French, J. D., 1957.)

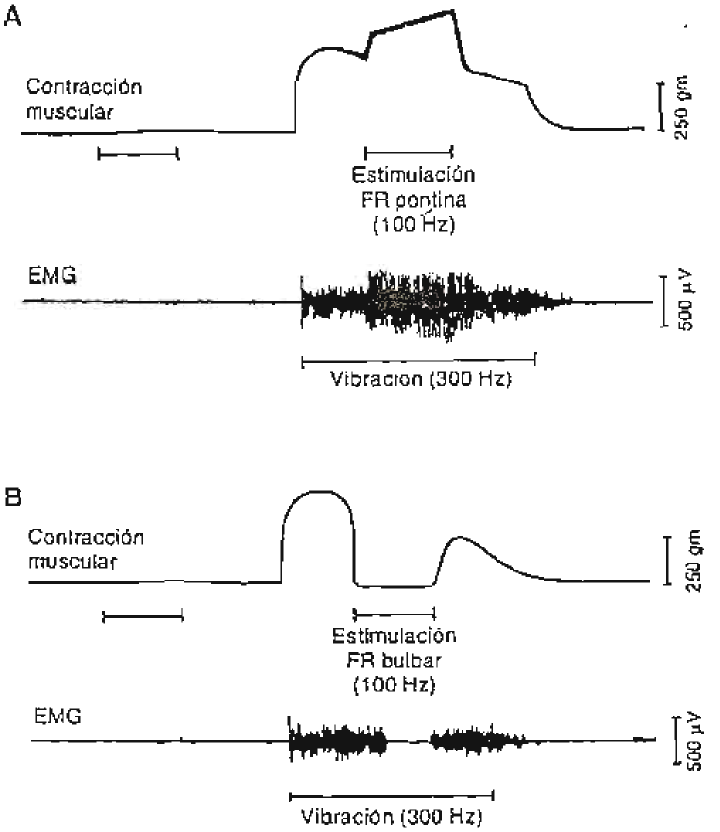


Fig. 68-37. Acción de la formación reticular sobre el reflejo tónico vibratorio. La vibración del músculo provoca su contracción por activación de las aferencias Ia. La contracción refleja del músculo es facilitada por la estimulación de la formación reticular pontina (*A*), aunque el estímulo por sí mismo no tiene efecto. Por el contrario, la estimulación de la formación reticular bulbar inhibe el reflejo (*B*). (Adaptada de Dillies, J. D. y col., 1971.)

Regulación central. Hay diferentes estructuras que regulan el tono muscular, entre las cuales se encuentran la formación reticular del tallo cerebral, los núcleos vestibulares, el cerebelo, el núcleo rojo, los ganglios basales y la corteza motora.

Formación reticular del tallo cerebral. Se pueden distinguir dos zonas: una situada en la región media del *bulbo ventral* (formación reticular ventromedial), que correspondería al núcleo gigantocelular, y otra a nivel *protuberancial*, que coincidiría con los núcleos reticulares oral y caudal de la protuberancia. Ambas proyectan a la médula espinal por las *vías reticuloespinales*. La primera lo hace bilateralmente por el cordón lateral en su parte ventral (*vías laterales*) para inervar interneuronas que se conectan con las motoneuronas γ de músculos flexores y extensores, facilitando a las primeras e inhibiendo a las segundas (figs. 68-36 y 68-37). La *formación reticular protuberancial* se proyecta por la *vía reticuloespinal medial*, que desciende a la médula espinal por el cordón ventral. Termina en interneuronas que inervan a las motoneuronas γ de músculos flexores y extensores, inhibiendo a las primeras y facilitando a las segundas; se trata de un efecto opuesto al anterior (figs. 68-36 y 68-37). Como resumen, podemos decir que la formación reticular ventromedial del bulbo inhibe el tono extensor y facilita el flexor, mientras que la protuberancial facilita el tono extensor e inhibe el flexor. Estas acciones se cumplen principalmente a través de las motoneuronas γ.

Sobre estas zonas de la formación reticulada del tallo cerebral actúan aferencias corticales y subcorticales. Las aferencias provenientes de la *corteza motora suplementaria* inhiben a la formación reticular protuberancial y facilitan a la bulbar, de ahí que su lesión provoque *espasticidad* (véase más adelante). La formación reticular bulbar también es facilitada por algunas aferencias provenientes de los ganglios basales.

Núcleos vestibulares. Entre los núcleos vestibulares, el que está directamente relacionado con el control del tono muscular es el *núcleo vestibular lateral* o *de Deiters*. Recibe aferencias del aparato vestibular, del paleocerebelo (inhibitorias) y del núcleo fastigial (excitatorias). Proyecta a la médula por el haz vestibuloespinal lateral. Facilita la actividad de las motoneuronas α extensoras y subsidiariamente de las γ.

Cerebelo. En el cerebelo se pueden encontrar dos zonas que modulan el tono muscular, el paleocerebelo o espinocerebelo y el neocerebelo o cerebrocerebelo. El *lóbulo anterior* del paleocerebelo interviene en la regulación del tono muscular extensor a través de su acción directa sobre el núcleo de Deiters e indirectamente a través del núcleo fastigial (fig. 68-38). Su extirpación aumenta el tono extensor al igual que la estimulación del fastigial. Esta hipertonía fue denominada α por Granit porque se suprime por sección de las raíces ventrales de la médula y no por la de las dorsales.

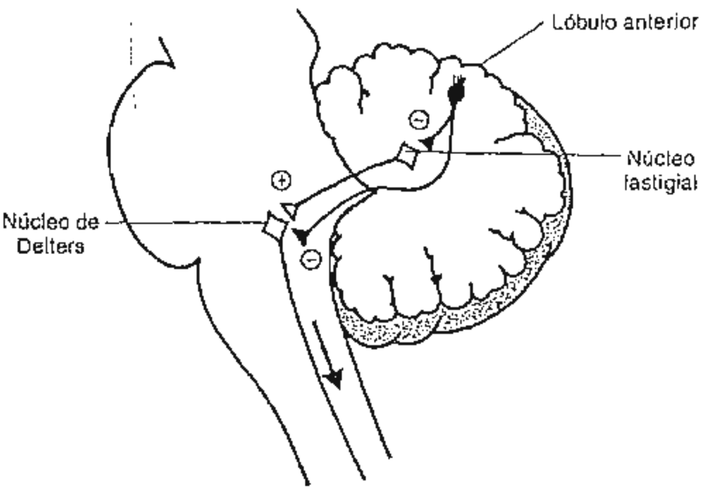


Fig. 68-38. Esquema de la acción del lóbulo anterior del cerebelo sobre el núcleo vestibular lateral o de Deiters en la regulación del tono muscular. Las sinapsis en *negro* son inhibitorias.

El *neocerebelo* controla el tono extensor por mecanismos que involucrarían a la corteza motora primaria. La lesión del cerebelo lateral (neocerebelo) en los primates produce hipotonía por disminución drástica de la sensibilidad dinámica y estática de las aferencias Ia que inervan a los husos neuromusculares (fig. 68-39) a consecuencia de una caída de la actividad de las motoneuronas γ. Granit postuló que esto se debería a la disminución de la acción tónica facilitadora de la corteza motora primaria sobre las motoneuronas γ. A favor de esta hipótesis se halla la comprobación de que la hipotonía producida por lesión del haz piramidal no es modificada por una lesión posterior del neocerebelo. Ello indica que la acción de este último se cumpliría a través de la corteza motora primaria, a la que facilitaría a través de la vía cerebelotalamocortical. Otro hecho a favor es que la lesión del núcleo ventrolateral del tálamo, parte de la vía antes mencionada, también produce hipotonía. La hipotonía cerebelosa es un signo que se observa transitoriamente en la etapa aguda de la patología del neocerebelo en el hombre, cuya fisiopatología sería similar al de los primates.

Núcleo rojo. Esta estructura mesencefálica también participa en la regulación del tono muscular por su acción sobre las motoneuronas α y γ medulares. Proyecta a la médula por el haz cruzado rubroespinal, que inerva únicamente a las motoneuronas del engrosamiento cervical, sobre las que actúa para modular el tono muscular del miembro superior. Su acción estriba en inhibir el tono extensor y facilitar el flexor.

Ganglios basales. Intervienen en el control del tono muscular, aunque sus mecanismos no están completamente aclarados. El mejor estudiado es el núcleo caudado. Se observó que su activación facilita el tono extensor de los músculos flexores e inhibe el de los extensores, por su acción a través de la formación reticular ventromedial del bulbo, a la que activa. Esto indica que es mediado por las motoneuronas γ. En el mal de Parkinson, una enfermedad de los ganglios basales, se observa hipertonía flexora γ.

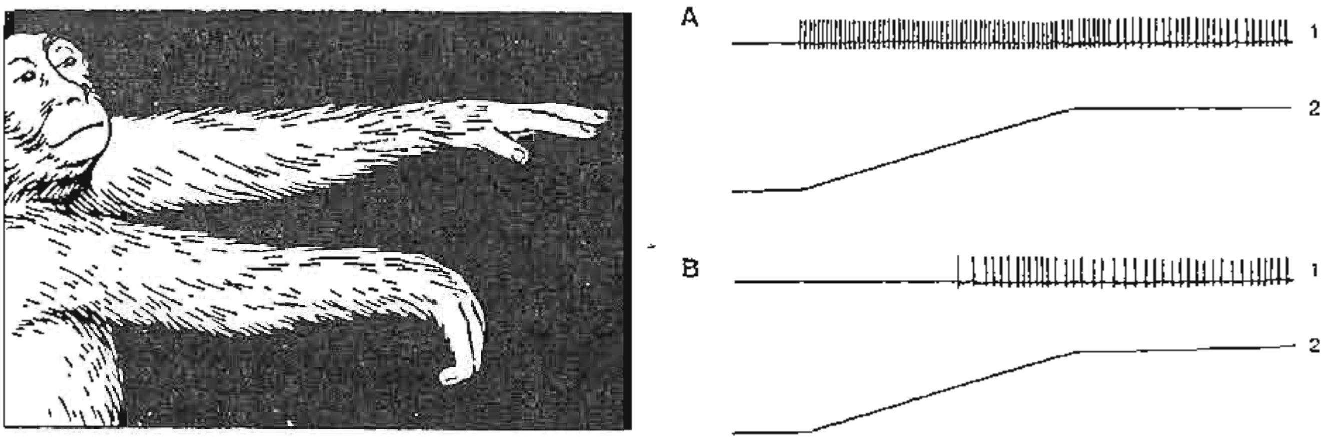


Fig. 68-39. Efecto de la hemicerebelectomía sobre el tono muscular homolateral. En el esquema de la izquierda se observa que la mano del mono, del lado de la lesión, está flexionada por acción de la gravedad debido a la hipotonía. El gráfico de la derecha es el registro de la actividad de un aferente primario (*1*) proveniente del músculo gastrocnemio, cuando se estira pasivamente (*2*). *A.* Animal normal: la actividad se inicia juntamente con el estiramiento. *B.* Animal lesionado: el inicio de la actividad es más tardío. (Adaptada de Gilman, S., 1969.)

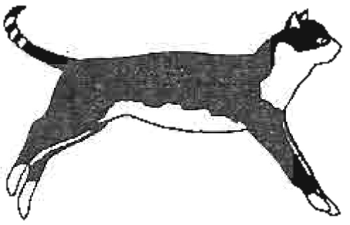


Fig. 68-40. Rigidez por descerebración en un gato. Obsérvese la extensión de los cuatro miembros, del cuello (opistótonos) y de la cola. (Redibujada de Pollock y Davis, 1930.)

Corteza cerebral. Se han descrito dos acciones de las cortezas motoras sobre el tono muscular. La *corteza motora primaria* (área 4), a través del haz corticoespinal o piramidal, facilita el tono muscular extensor por su acción sobre las motoneuronas α y γ medulares. La lesión de esa corteza o la sección del haz piramidal produce hipotonía extensora. Esta acción de la corteza es facilitada por las aferencias del neocerebelo, como se vio anteriormente. La *corteza motora suplementaria* (parte medial del área 6) tendría un efecto opuesto. Su lesión produce hipertonía extensora (espasticidad), y su activación, hipotonía. Se ha postulado que esa acción se llevaría a cabo sobre la formación reticular del tallo cerebral. Inhibiría a la formación reticulada pontina y activaría a la ventromedial del bulbo. De esa manera facilitaría el tono flexor e inhibiría el extensor.

Rigidez por descerebración intercolicular. Cuando se secciona el tallo cerebral entre ambos colículos o tubérculos cuadrigéminos (superior e inferior), el animal desarrolla una hipertonía extensora; a raíz de ella, los cuadrúpedos adoptan una postura a la que Sherrington denominó "caricatura de la posición erecta", que les permite permanecer de pie por breves períodos (fig. 68-40). Esta rigidez *desaparece cuando se cortan las raíces posteriores* de la médula, lo cual indica que se debe a un aumento de la actividad de las motoneuronas γ extensoras, que activan las aferencias primarias y secundarias del huso neuromuscular, las que a su vez excitan a las motoneuronas α extensoras, que producen la hipertonía. El aumento de la actividad γ se debe al disbalance entre la actividad de la formación reticular protuberancial, la cual se incrementa porque deja de ser inhibida por la corteza cerebral, y la de la ventromedial del bulbo, que se inhibe porque deja de ser facilitada por la corteza cerebral y por los ganglios basales.

ALTERACIONES DEL TONO MUSCULAR

Diversas enfermedades neurológicas se acompañan de alteraciones del tono muscular que, de acuerdo con su severidad, pueden perturbar la postura. Tales alteraciones consisten en un aumento o una disminución del tono muscular. En el primer caso se encuentran la espasticidad y la rigidez. La *espasticidad* se caracteriza por aumento del tono principalmente extensor, disminución del umbral para los reflejos tendinosos —que se pone de manifiesto por el *clonus*, que consiste en la contracción repetida de un músculo por el estiramiento sostenido— y presencia del *reflejo miotático inverso o de navaja* (tabla 68-1). En la *rigidez*, la hipertonía es de los músculos extensores y flexores, con predominio de estos últimos. No hay cambios en el umbral de los reflejos tendinosos ni reflejo de navaja. Pero sí se observa el *reflejo de alargamiento*, que consiste en que el músculo rígido opone resistencia al estiramiento pasivo (brazo rígido flexionado) y cede con dificultad para adoptar una nueva posición. Es un fenómeno análogo a lo que sucede cuando se dobla un alambre: se observa resistencia a medida que se dobla y queda en la nueva posición. Si bien las bases neurales de estas hipertonías no están del todo establecidas, se postula que en la *espasticidad* habría un aumento de la actividad de las motoneuronas medulares α tónicas y posiblemente de las γ. La causa de la *rigidez* sería un aumento de la actividad de las motoneuronas γ es-

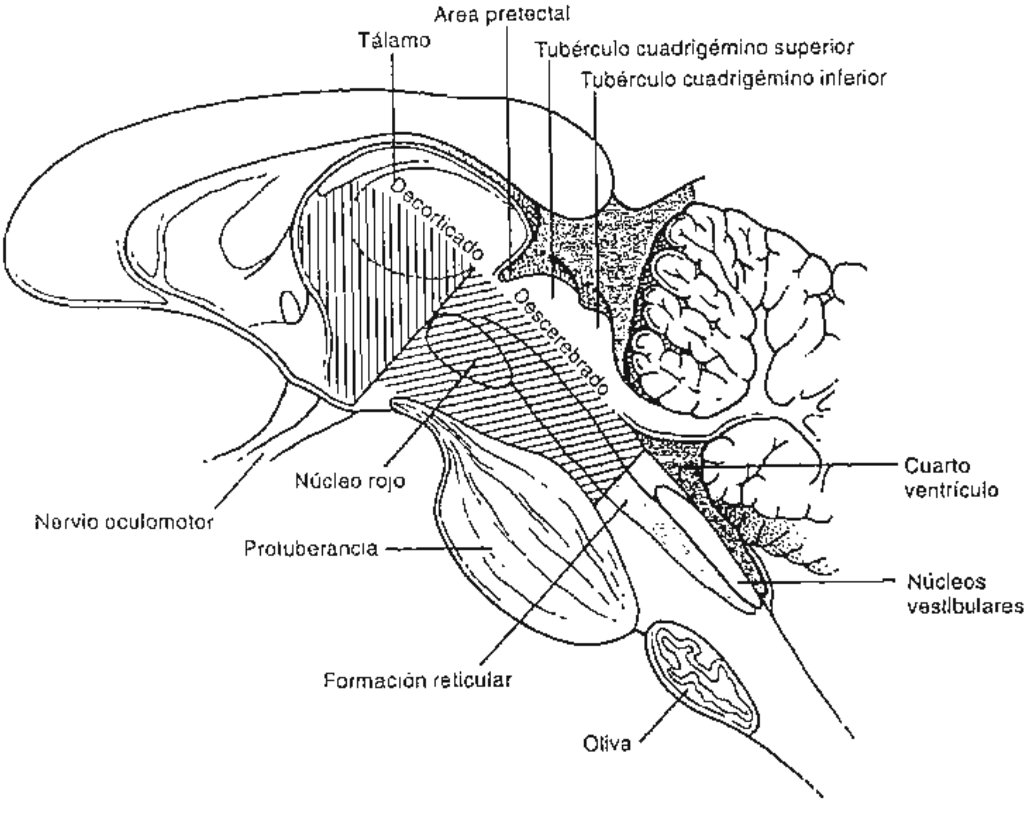


Fig. 68-41. Esquema de los niveles de las lesiones del tallo cerebral que dan lugar en el hombre a la rigidez por decorticación (rostral al núcleo rojo) y por descerebración (entre el polo superior del núcleo rojo y por encima de los núcleos vestibulares). (Redibujada de Young, P. A. y Young, P. H., 1997.)

Tabla 68-1. Características de la espasticidad y la rigidez

	Espasticidad	*Rigidez*
Hipertonía	Extensora	Extensora y flexora
Umbral para los reflejos tendinosos	Disminuido (clonus)	Sin modificación
Reflejo miotático inverso	Presente	Ausente
Reacción de alargamiento	Ausente	Presente
Bases neurales	α tónicas y γ_1	γ_2

táticas (tabla 68-1), como se observa en la enfermedad de Parkinson, que determina la postura en flexión de estos pacientes.

La *espasticidad* se obtiene experimentalmente por sección de la médula espinal y por extirpación de la parte medial del área 6 (corteza motora suplementaria). En el ser humano se observa en la lesión medular y en las hemorragias a nivel de la cápsula interna, en que se ven afectadas las fibras que descienden desde la corteza motora suplementaria. No se observa en las lesiones puras del haz piramidal, que sí producen hipotonía (parálisis fláccida). También las lesiones corticales (área 6) pueden producir espasticidad.

La *rigidez* se puede observar en el ser humano en la llamada rigidez por descerebración o por decorticación y en el mal de Parkinson.

La rigidez por *descerebración* se ve en pacientes con lesión del mesencéfalo que compromete al núcleo rojo (fig. 68-41), en los que se comprueba hipertonía extensora de los cuatro miembros (fig. 68-42, *A*). Como estos pacientes se encuentran en estado de coma, es necesario estimular su formación reticular con estímulos auditivos fuertes o nociceptivos para que se manifieste la rigidez. Su fisiopatología es similar a la observada en la rigidez intercolicular.

La rigidez por *decorticación* se produce cuando la lesión del mesencéfalo se localiza por encima del núcleo rojo (fig. 68-41). En este caso hay hipertonía extensora del miembro inferior e hipertonía flexora del miembro superior (fig. 68-42, *B*). Como en el caso anterior, es necesario estimular a estos pacientes comatosos para que se manifieste la hipertonía. La causa de esta particular distribución del tono muscular es una manifestación de la actividad del núcleo rojo que estimula el tono flexor en el miembro superior, que se opone a la acción de la formación reticular pontina que estimula el tono extensor.

Las *hipotonías* se observan en las lesiones del neocerebelo, en las lesiones puras del haz piramidal y en las primeras etapas del shock espinal, como se explicó anteriormente.

BIBLIOGRAFIA

Appelberg, B.; Hulliger, M.; Johansson, H. and Sojka, P.: Recurrent actions on γ motoneurons mediated via large and small ventral root fibres in the cat. J. Physiol. 335:293-305, 1983.

Appelberg, B.; Hulliger, M.; Johansson, H. and Sojka, P.: Action on γ motoneurons elicited by electrical stimulation of group II muscle afferent fibres in the hind limb of the cat. J. Physiol. 335: 225-273, 1983.

Banks, R. W.: The motor innervation of mammalian muscle spindles. Prog. Neurobiol. 43:323-362, 1994.

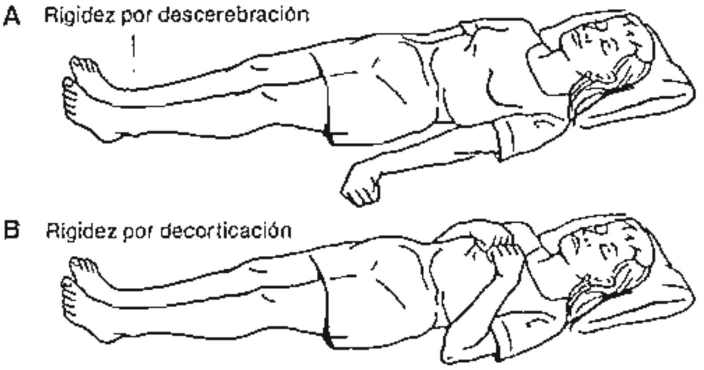


Fig. 68-42. Esquema de la postura anormal en pacientes comatosos con lesión a nivel del tallo cerebral. *A.* Rigidez por descerebración. Obsérvense los cuatro miembros extendidos. *B.* Rigidez por decorticación. Presenta los miembros inferiores extendidos y los superiores flexionados. Estas posturas se desencadenan cuando el paciente es estimulado (estímulos nociceptivos o auditivos).

Boyd, I. A.: The isolated mammalian muscle spindle, TINS 3:258-265, 1980.

Bridgman, C. F.: The structure of tendon organs in the cat: A proposed mechanism for responding to muscle tension. Anat. Rec. 162:209-220, 1968.

Brodal, A.: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. Oxford University Press, New York, 1981.

Burke, D.: Muscle spindle function during movement. TINS 3:251-253, 1980.

Burke, D.; Knowles, L.; Andrews, C. and Ashby, P.: Spasticity, decerebrate rigidity and the clasp-knife phenomenon: An experimental study in the cat. Brain 95:31-48, 1972.

Burke, R. E. and Rudomin, P.: Spinal neurons and synapses. In: Handbook of Physiology: The Nervous System I. American Physiological Society, 1978, pp. 877-944.

Dillies, J. D.; Burke, D. J. and Lance, J. W.: Supraspinal control of tonic vibration reflex. J. Neurophysiol. 34:302-309, 1971.

Enoka, R. M. and Stuart, D. G.: Neurobiology of the muscle fatigue. J. Appl. Physiol. 72:1631-1648, 1992.

Fetcho, J. R.: A review of the organization and evolution of moto neurons innervating the axial musculature of vertebrates. Brain Res. Rev. 12:243-280, 1987.

French, J. D.: The reticular formation. Sci. Amer. May:1-8, 1957

Freund, H. J.: Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. Physiol. Rev. 63:387-428, 1983.

Fukami, Y. and Wilkinson, R. S.: Responses of isolated Golgi tendon organs of the cat. J. Physiol. 265:673-689, 1977.

Gilman, S.: The mechanism of cerebellar hypotonia. An experimental study in the monkey. Brain 92:621-638, 1969.

Gilman, S.; Lieberman, J. S. and Marco, L.: Spinal mechanism underlying the effects of unilateral ablation of area 6 in monkeys. Brain 97:49-64, 1974.

Gilman, S.; Marco, L. A. and Eber, H. C.: Effects of medullary pyramidectomy in the monkey. II. Abnormalities of spindle's afferent responses. Brain 94:515-530-1971.

Grillner, S.: Supraspinal and segmental control of static and dynamic γ motoneurons in the cat. Acta Physiol. Scand. (Suppl.) 327:1-30, 1969.

Hassler, R. and Wagner, A.: Locomotor activity and speed of movements in relation to monoamine-acting drugs. Int. J. Neurol. 10: 80-97, 1975.

Hultborn, H.; Lindström, S. and Wigström, R.: On the function of recurrent inhibition in the spinal cord. Exp. Brain Res. 37:399-403, 1979.

Hunt, C. C. and Ottoson, D.: Impulse activity and receptor potential of primary and secondary mammalian muscle spindles. J. Physiol. 252:259-281, 1975

Jankowaska, E.: New observations on neuronal organization of reflexes from tendon organ afferent and their relation to reflexes evoked from muscle spindle afferents. In Granit, R. and Pom-

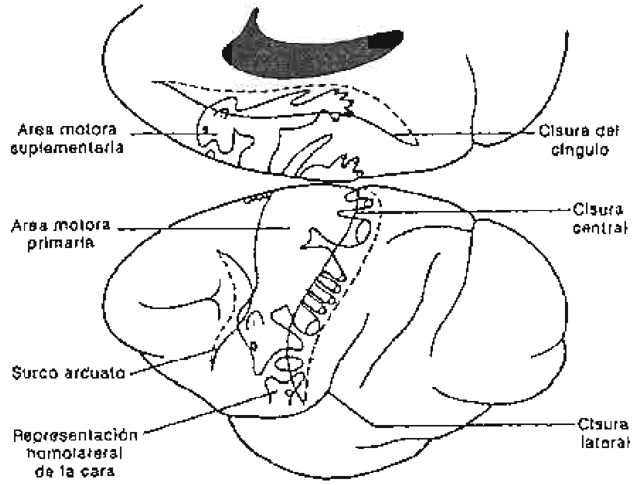

Area motora suplementaria
Cisura del cíngulo
Area motora primaria
Cisura central
Surco arcuato
Representación homolateral de la cara
Cisura lateral

Fig. 69-2. Organización somatotópica del área motora primaria y suplementaria de la corteza cerebral del mono. En la parte superior de la figura se observa la cara medial del hemisferio, sobre la cual se encuentra el área motora suplementaria y parte del área motora primaria. Enfrentando a la representación de la cara, en la corteza motora primaria, hay otra representación homolateral de la cara que ha sido designada por algunos autores como área motora secundaria. Las *líneas entrecortadas* indican el fondo de los surcos y cisuras. (Adaptada de Woolsey, C. N., 1965.)

rápidas, que transmiten a 27 m/seg, y las *lentas*, que lo hacen a 19 m/seg. Las *rápidas* se caracterizan por presentar escasas espinas dendríticas, baja resistencia de membrana (por su gran superficie), potenciales de acción (PA) breves e hiperpolarización pospotencial de corta duración, lo que les permite responder a estímulos repetitivos de alta frecuencia. Las *lentas* poseen muchas espinas dendríticas, alta resistencia de membrana, PA de larga duración al igual que hiperpolarización pospotencial, por lo que descargan a baja frecuencia. Las dendritas de las neuronas piramidales, especialmente las de las grandes, tienen la particularidad de poseer canales de calcio voltaje-dependientes capaces de generar PA en los sitios de bifurcación apicales. Esto favorece la transmisión de los potenciales postsinápticos, de manera tal que los originados en las partes distales de las dendritas puedan alcanzar el segmento inicial del axón y generar PA.

Las *neuronas no piramidales*, que constituyen el 28%, son interneuronas que conectan entre sí a los diferentes elementos celulares corticales; se las denomina genéricamente células estrelladas. Se destacan tres clases. Una está formada por interneuronas pequeñas y con espinas en sus dendritas, a las que se conoce como *células grano*, que ocupan preferentemente la lámina IV y se distribuyen en toda la neocorteza, *pero no en la corteza motora*. Otra clase son las llamadas *células en cesta;* se trata de interneuronas grandes, sin espinas en las dendritas, cuyo axón inerva en forma horizontal a las otras neuronas, a las que inhibe mediante la liberación de GABA. Son activadas por colaterales de los axones de las células piramidales. Por último están las *células bipolares*, cuyo axón se divide en T para inervar verticalmente a las neuronas de las capas superficiales y profundas. *Los neurotransmisores de las células piramidales son el glutamato y el aspartato*. Las interneuronas (células grano y bipolares) usarían los mismos neurotransmisores, aunque algunas podrían utilizar neuropéptidos.

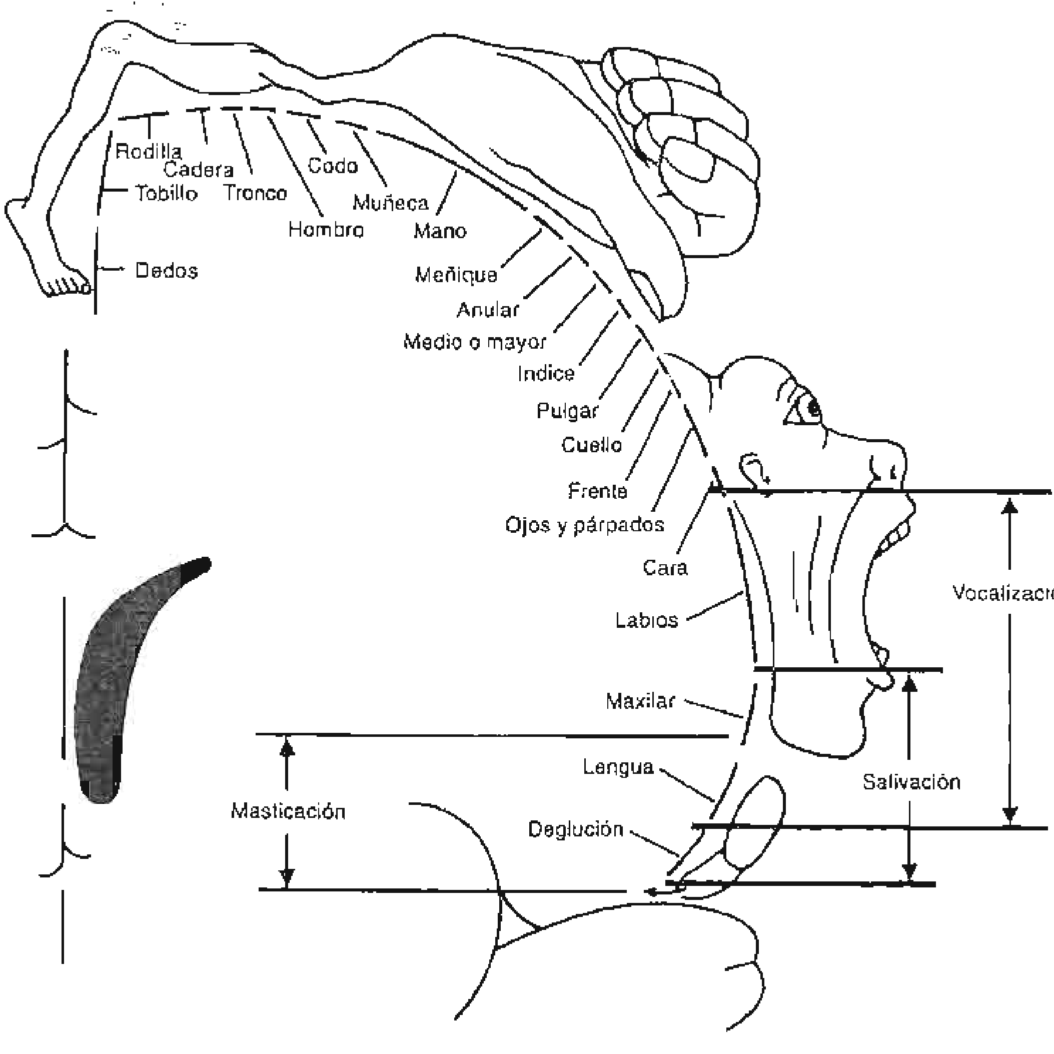

Rodilla
Cadera
Tobillo
Tronco
Codo
Muñeca
Hombro
Mano
Dedos
Meñique
Anular
Medio o mayor
Indice
Pulgar
Cuello
Frente
Ojos y párpados
Cara
Labios
Maxilar
Lengua
Deglución
Masticación
Vocalización
Salivación

Fig. 69-3. Organización topográfica de la corteza motora u homúnculo motor.

Una característica de la neocorteza es la *organización radial* o *columnar* a consecuencia del agrupamiento de las células piramidales y la disposición particular de sus dendritas apicales y de las aferencias corticales, perpendiculares a la superficie cortical. A estas columnas de la corteza motora se las consideró *módulos básicos* encargados del control de un músculo, del cual recibirían aferencias y al que proveerían de inervación motora. Pero estudios recientes postulan que cada módulo sería aferente y eferente de más de un músculo.

AREA MOTORA PRIMARIA (MI)

Está ubicada en la circunvolución precentral, por delante de la cisura de Rolando o central (figs. 69-1, *1* y 69-2). Ocupa el área 4 de Brodmann y se halla sumergida en su mayor parte, sobre todo en el hombre, en el labio anterior de la cisura de Rolando. Tiene una representación de los músculos contralaterales del cuerpo: los de la cabeza y los de la cara ocupan la parte inferior de la circunvolución precentral, mientras que parte de los del miembro inferior (pie) se ubican en la cara interna del hemisferio (fig. 69-3). Esta figura distorsionada del cuerpo recibe el nombre de *homúnculo motor.* Una característica de esta representación es que las neuronas que van a inervar a los músculos distales se ubican en las partes caudales de la circunvolución precentral, en su mayoría en el labio anterior de la cisura central, mientras que las que van a inervar a los músculos axiales se ubican en la parte rostral del área 4 (fig. 69-2). Otra característica es que no todas las partes del cuerpo tienen igual representación, de ahí que la figura resulte distorsionada. Así, la cara y la mano ocupan una gran porción del área 4, lo que refleja la cantidad de neuronas dedicadas al control motor de esas partes.

Sin embargo, estudios recientes ponen en duda esta distribución topográfica ordenada de los diferentes músculos del organismo. Se ha propuesto una *representación por áreas*. Existiría así un área que representan a la cara, otra al miembro superior, otra al tronco y la restante al miembro inferior. Dentro de estas áreas habría una representación intraárea que sería múltiple. Esto significa que un movimiento dado puede obtenerse por activación de diferentes partes dentro de una misma área, lo cual indica que un músculo se halla inervado por diferentes células piramidales distribuidas en una región dada, las que se entremezclan con otras que inervan a otros músculos de la misma área (fig. 69-4). Esto explica por qué cuando se estimula la corteza motora con electrodos de superficie se activan varios músculos simultáneamente.

Como se mencionó anteriormente, se postuló, sobre la base de estudios de microestimulación, que los músculos se podían activar individualmente. A estos puntos motores se los llamó *zonas eferentes corticales*, a las que se vinculó con la estructura columnar de la neocorteza, de ahí que también se las denominara *columnas motoras*. Se ha postulado que cerca de una columna excitatoria de un músculo se encuentra la inhibitoria correspondiente, que generalmente es la excitatoria del antagonista (principio de inervación recíproca). No obstante, esta organización fue puesta en tela de juicio recientemente a la luz de los estudios en primates y en el ser humano, que refuerzan la idea de la representación por áreas antes mencionada, lo que hizo pensar que las columnas podrían inervar a más de un músculo. De hecho se demostró que una neurona piramidal inerva a más de un músculo agonista, lo que da lugar al llamado *campo periférico muscular* de la neurona corticoespinal (fig. 69-5). La causa de ello estriba en la división de los axones (divergencia) a nivel de la médula espinal (fig. 69-5), lo cual contribuye a la superposición de la representación. Desde el punto de vista funcional, esto permite que las unidades motoras de un músculo se activen y las de los agonistas sean facilitadas, y pueda desarrollarse así una acción mancomunada.

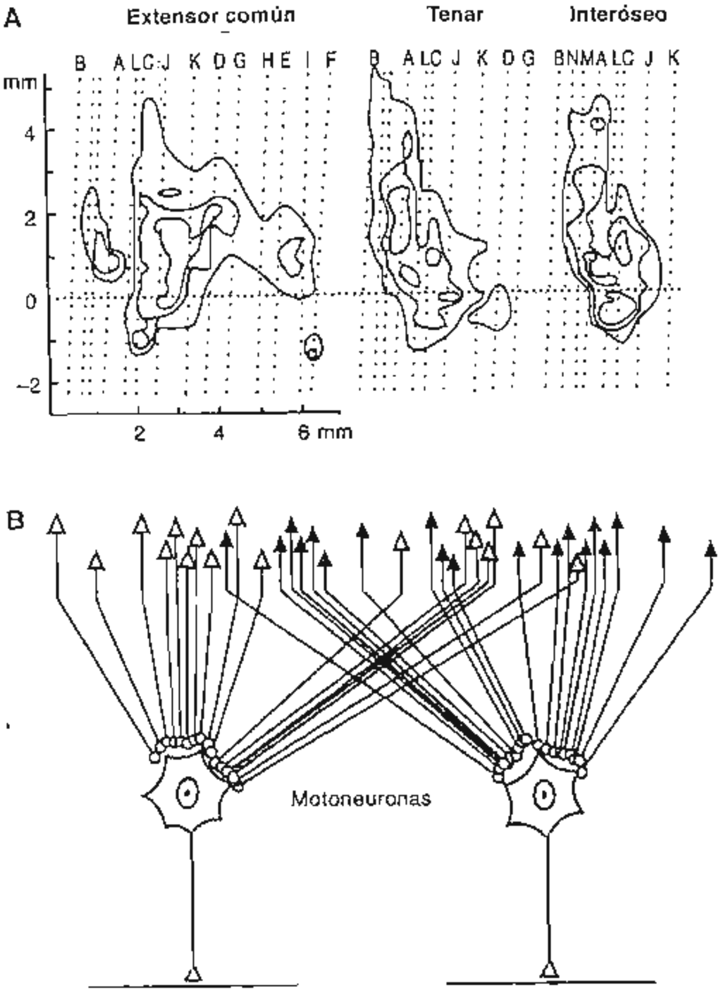


Fig. 69-4. Representación múltiple y superposición de movimiento evocados por microestimulación de la corteza motora primaria (MI). *A*. Los contornos indican, a nivel de la representación de la mano en el labio anterior de la cisura de Rolando, las zonas donde se activan los músculos extensor común de los dedos, tenar y primer interóseo dorsal. Las áreas se superponen. *B*. Se esquematiza la convergencia de varias neuronas corticales sobre una misma motoneurona espinal. Esto explicaría la superposición. (Modificada de Andersen, P., 1975.)

La representación somatotópica de la corteza motora primaria, al igual que el área somatosensorial primaria, tiene cierta plasticidad. El territorio que representa a los músculos de un miembro o de parte de él puede aumentar cuando éste se utiliza frecuentemente o cuando los músculos vecinos pierden su inervación. Así, en el ser humano se ha demostrado que cuando practica movimientos complejos con los dedos de la mano, el territorio de sus músculos aumenta en MI. Algo similar ocurre por lesión del nervio facial: la representación de los músculos de la cara es ocupada por la de los músculos del miembro superior. Estos cambios, que pueden ser permanentes, se inician en minutos, lo que indica que en su génesis participan mecanismos

69 Fisiología de las cortezas motoras

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

CORTEZAS MOTORAS

No hay criterios exactos para definir a un área cerebral como motora. Tradicionalmente se consideraron como tales aquellas cuya estimulación eléctrica producía movimientos con umbrales bajos. Esto se observaba en las áreas 4, 6 y 8 de Brodmann. Pero muchas áreas corticales con umbrales más altos podían producir movimientos. Al criterio anterior se agregó uno histológico: la falta de la capa 4 de células granulares, es decir, que las cortezas motoras debían ser agranulares. Sin embargo, esos criterios no fueron suficientes para definir un área motora. Actualmente la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que un área motora debe reunir los siguientes criterios: a) tener proyecciones hacia las motoneuronas espinales o hacia los núcleos motores del tallo cerebral; b) tener una representación del aparato motor, o sea, de los músculos, y c) activarse durante la ejecución o el planeamiento de movimientos voluntarios. Sobre la base de estos criterios se han determinado varias áreas motoras: la clásica área motora primaria (MI), que ocupa el área agranular de la circunvolución precentral, y las áreas motoras secundarias, esto es, la premotora (APM), la motora suplementaria (AMS) y la del cíngulo (AMC) (fig. 69-1). A estas se suman el área motora ocular primaria y la suplementaria.

Organización de la corteza motora

Aunque la función de un área cortical es determinada principalmente por sus conexiones extrínsecas (aferencias y eferencias) más que por su estructura intrínseca, el conocimiento de esta última es necesario para saber con qué interactúan las aferencias.

Ramón y Cajal identificó originariamente dos tipos básicos de elementos celulares en la neocorteza: las *neuronas piramidales*, que constituyen el 72%, y las *no piramidales*, que forman el 28% restante. Las células piramidales proveen el sustrato anatómico de las proyecciones corticales. Hay una gran dispersión de tamaño entre estas neuronas, que alcanzan dimensiones máximas en la corteza motora primaria del hombre, donde las células gigantes de Betz, ubicadas en la capa V, tienen un diámetro de hasta 120 μm. Las neuronas piramidales se distribuyen en las láminas II a VI, si bien en su mayoría se ubican en las láminas III y V. Hay dos tipos de células piramidales, las

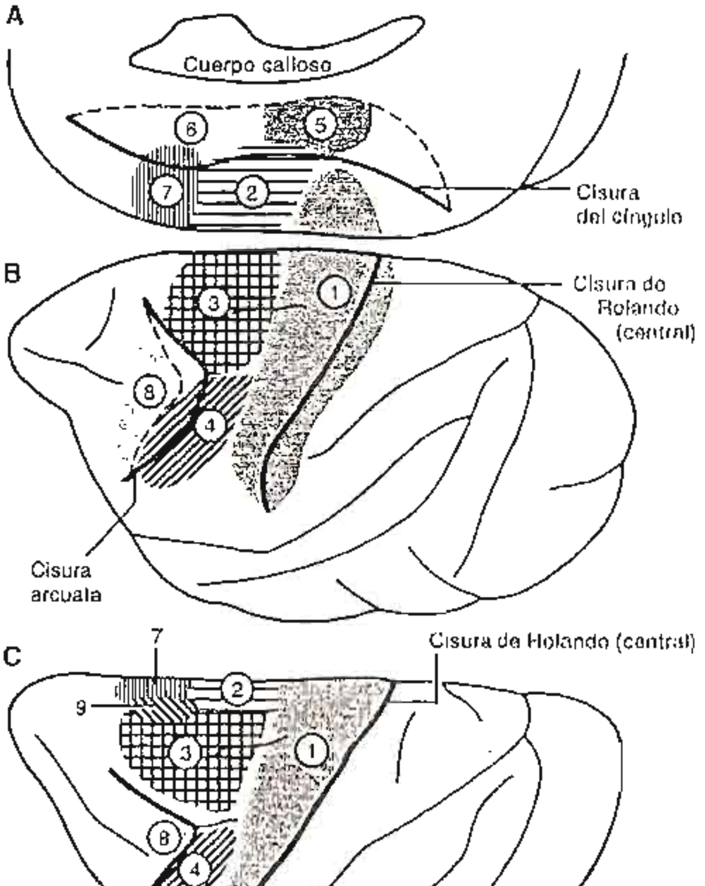


Fig. 69-1. Diagrama de las áreas motoras corticales en primates. *A*. Vista medial. *B*. Vista lateral. *C*. Vista desde arriba. *1*, corteza motora primaria (MI); *2*, área motora suplementaria (AMS); *3*, área premotora dorsal (APMd); *4*, área premotora ventral (APMv); *5*, área motora del cíngulo caudal (AMCc); *6*, área motora del cíngulo rostral (AMCr); *7*, área motora presuplementaria o área suplementaria rostral (AMSr); *8*, campo ocular frontal; *9*, campo ocular suplementario. (Redibujada de Tanji, J. y Shima, K., 1996.)

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

AMC	Area motora de la corteza del cíngulo
AMS	Area motora suplementaria
APM	Area premotora
APMd	Area premotora dorsal
APMv	Area premotora ventral
MI	Area motora primaria

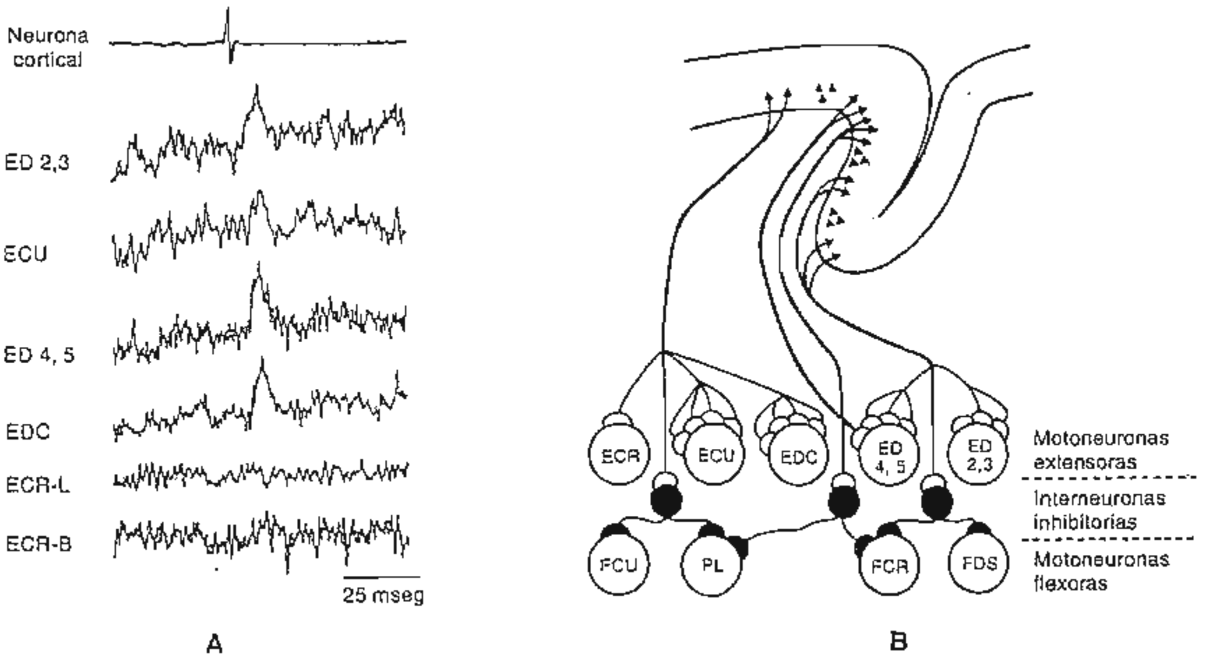


Fig. 69-5. Divergencia de las aferencias corticales a nivel de la médula espinal. *A.* La actividad de una neurona de la corteza motora primaria (*trazo superior*) es seguida por la activación del EMG de cuatro diferentes músculos extensores de los dedos. *B.* Esquema de esta divergencia. Además de su demostración electrofisiológica, fue confirmada en estudios neuroanatómicos con trazadores, en los que se encontró que un axón corticoespinal de MI inerva varias motoneuronas de diferentes músculos. (Redibujada de Cheney, P. D. y col., 1985.)

de plasticidad sináptica tales como potenciación y/o depresión de largo plazo.

La capacidad de reorganización de MI puede explicar en parte la recuperación motora que se observa en pacientes con lesiones de la corteza motora o de la vía corticoespinal.

Actividad de las neuronas piramidales y parámetros del movimiento. *Tiempo de reacción.* En primates entrenados para extender la mano cuando se les indica por medio de una señal luminosa, se vio que las neuronas piramidales correspondientes que proyectan a la médula espinal se activan 50-80 mseg antes que aparezca la actividad electromiográfica de los músculos extensores de la muñeca (fig. 69-6), pero no responden al estímulo visual aislado que les indica realizar el movimiento.

La latencia entre la señal luminosa y el inicio de la actividad de las neuronas está relacionada en forma directa con el lapso entre éste y la iniciación del movimiento o *tiempo de reacción.* A mayor latencia, mayor tiempo de reacción.

Esta actividad previa de las neuronas corticales es necesaria para que se puedan sumar temporoespacialmente los PA sobre las motoneuronas medulares y así activar las unidades motoras e iniciar el movimiento. De ahí la relación temporal directa entre la latencia de activación de las motoneuronas y el inicio del movimiento.

Fuerza muscular. Alrededor del 50% de las neuronas piramidales corticoespinales aumentan su actividad en relación con la fuerza necesaria para realizar el movimiento (fig. 69-7). Algunas de estas neuronas también codifican la *velocidad con que cambia la fuerza.*

Un hecho interesante es la presencia de neuronas corticoespinales *negativamente correlacionadas con la fuerza,* o sea, que disminuyen su actividad al aumentar la fuerza, especialmente cuando se aprieta un objeto con la mano, o se activan cuando la fuerza disminuye. Se han formulado dos interpretaciones para este hecho. Una supone que la disminución de la actividad tendría por objeto desfacilitar la acción inhibitoria de las interneuronas espinales Ia, a fin de liberar a los antagonistas y así disminuir la fuerza. Alternativamente, se postuló que se trataría de neuronas que controlan la disminución de la fuerza durante la liberación del objeto tomado. Se supone que se activan cuando las neuronas responsables de la activación de los músculos de la mano que toma el objeto comienzan a desactivarse para soltarlo. De esta forma, la fuerza disminuye de manera lenta y la liberación se hace suavemente.

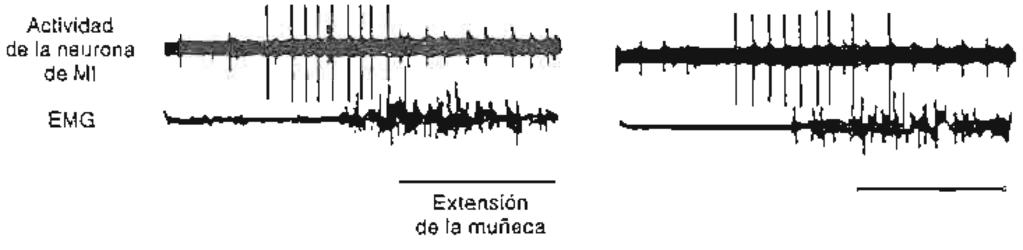


Fig. 69-6. Respuesta de una neurona corticoespinal de MI a un movimiento condicionado de la muñeca. El mono debía soltar una palanca mediante un movimiento de extensión de la muñeca cuando se lo indicaba una señal luminosa. La actividad de la neurona precede por varios milisegundos a la actividad (EMG) de los músculos extensores.Todo el trazo registrado dura 500 mseg. (Modificada de Evarts, 1966.)

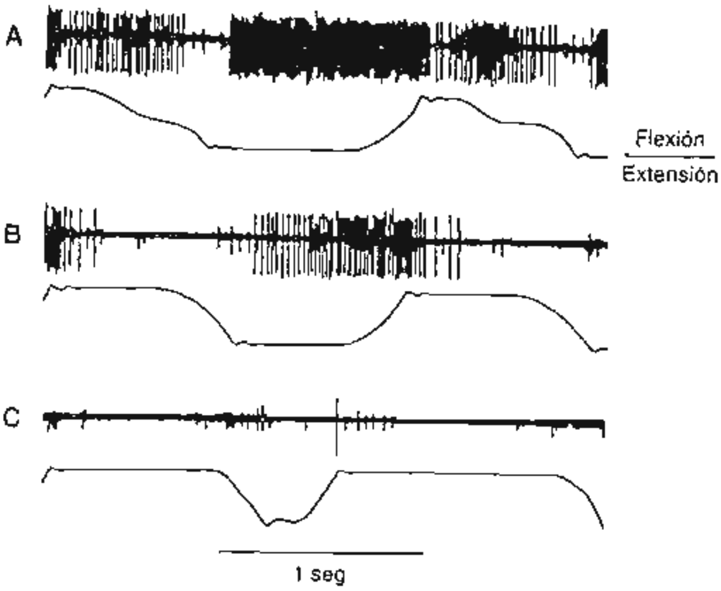


Fig. 69-7. Actividad de una neurona corticoespinal de MI en un mono que realiza flexión y extensión de la muñeca. La neurona se activa antes de iniciarse el movimiento de flexión y se inhibe con la extensión (*B*). Cuando la flexión se hace contra un peso, la neurona se activa más (*A*). Por el contrario, la activación es mínima cuando el movimiento flexor se ve facilitado por la ayuda de una carga que lo asiste (*C*). Lo anterior indica que la neurona responde a los movimientos flexores y que su actividad también se correlaciona con la fuerza necesaria para realizar el movimiento. *Trazo superior*, actividad de la neurona; *trazo inferior*, movimiento de la muñeca. (Adaptada de Evarts, 1968.)

Movimientos de flexión y extensión. En MI hay neuronas que se activan durante la flexión y se mantienen silenciosas o se inhiben durante la extensión (fig. 69-7), o bien que se activan con la extensión y se inhiben con la flexión.

Fijación de las articulaciones. Se observaron neuronas corticoespinales que se activan cuando se contraen simultáneamente los músculos flexores y extensores a fin de fijar una articulación en una posición dada.

Dirección del movimiento. En la corteza motora primaria hay células piramidales que se activan cuando el movimiento se realiza en una dirección dada y que disminuyen su actividad o se inhiben cuando se realiza en otras direcciones (figs. 69-8 y 69-9). Sin embargo, la mayoría responde a más de una dirección. En la figura 69-8, *A* se observa una neurona de MI que se activa cuando el movimiento se realiza hacia abajo y a la derecha y que se inhibe con movimientos hacia arriba y a la izquierda. La actividad de una sola neurona difícilmente determine la dirección del movimiento, pero sí lo hace el vector resultante de la actividad de múltiples neuronas (fig. 69-8, *B*). Se ha estimado que para determinar la dirección de un movimiento en un ángulo o espacio de 10 a 15° es necesaria la contribución de 150 a 200 neuronas.

También hay neuronas que se activan alrededor de 200 a 500 mseg después de que el mono recibe una instrucción acerca de la dirección del movimiento que debe realizar (fig. 69-9).

Si bien existe una fuerte correlación entre la actividad de una neurona de MI y un parámetro dado del movimiento, como fuerza, velocidad, dirección, posición y flexión-extensión, éstos se relacionan mejor con la actividad simultánea de muchas neuronas, ya que rara vez una neurona codifica un solo parámetro; más frecuentemente lo hace con dos o más. Esto indica que la determinante del pará-

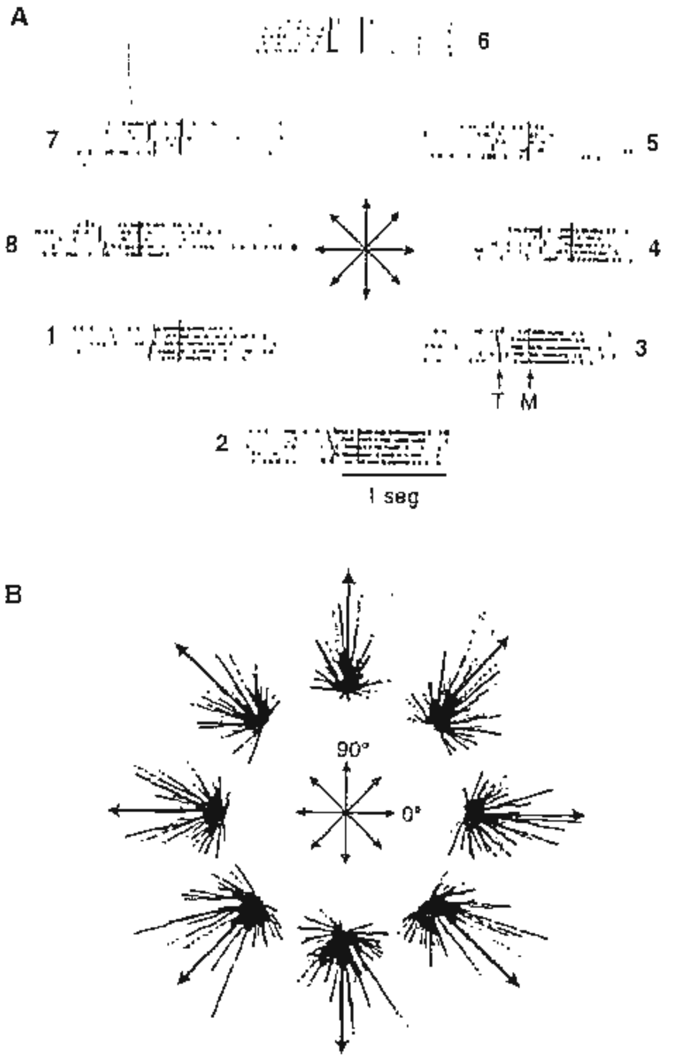


Fig. 69-8. Actividad de la corteza motora primaria del mono que responde a la dirección del movimiento. *A*. Descarga de una neurona de MI a ocho direcciones del movimiento. La neurona se activa para cuatro direcciones (*1, 2, 3* y *4*), esto es, los movimientos hacia abajo y a la derecha, y se inhibe para los movimientos hacia arriba y a la izquierda. *B*. Se puede observar la respuesta de múltiples neuronas de MI para ocho direcciones de movimiento. La longitud de cada línea es proporcional a la actividad de cada neurona para esa dirección. El vector resultante de esa actividad (*flecha*) determina la dirección del movimiento. (Adaptada de Georgopoulos, A. P., 1988.)

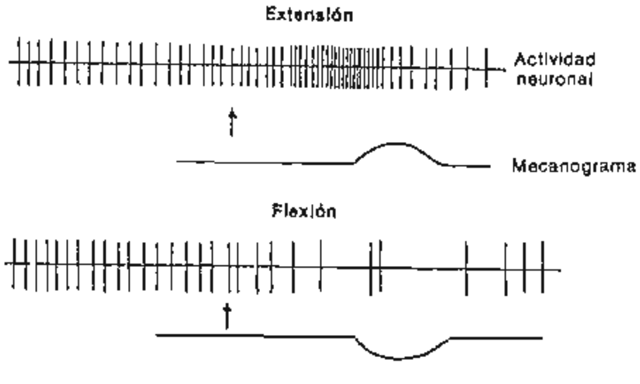


Fig. 69-9. Cambios en la actividad de una neurona piramidal de la corteza motora del mono entrenado para realizar movimientos de extensión y flexión con su brazo. Obsérvese que la neurona se activa durante la extensión y se inhibe con la flexión. La *flecha* indica el momento en que se le ordena al animal realizar el movimiento. En el mecanograma, la extensión se ve hacia arriba y la flexión hacia abajo. (Adaptada de Tanji, J. y col., 1976.)

metro final del movimiento es el vector resultante de la actividad de múltiples neuronas, distribuidas en la región de la corteza que controla a los músculos de esa parte del cuerpo.

Movimientos ipsilaterales, contralaterales y bilaterales. La mayoría de las neuronas corticoespinales se activan con los movimientos contralaterales, dada su proyección cruzada a la médula espinal. Sin embargo, entre ellas hay una pequeña población que también se activa con los movimientos ipsilaterales. Pero hay otra población, menor aún, que se activa únicamente con los movimientos bilaterales. Esto último sería el resultado de las proyecciones bilaterales de algunas de las neuronas piramidales.

Marcha y actividad neuronal en la corteza motora. Durante la marcha, en el gato, se activan gran cantidad de neuronas de MI, pero no modifican sus descargas con los cambios de velocidad de la marcha ni con la fuerza que debe hacerse, por ejemplo, al caminar hacia arriba en un plano inclinado.

Aferencias periféricas de la corteza motora primaria

La actividad de las neuronas piramidales es influida no solamente por aferencias centrales provenientes de otras áreas corticales, sino también por aferencias periféricas de las partes en movimiento contralaterales. Estas provienen de receptores cutáneos de la piel que cubre las articulaciones y los músculos en movimiento, así como de propioceptores musculares y articulares.

Aferencias cutáneas. Las aferencias cutáneas de las células piramidales provienen de la piel, cuya deformación es producida por la contracción de los músculos que inervan esas neuronas (véase fig. 68-1). Es decir que hay un acoplamiento entre aferencias y eferencias a nivel de la corteza motora primaria. Sin embargo, en los músculos proximales este acoplamiento no es tan estricto como el descrito en los músculos distales de las manos. Este mecanismo de retroalimentación positiva favorece la contracción muscular, que en última instancia determina la fuerza de prensión que se desarrolla. Esto explica por qué una alta proporción de neuronas corticoespinales responden a la textura de las superficies. Las superficies rugosas activan menos a esas neuronas que las lisas, lo que lleva al desarrollo de una fuerza de prensión mayor para los objetos lisos, que se resbalan más fácilmente de las manos, que para los rugosos. Se ha sugerido que este circuito reflejo cortical se hallaría bajo el control del área motora suplementaria (AMS), que al lesionarse lo libera y produce la aparición del reflejo de prensión forzado, que se observa cuando se coloca un objeto entre las manos de los pacientes con esa lesión.

Aferencias propioceptivas. Los movimientos articulares activos y pasivos estimulan a las células piramidales que mueven a esas articulaciones. Lo mismo ocurre con el estiramiento de los músculos. Se activan las neuronas corticoespinales que inervan a las motoneuronas de esos músculos, aunque la activación es mayor con el estiramiento producido por la contracción activa que con el estiramiento pasivo (fig. 69-10).

Cuando un músculo se está contrayendo y aparece una sobrecarga o una disminución brusca de la carga, las neuronas corticoespinales activas en la ejecución del movimiento aumentan sus descargas o la disminuyen, respectivamente. Esto se refleja en los músculos por un incremento o una disminución de la actividad registrada en el EMG. Es decir que hay una compensación automática de la fuerza muscular necesaria para la realización de un movimiento. La función de este mecanismo servoasistido es *mantener constante la fuerza muscular.* Su origen reside en las aferencias del huso neuromuscular activadas al contraerse el músculo. Este *reflejo transcortical*, descrito por Phillips (por lo que recibe su nombre), es un reflejo miotático o de estiramiento en paralelo con el de la médula espinal. Su importancia queda demostrada en la lesión del cordón posterior, que lo suprime, junto con lo cual desaparecen el *ajuste automático* y el *mantenimiento de la fuerza muscular.* Esto impide que un individuo pueda sostener con sus manos una taza de café, debido a que la fuerza de prensión fluctúa constantemente, y termine por soltarla. Un ejemplo del reflejo transcortical se ilustra en la figura 69-11.

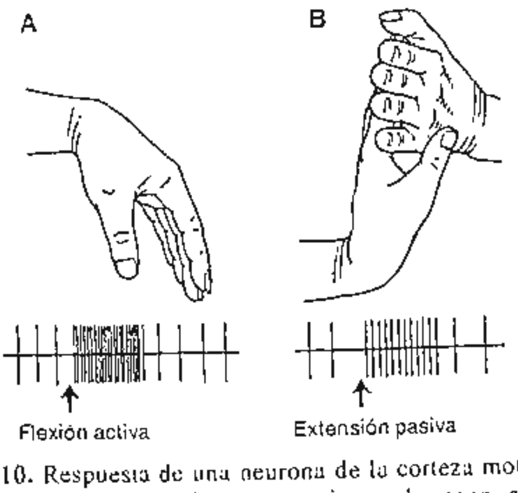


Fig. 69-10. Respuesta de una neurona de la corteza motora primaria, correspondiente a la zona que inerva la mano, a la contracción de los flexores de la muñeca (*A*) y a su extensión pasiva (*B*). La flecha indica el momento en que se flexiona o extiende la muñeca.

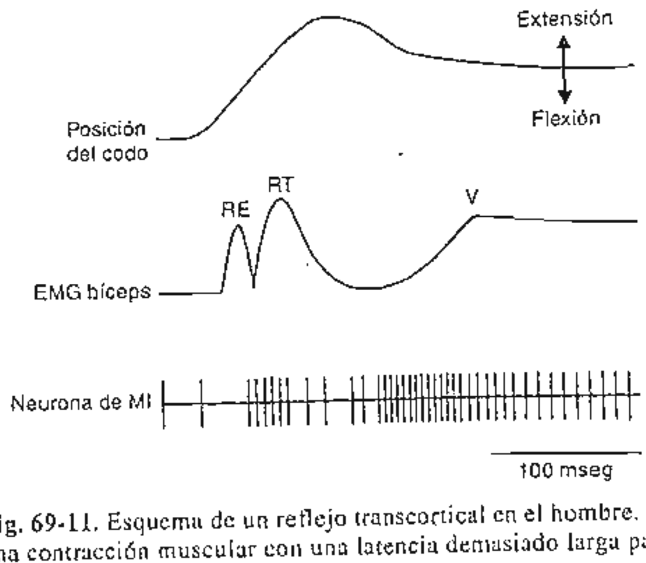


Fig. 69-11. Esquema de un reflejo transcortical en el hombre. Es una contracción muscular con una latencia demasiado larga para ser un reflejo de estiramiento y demasiado breve para ser una respuesta voluntaria. Cuando un sujeto debe mantener su brazo flexionado a nivel del codo y bruscamente se lo extiende por acción de una fuerza externa, en el EMG del bíceps se observan tres respuestas. La primera se debe al reflejo de estiramiento (*RE*); la segunda, al reflejo transcortical (*RT*), y la última, a la contracción voluntaria del músculo para llevar el brazo a la posición original (V). (Redibujada de Cheney, P. O. y Fetz, E. E., 1984.)

Vías que siguen las proyecciones periféricas a la corteza motora. Las vías por las cuales las aferencias periféricas arriban a la corteza motora primaria han generado algunas controversias. La lesión bilateral de los fascículos *cuneatus* en los primates suprime la activación de las células piramidales de la corteza motora contralateral producida por el movimiento pasivo de las articulaciones y por la estimulación de las aferencias cutáneas. Ello indicaría que el cordón posterior sería el encargado de llevar esas aferencias. Esto también se comprobó en el hombre: las lesiones del cordón posterior suprimen el reflejo transcortical. Empero, la lesión de SI en los primates no suprime totalmente las aferencias periféricas a la corteza motora primaria. De lo anterior se dedujo que las aferencias transmitidas por el cordón posterior llegarían, en su mayor parte, en forma *indirecta* a la corteza motora a través de SI y posiblemente de SII. Las áreas de SI que proyectan al área motora primaria (área 4) son las áreas 1 y 2 y, en menor medida, la 3a y la 3b, mientras que algunas aferencias propioceptivas podrían arribar *directamente* a la corteza motora a través del núcleo talámico VPLo (Vim en el hombre).

Lesiones de la corteza motora primaria

El déficit que produce la lesión de la corteza motora primaria depende de la especie. Así, en roedores se observan alteraciones en la prensión del alimento con sus patas anteriores y en la secuencia de movimientos que realizan para la limpieza de su cuerpo (acicalamiento). En primates, la lesión bilateral del área 4 produce parálisis transitoria; se observa asimismo *prolongación del tiempo de movimiento* debido a que el reclutamiento de las unidades motoras se realiza lentamente, y por lo tanto se enlentece el desarrollo de la fuerza muscular para mover el miembro; *imposibilidad de realizar movimientos independientes de los dedos* (no pueden oponer el pulgar al índice y toman los objetos con todos los dedos); presencia del *signo de Babinski* o dorsiflexión de los dedos del pie por estimulación de la planta (fig. 69-12), e *hipotonía*. Esta última se debe a la desfacilitación del reflejo de estiramiento. A lo anterior se agrega, en los grandes monos (chimpancés), la pérdida del *reflejo cremasteriano* (retracción del testículo cuando se estimula la cara interna del muslo) y del *reflejo abdominal* (contracción de los músculos abdominales por estimulación de la piel del abdomen).

No se ha descrito la lesión completa de la corteza motora primaria en el ser humano, pero sí de partes limitadas de ella. Las lesiones unilaterales, determinadas por tomografía, comprometen la musculatura axial (cinturas escapular y pelviana). Por tanto, existe imposibilidad de elevar el brazo contralateral más allá de la horizontal y dificultad para abducirlo, y lo mismo ocurre con el miembro inferior, que no puede ser levantado más allá de cierta altura.

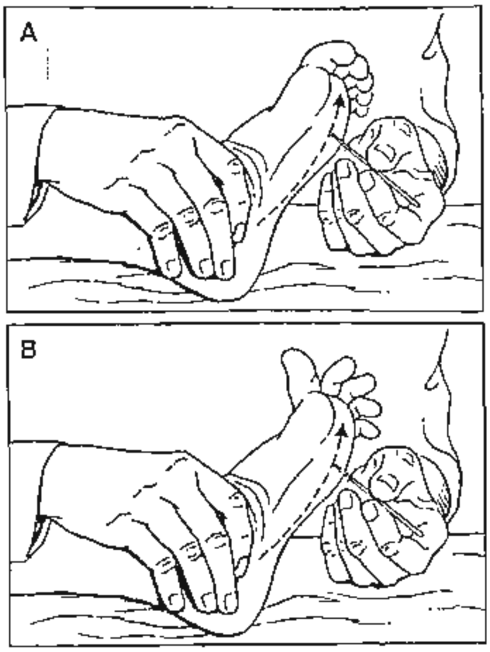


Fig. 69-12. *A.* Respuesta normal de flexión de los dedos del pie cuando se estimula la parte lateral de la planta. *B.* Reflejo de Babinski: extensión o flexión dorsal del dedo gordo y apertura en abanico de los restantes. (Redibujada de Gijn, J. V., 1996.)

AREA MOTORA SUPLEMENTARIA (AMS)

Descrita inicialmente por Penfield y Welch en 1949, se la denominó así porque su estimulación eléctrica produce movimientos complejos, variables y con umbrales más altos que MI. Por otra parte, su lesión no se acompaña de parálisis como en el caso de MI, lo que llevó a considerarla un área subsidiaria o "suplementaria" de la motora primaria. Esta área se ubica en la prolongación medial del área agranular 6 de Brodmann y se extiende al labio superior de la cisura del cíngulo (figs. 69-1, *zonas* 2 y 7, y 69-13).

Presenta una distribución topográfica del aparato somatomotor en primates y otras especies, determinada mediante la exploración eléctrica y estudios neuroanatómicos. En el hombre los resultados han sido conflictivos y confusos hasta que, en estudios recientes de pacientes en los que se implantaron electrodos de estimulación y registro, se demostró una representación en sentido rostrocaudal de los músculos de la cara, el miembro superior y el miembro inferior. Esta somatotopia se mantiene en las proyecciones de la AMS a MI y a la médula espinal.

Las principales conexiones corticales de AMS se establecen con el área motora suplementaria y el área premotora del hemisferio contralateral, a través de fibras transcorticales que pasan por el cuerpo calloso. También tiene relaciones con MI del mismo lado y del opuesto. Se conecta

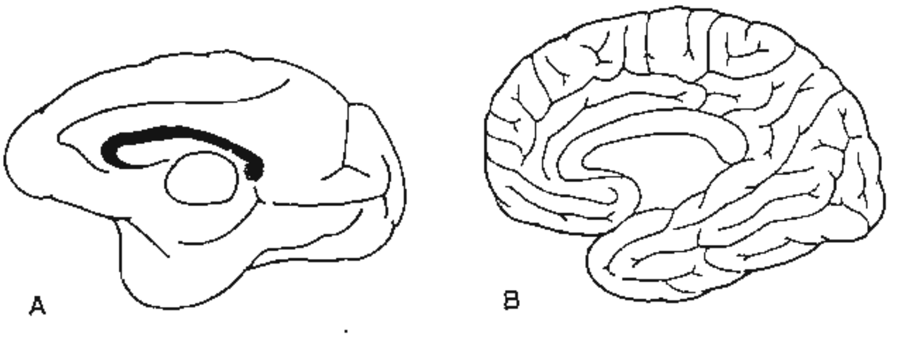


Fig. 69-13. Esquema del área motora suplementaria del mono (*A*) y del hombre (*B*) en la cara medial de los hemisferios cerebrales.

con la médula espinal a través del haz corticoespinal, al que contribuye con el 12-18% de sus fibras. Recibe aferencias sensoriales ipsilaterales desde la corteza parietal posterior y SII, límbicas desde la corteza del cíngulo, y subcorticales desde los ganglios basales por medio del tálamo.

Estimulación del AMS. La estimulación eléctrica en el ser humano y en animales produce movimientos sinergistas complejos, en muchos casos bilaterales, con umbrales altos. Los movimientos consisten en la adopción de posturas, movimientos de marcha, desviación del tronco y de la cabeza hacia el lado opuesto de la estimulación, movimientos orofaciales y vocalizaciones. Su estimulación también acarrea inhibición de los movimientos voluntarios iniciados y del habla. Los movimientos ipsilaterales y bilaterales se obtienen preferentemente cuando se estimula en el hombre el AMS derecha, y los contralaterales al estimular el área izquierda. Los estudios con microestimulación intracortical en primates producen coactivación de varios músculos, en su mayoría contralaterales.

Actividad de las neuronas del AMS en relación con los movimientos. La actividad de las neuronas del AMS aumenta entre 300 y 500 mseg antes de la realización de un movimiento ipsilateral o contralateral y tiende a disminuir durante su ejecución (fig. 69-14). Esta actividad anticipada de las neuronas del AMS, que en algunos casos puede ser de 1 seg, indicaría su participación en la preparación más que en la ejecución de los movimientos. Su activación bilateral se debe a las relaciones recíprocas con las otras cortezas motoras y estructuras subcorticales. Esto se demuestra por la sección del cuerpo calloso, que disminuye la activación bilateral, pero no la suprime. Estas *neuronas preparatorias del movimiento* se activan alrededor de 140 mseg después de que el animal recibe la instrucción para realizar el movimiento. La actividad anticipada guarda relación con la dirección del movimiento; así, algunas neuronas se inhiben para una dirección dada mientras que otras se activan (fig. 69-15), pero también hay neuronas que se activan para cualquier dirección.

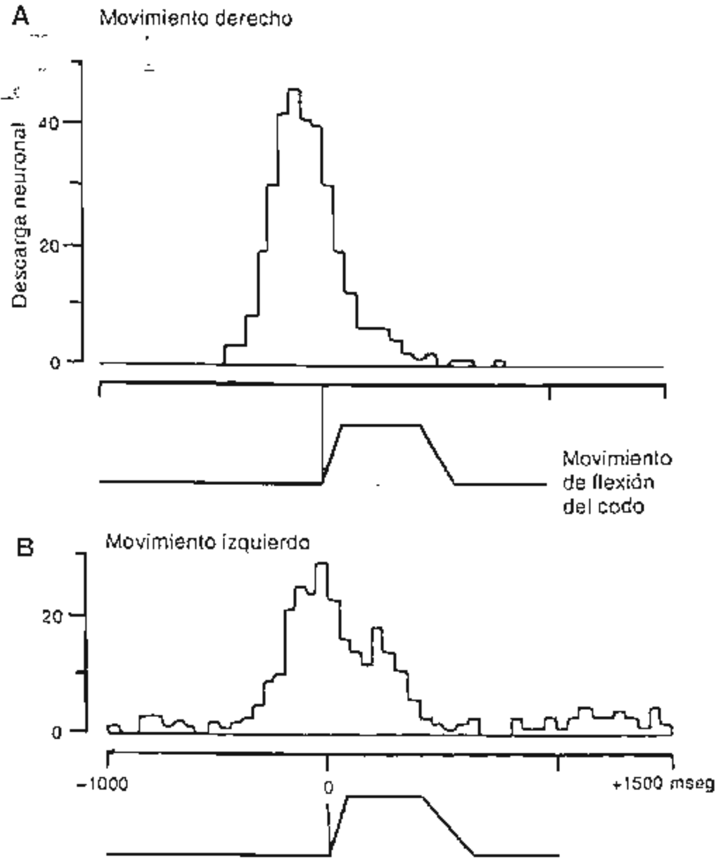


Fig. 69-14. Histograma de la actividad de una neurona del AMS izquierda en un mono cuando realiza movimientos de flexión del codo derecho (*A*) y del codo izquierdo (*B*). La neurona se activa bilateralmente y lo hace muchos milisegundos antes del inicio del movimiento (indicado en el gráfico inferior) y a tiempo cero. (Redibujada de Brickman, C. y Porter, R., 1979.)

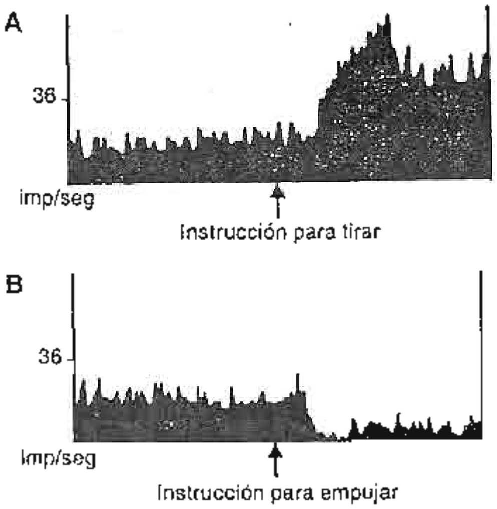


Fig. 69-15. Histograma de la actividad de una neurona del AMS, preparatoria del movimiento; se activa cuando el animal recibe la instrucción de tirar de una palanca (*A*) y se inhibe cuando se le ordena empujarla (*B*). (Adaptada de Tanji, J. y col., 1980.)

Se registró la actividad de las neuronas del AMS con microelectrodos en primates entrenados para apretar un botón a fin de obtener una recompensa cuando se enciende una señal luminosa o cuando ellos lo desean. Se observó que el 80% de las neuronas se activan cuando el mono aprieta espontáneamente el botón y menos del 10% cuando el movimiento se inicia por indicación luminosa. Esta activación comienza 300-500 mseg antes de iniciarse el movimiento. Ello indica que la mayoría de las neuronas del AMS responden a la preparación de los movimientos autoiniciados. Esto fue confirmado en pacientes en los que se midió el flujo sanguíneo del AMS como indicador de actividad mientras realizaban movimientos autoiniciados o iniciados externamente por estímulos sensoriales. En el primer caso, la activación fue mucho mayor. Lo mismo se observa cuando el individuo imagina el movimiento en el espacio intrapersonal.

También en el ser humano se demostró que el AMS se activa en mayor medida con los movimientos secuenciales complejos, como seguir con la mirada un objeto en movimiento, dibujar en el aire con el brazo, etc., que con los secuenciales simples, como oponer sucesivamente el pulgar a los otros dedos. A su vez, la activación es muchísimo menor con los movimientos simples, como flexionar y extender un dedo, que con los complejos. También se observa activación del AMS cuando se habla.

Lesiones del AMS

En monos entrenados para obtener comida de un estante levantando la mano en forma espontánea o al escuchar un sonido, la *lesión bilateral del AMS* suprime la respuesta espontánea, pero no la respuesta al sonido. Se interpreta que esto se debe a la dificultad que tiene el animal para recordar el movimiento que debe realizar para obtener la comida cuando no hay marcadores o estímulos externos. El sonido le dice cuándo elevar el brazo, le indica que hay comida (lo que lo motiva a levantar el brazo) y le recuerda qué hacer, o sea, le indica qué hacer y cuándo. Pero lo más importante sería la indicación de *qué hacer*, como lo demuestra el siguiente experimento. Se entrenó a monos para mover una palanca en una dirección dada a fin de obtener una recompensa, cosa que pueden realizar luego de que se levanta un telón que deja al descubierto la palanca. La lesión bilateral del AMS suprime esta respuesta, a pesar de que el animal sabe cuándo actuar (al levantarse el telón) y tiene experiencia de que obtendrá una recompensa, pero no recibe indicaciones sobre *qué hacer* ya que no hay ningún estímulo externo que le indique cuál es el movimiento que debe realizar con la palanca para obtener la recompensa.

La *lesión unilateral* de la representación del miembro superior del AMS en primates produce una alteración motora transitoria caracterizada por movimientos torpes de la mano contralateral y alteraciones en la secuencia de los ajustes posturales cuando quiere asir con esa mano. Pero pasados los primeros días esas alteraciones desaparecen y sólo se observa una incoordinación bimanual, que consiste en la realización de movimientos en espejo con ambas manos, aunque puede ejecutar movimientos individuales correctos (fig. 69-16). Este defecto desaparece si se lesiona el cuerpo calloso o el AMS contralateral. También se describió la persistencia del llamado reflejo de prensión forzada que acompaña a la lesión del AMS.

La *lesión unilateral del AMS* en el ser humano produce mutismo verbal transitorio (la persona afectada no habla espontáneamente) y alteraciones de los movimientos secuenciales y simultáneos con el miembro contralateral a la lesión. Si se le indica que cierre el puño y luego flexione el codo o la muñeca, el paciente realiza el primer movimiento y tarda en llevar a cabo el segundo o no lo puede efectuar. Tampoco puede hacer movimientos simultáneos, como flexionar el codo y cerrar la mano. Alrededor del cuarto día las alteraciones motoras y verbales desaparecen y lo único que perdura es la incoordinación bilateral de las extremidades, al igual que en los primates. Esto le impide al paciente andar en bicicleta, manejar el volante de un coche, etcétera.

Como corolario de los resultados experimentales y clínicos, se ha postulado que el área motora suplementaria estaría relacionada con la *programación de los movimientos autoiniciados (internamente guiados), complejos, secuenciales, simultáneos,* así como con la *coordinación bilateral de éstos.*

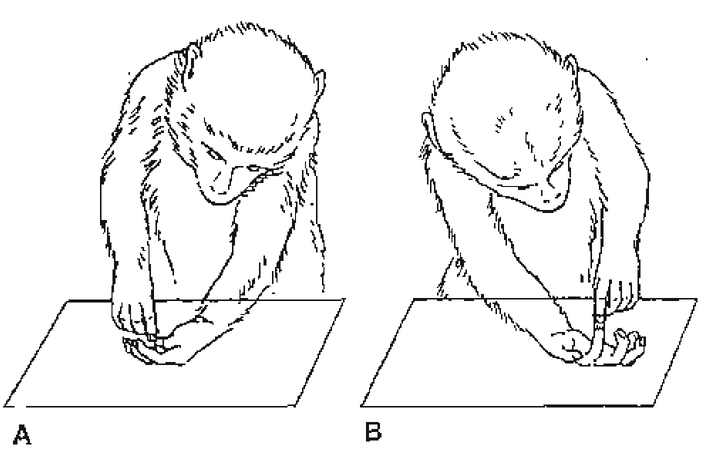


Fig. 69-16. Alteración de la coordinación bimanual por lesión unilateral del AMS en un primate. El animal normal extrae un objeto pequeño de un agujero empujando desde arriba con el índice de una mano y con la otra lo recoge (*A*). Pero el mono lesionado (*B*) introduce ambos índices, uno por arriba y el otro por abajo, y empuja en sentido contrario. Es decir, hace movimientos en espejo. (Redibujada de Brickman, C., 1984.)

AREA PREMOTORA (APM)

El concepto de corteza premotora fue propuesto por A. W. Campbell en 1905, y el área correspondiente fue denominada como tal en 1929 por M. Hines. Se designa *área* o *corteza premotora* a la corteza agranular ubicada entre la corteza motora primaria (MI) y la corteza prefrontal. Corresponde a la parte lateral del área 6 de Brodmann (fig. 69-17). El tamaño de las áreas 4 (MI) y 6 (APM) en los primates es igual; sin embargo, en el hombre el área 6 es alrededor de seis veces mayor. Esto quizá refleje el mayor desarrollo de una especialización funcional en el hombre.

El APM recibe aferencias desde el AMS, la corteza motora del cíngulo (AMC) y periféricas somatosensoriales a través del área parietal posterior (5 y 7). También recibe aferencias de los ganglios basales y del cerebelo. Proyecta a la corteza motora primaria (MI), a los ganglios basales, y a la médula espinal a través del haz corticoespinal. También emite proyecciones al tallo cerebral, a las estructuras que contribuyen al sistema motor ventromedial. Estas conexiones hacen suponer la intervención del APM en el control de los músculos axiales y proximales importantes en las fases iniciales de la orientación del cuerpo y de los brazos hacia un blanco.

Se han descrito dos zonas en la corteza premotora a las que se les han atribuido funciones diferentes: una dorsal o APMd y otra ventral o APMv (fig. 69-1, *zonas 3* y *4*). Existiría una distribución somatotópica en sentido mediolateral del aparato somatomotor, paralelo a la representación

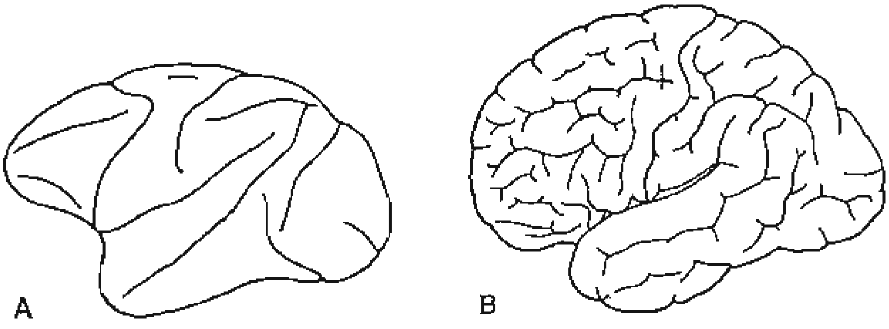


Fig. 69-17. Esquema del área premotora (APM) en los primates (*A*) y en el hombre (*B*).

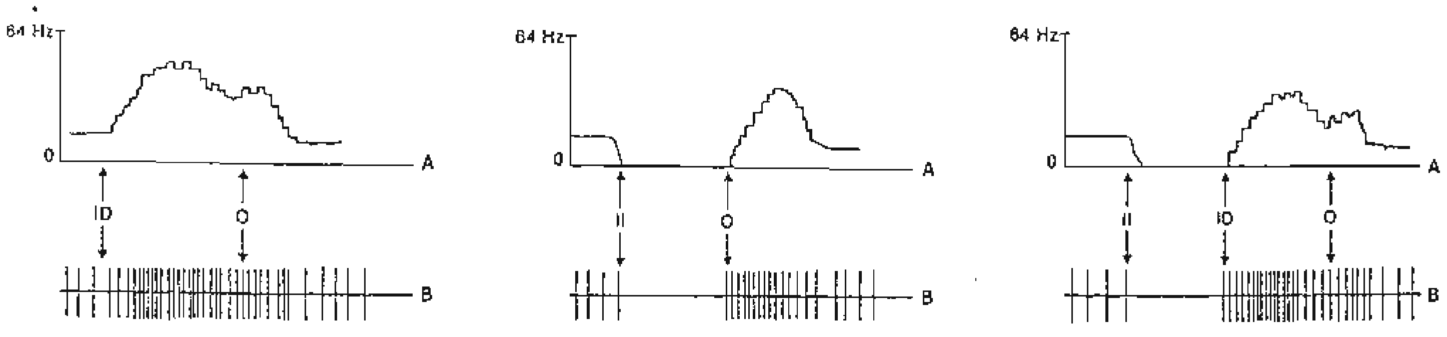


Fig. 69-18. Actividad de una neurona del área premotora (APM), preparatoria del movimiento. *A*, histograma de la actividad neuronal; *B*, descarga neuronal. ***Izquierda.*** La neurona se activa cuando el animal recibe la *instrucción* de realizar un movimiento hacia la derecha (*ID*). *O*, orden de realizar el movimiento. ***Centro.*** Cuando la instrucción es de hacerlo en sentido contrario, es decir, hacia la izquierda (*II*), la neurona se inhibe. ***Derecha.*** Pero si antes de iniciar el movimiento se cambia la instrucción para que lo haga hacia la derecha (*ID*), la neurona se activa de nuevo. (Modificada de Weinrich, M. y col., 1984.)

en MI: la cabeza ventral y el miembro inferior dorsal, y entre ambos el tronco y el miembro superior. Hay cierta superposición de este último con la representación de la cara. En oposición a esta distribución única se ha postulado una en cada división del APM.

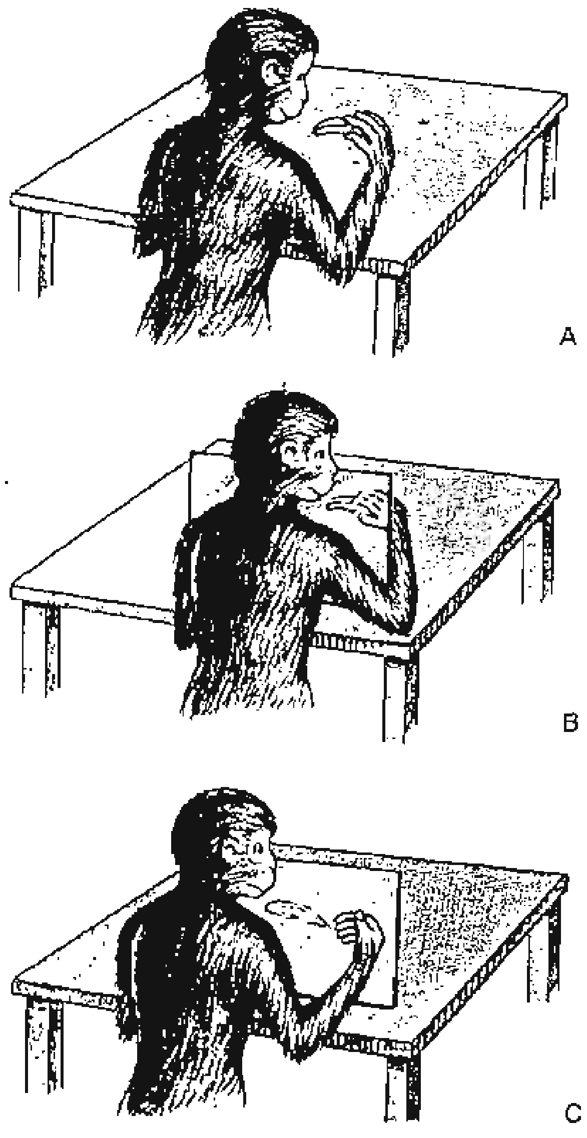


Fig. 69-19. Efecto de la lesión del APM en primates. *A.* Un mono toma una banana que se le colocó sobre una mesa. *B.* Si se le interpone una pantalla transparente, el animal la rodea. *C.* Si lo mismo se repite con un animal con lesión de la corteza premotora, es incapaz de sortear el obstáculo y choca contra éste.

Estimulación del APM. Estudios experimentales con microestimulación intracortical en primates demostraron que la activación del APM se asocia con algunos movimientos simples (limitados a una articulación), con movimientos orofaciales y frecuentemente con movimientos complejos que involucran a varias articulaciones y movimientos combinados orofaciales y del miembro superior.

Neuronas relacionadas con el movimiento. La gran mayoría de las neuronas del APM se activan 120-240 mseg después de recibir instrucciones visuoespaciales para realizar un movimiento. Esta activación depende de la dirección del movimiento. Hay neuronas que se activan con una dirección dada en tanto que otras se inhiben (fig. 69-18), pero también las hay que responden a ambas direcciones. Esta activación se produce tanto ante movimientos ipsilaterales como contralaterales. A estas neuronas se las conoce como *neuronas preparatorias del movimiento*, y están asociadas con la preparación del animal para actuar. Se las observa especialmente en el APMd. Otras neuronas se activan cuando se da la orden de realizar el movimiento, es decir que son neuronas similares a las de MI que intervienen en la iniciación del movimiento. Este último tipo de neuronas se observan preferentemente en el APMv, donde también hay algunas neuronas cuya actividad se relaciona con la amplitud del movimiento (fuerza).

Estudios realizados en el hombre con tomografía de emisión de positrones (PET) demostraron activación bilateral del APM cuando el sujeto debe seleccionar el movimiento adecuado a la instrucción verbal o visual recibida. También se activa cuando el individuo, guiado verbalmente, desplaza un dedo por un laberinto o cuando palpa una superficie o explora un objeto entre los dedos (estereognosia), o cuando imagina movimientos en el espacio extrapersonal. Sin embargo, *se activa muy poco* con movimientos guiados internamente (autoiniciados), como tocarse cada uno de los dedos de una mano con el pulgar. Tampoco lo hace con movimientos repetitivos, como el habla o la lectura.

Lesión del APM

En animales (primates) entrenados para realizar un movimiento dado en una dirección cuando se enciende una luz de un color y en otra dirección cuando se enciende de otro color, la *lesión bilateral del APM* les impide realizar el movimiento adecuado. Otro ejemplo se ilustra en la figura 69-19. Lo mismo se observa en el hombre con lesión del APM: el paciente no puede realizar movimientos apropiados ante una instrucción dada. Esta alteración se conoce como *apraxia ideomotriz*, o sea, la imposibilidad de realizar movimientos adaptados a un fin, en este caso, a la instrucción recibida.

De lo anterior podemos concluir que el APM interviene en la *programación de movimientos guiados por la información sensorial*, en los *iniciados por estímulos sensoriales* y en algunos casos en *ciertos movimientos autoiniciados (en el espacio extrapersonal)*. Además, participa en la *modificación de programas motores ya establecidos, sobre la base de la información sensorial*, como ocurre durante la exploración de objetos para su reconocimiento (*estereognosia*).

AREA MOTORA DE LA CISURA DEL CINGULO (AMC)

Se localiza en la cara interna del hemisferio cerebral, en el labio inferior y en el fondo de la cisura del cíngulo (fig. 69-1, *zonas 5* y *6*). Es un área recientemente descrita, en la que se determinó una zona anterior que ocupa el área 24c y otra posterior en el área 23c. En ambas se encontró una representación del aparato somatomotor, con los músculos de la cara en la parte rostral seguidos por la representación del miembro superior y luego del inferior. Recibe aferencias límbicas y de la corteza prefrontal y proyecta a la corteza motora primaria (MI), al AMS, al APM, a la médula espinal por el haz corticoespinal y a los núcleos del tallo cerebral.

La estimulación de estas áreas provoca, entre otros, movimientos complejos orofaciales (expresiones), de la cabeza y de masticación.

Sus neuronas tienen un comportamiento similar a las del área motora suplementaria (AMS). Se activan alrededor de 500 mseg antes de un movimiento autoiniciado y casi nada con los guiados externamente. Esto se observa de preferencia en las neuronas del área motora del cíngulo posterior (área 23c).

Estas áreas están relacionadas con los aspectos motores del comportamiento emocional y motivacional, es decir, son el nexo entre la actividad comportamental y la motora.

AREAS MOTORAS OCULARES

La corteza motora primaria (MI) está especializada para el control de los movimientos del cuerpo, pero no de los ojos. Eso explica por qué el hombre es incapaz de realizar movimientos voluntarios oculares sin guía visual externa (párpados cerrados). Los ojos son controlados por dos áreas corticales ubicadas fuera de las cortezas motoras estudiadas. El llamado *campo ocular frontal* se encuentra en el labio anterior de la cisura arcuata en el mono (figs. 69-1, *8* y 69-20) y en la región ventrocaudal del área 8 en el hombre. El *campo ocular suplementario* se localiza, en los primates, en la parte rostrodorsal del área 6 a nivel de la convexidad adyacente a la línea media (figs. 69-1, 9 y 69-20). Ambos campos reciben información desde las áreas corticales visuales, salvo el campo ocular frontal que no recibe proyecciones de la corteza estriada, pero sí de las áreas extraestriadas. Ambos proyectan a los centros subcorticales oculomotores.

La estimulación eléctrica produce movimientos conjugados de los ojos hacia el lado opuesto, en algunos casos acompañados de dilatación pupilar y apertura de los párpados. La lesión unilateral del campo ocular frontal en el hombre y en los animales origina desviación transitoria de los ojos hacia el mismo lado e imposibilidad para moverlos hacia el lado opuesto.

Se ha postulado que el *campo ocular frontal* estaría especializado en la selección de los movimientos oculares determinados por estímulos visuales. Así, en el ser humano se activa cuando el individuo realiza movimientos sacádicos durante la lectura o cuando un objeto llama su atención. El *campo ocular suplementario*, por otra parte, intervendría en la selección de los movimientos oculares no determinados por blancos visuales. Es decir, el individuo decide dónde mirar autogenerando sus movimientos oculares.

VIAS MOTORAS DESCENDENTES

Fueron agrupadas por H. Kuypers y colaboradores de acuerdo con el cordón de la médula espinal por donde descienden. Así, se describió un *sistema lateral o dorsolateral*, que desciende por la parte dorsal del cordón lateral y termina directamente sobre las motoneuronas del agrupamiento lateral o indirectamente a través de las interneuronas laterales, que controlan la musculatura distal. El *sistema medial* o *ventromedial* desciende por el cordón ventral para terminar sobre las motoneuronas y/o interneuronas mediales, que controlan la musculatura axial y proximal.

El *sistema lateral* está integrado por el *haz corticoespinal lateral*, algunos componentes del *haz corticobulbar* y el *haz rubroespinal*. El *sistema medial* está constituido por el *haz corticoespinal ventral* o *directo*, algunos componentes del *corticobulbar*, las vías *vestibuloespinales*, las *reticuloespinales*, el *haz tectoespinal* y fibras que descienden desde el *núcleo intersticial de Cajal* y desde el *núcleo del tracto solitario*.

Vías descendentes corticales

Haz corticoespinal. Filogenéticamente aparece sólo en los mamíferos. En las especies más primitivas desciende por el cordón posterior de la médula espinal para finalizar en inter-

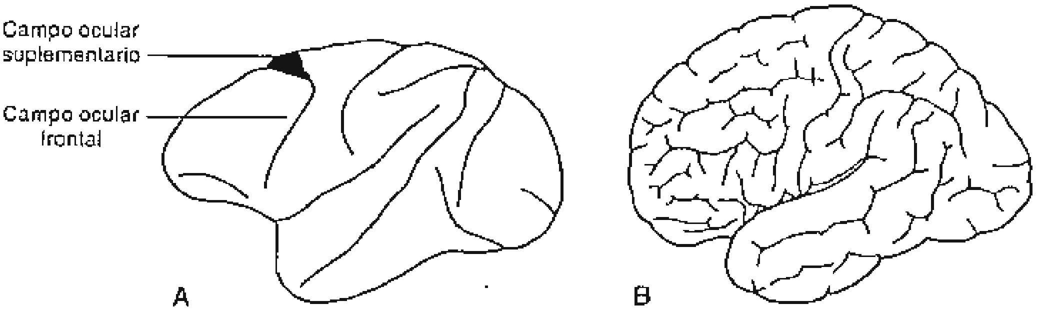


Fig. 69-20. Esquema de las áreas motoras oculares en los primates (*A*) y en el hombre (*B*).

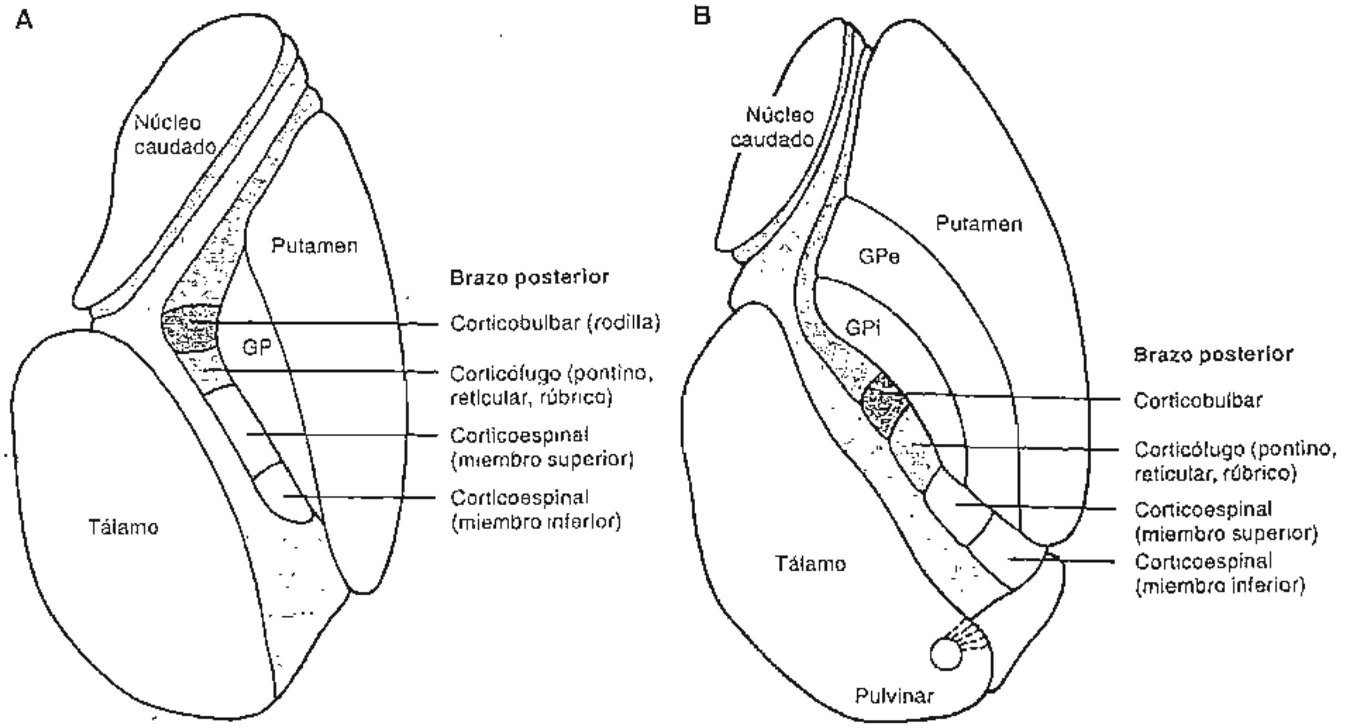

A
Núcleo caudado
Putamen
GP
Tálamo
Brazo posterior
Corticobulbar (rodilla)
Corticófugo (pontino, reticular, rúbrico)
Corticoespinal (miembro superior)
Corticoespinal (miembro inferior)
B
Núcleo caudado
Putamen
GPe
GPi
Tálamo
Pulvinar
Brazo posterior
Corticobulbar
Corticófugo (pontino, reticular, rúbrico)
Corticoespinal (miembro superior)
Corticoespinal (miembro inferior)

Fig. 69-21. Distribución de las fibras del haz corticoespinal en el hombre, a niveles rostrales (*A*) y caudales (*B*) de la cápsula interna. (Redibujada de Young, P. A. y Young, P. H., 1997.)

neuronas de la base del asta posterior (roedores) y desde allí proyectarse a las motoneuronas del asta anterior. A medida que se asciende en la escala filogenética, esta terminación se aleja del asta posterior para terminar en la región intermedia (felinos) y en forma sustancial en las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal (monos). En el hombre y en los primates superiores (gorila y chimpancé) la mayoría de las fibras corticales finalizan directamente sobre las motoneuronas del asta anterior, donde inervan el agrupamiento lateral y medial.

El haz corticoespinal se origina en una amplia zona cortical que incluye el área motora primaria (MI), el APM, el AMS, el AMC y SI. Sus neuronas de origen son las células piramidales de la lámina V de la corteza cerebral, incluidas las gigantes de Betz. La mayor contribución la hace el área motora primaria, con un 50% de sus fibras; le siguen el AMS y el APM, que aportan alrededor del 20 al 25% de las fibras, y el resto son fibras del AMC y de SI. El haz corticoespinal tiene más de un millón de fibras en el ser humano y alrededor de 800.000 en el chimpancé. Está constituido mayoritariamente por axones medianos y finos. Sólo el 2,6% son fibras gruesas en el hombre.

El haz corticoespinal desciende por el brazo posterior de la cápsula interna, donde se observa una distribución topográfica de sus fibras (fig. 69-21). Estas se ubican luego en los dos tercios mediales del pedúnculo cerebral, y en el bulbo forman las pirámides bulbares. El 80% de las fibras se cruzan en la parte más caudal del bulbo y descienden por la parte dorsal del cordón lateral de la médula espinal, donde constituyen el *haz corticoespinal lateral* (fig. 69-22, *A*). Este haz contiene una pequeña cantidad de fibras ipsilaterales. El resto de las fibras no cruzadas descienden por el cordón ventral de la médula como *haz corticoespinal ventral* o *medial* (fig. 69-22, *B*).

Los axones de las neuronas piramidales de la parte caudal del área 4 (MI) descienden por el haz corticoespinal lateral y los de las neuronas rostrales por el corticoespinal ventral. El haz corticoespinal, en su descenso, emite colaterales para inervar núcleos del tallo cerebral.

La terminación en la médula espinal depende de la especie; en los primates, las fibras del *haz corticoespinal lateral* lo hacen mayoritariamente sobre las motoneuronas del agrupamiento lateral, que inervan los músculos distales, y algunas sobre las interneuronas laterales que a su vez inervan a esas motoneuronas. En el hombre la proporción de fibras corticoespinales que finalizan directamente sobre esas motoneuronas laterales es aún mayor. También se han descrito terminaciones de este haz sobre las motoneuronas proximales en los primates y en el hombre. En este último se demostró que la estimulación magnética del área 4 activa unidades motoras de la cintura escapular contralateral.

Junto a las fibras que van a constituir el haz corticoespinal lateral descienden las originadas en SI. Las del *área 3b* van a terminar en las interneuronas de los núcleos del cordón posterior *gracilis* y *cuneatus* y en las láminas III y IV del asta posterior de la médula, que reciben aferencias de los mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral. Esta proyección cortical controla las aferencias periféricas mediante mecanismos inhibitorios. Las proyecciones del *área 3a* terminan en las láminas profundas del asta posterior de la médula espinal, que reciben aferencias primarias propioceptivas. Sin embargo, en los primates y en el hombre, la proporción de fibras de SI que terminan en las neuronas del asta posterior es mucho menor que en otras especies.

El *haz corticoespinal ventral* o *medial*, que desciende por el cordón ventral, va a terminar, en los primates, en las interneuronas mediales que inervan a las motoneuronas de los músculos axiales (bilateralmente) y proximales. Empero, en el hombre, la mayoría de las fibras del haz inervan directamente a las motoneuronas del agrupamiento medial.

Haz corticobulbar. Estas fibras se originan principalmente en la parte caudal del área 4 y descienden por la rodilla de la cápsula interna (fig. 69-21) para terminar sobre las motoneuronas que inervan a los músculos faciales

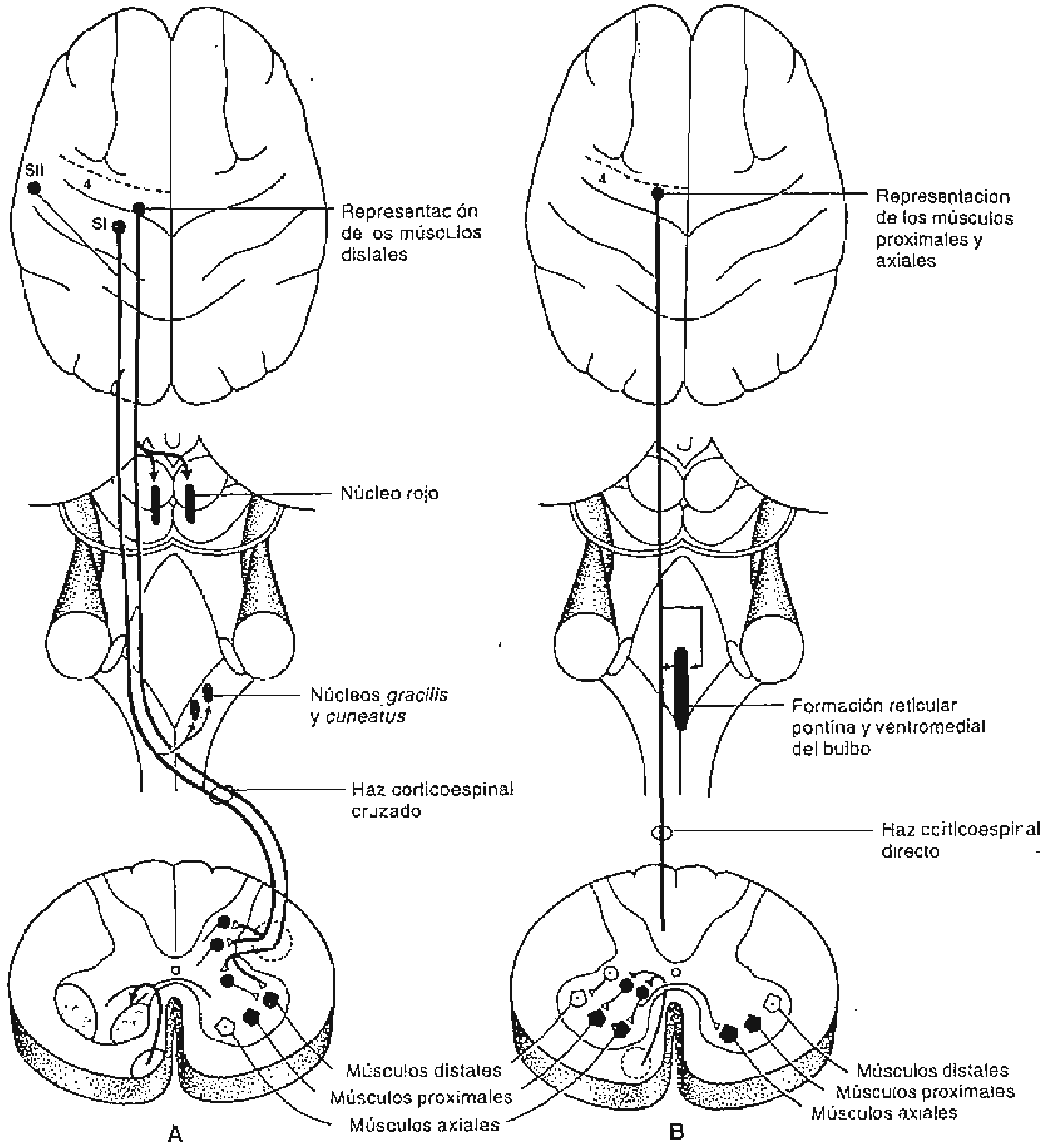

SII
4
SI
Representación de los músculos distales
Núcleo rojo
Núcleos *gracilis* y *cuneatus*
Haz corticoespinal cruzado
Músculos distales
Músculos proximales
Músculos axiales
A
4
Representacion de los músculos proximales y axiales
Formación reticular pontina y ventromedial del bulbo
Haz corticoespinal directo
Músculos distales
Músculos proximales
Músculos axiales
B

Fig. 69-22. Origen y terminación de las fibras del sistema piramidal originadas en la corteza motora primaria (MI). *A.* Las fibras cruzadas se originan en la zona caudal de MI y son acompañadas por las originadas en SI. Las primeras inervan principalmente a las motoneuronas de los músculos distales directamente o a través de interneuronas laterales. Las segundas inervan el asta posterior y los núcleos sensoriales. *B.* Las fibras originadas en la parte rostral de MI inervan indirectamente, a través de interneuronas mediales, a las motoneuronas de los músculos axiales y proximales, aunque algunas motoneuronas proximales son inervadas directamente (véase el texto).

inferiores contralaterales y bilateralmente sobre las motoneuronas de los músculos faciales superiores, del hipogloso, del trigémino y del núcleo ambiguo (fig. 69-23).

Haz corticorreticular. Se inicia en una amplia zona de las áreas 4 y 6 y sus fibras descienden junto al haz corticobulbar para terminar en la formación reticular ipsilateral de la protuberancia y bilateralmente en la formación reticular del bulbo, donde se originan las vías reticuloespinales que inervan a las motoneuronas de los músculos axiales y proximales. Las fibras corticorreticulares, originadas en

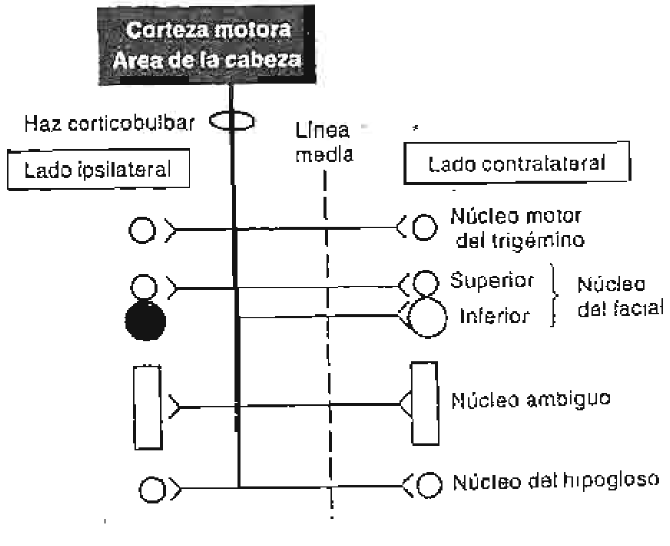

Corteza motora
Área de la cabeza
Haz corticobulbar
Línea media
Lado ipsilateral
Lado contralateral
Núcleo motor del trigémino
Superior
Inferior
Núcleo del facial
Núcleo ambiguo
Núcleo del hipogloso

Fig. 69-23. Esquema de las terminación del haz corticobulbar en el tallo cerebral. Las motoneuronas de los músculos faciales inferiores sólo reciben inervación contralateral. Este hecho reviste gran importancia clínica. Los otras motoneuronas de los pares craneales reciben inervación bilateral.

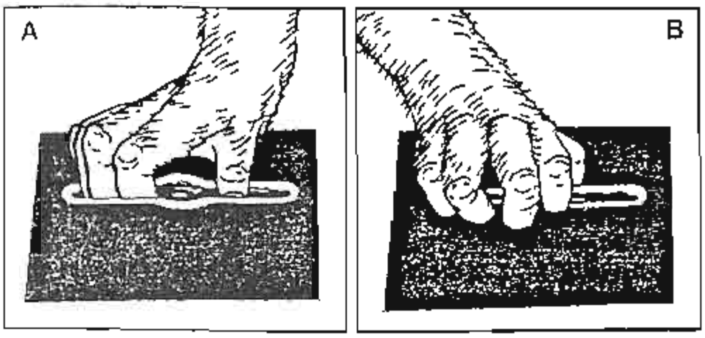


Fig. 69-24. Lesión unilateral del haz piramidal en primates. *A.* El animal normal extrae objetos pequeños colocados en una ranura tomándolos entre el índice y el pulgar. *B.* El animal lesionado trata de hacerlo flexionando todos los dedos, como si fuera un bloque. (Redibujada de Passingham, R. y col., 1983.)

el área 4, son proyecciones de las neuronas de la representación del tronco, del cuello y de las cinturas escapular y pelviana.

Lesión del haz corticoespinal. La lesión experimental unilateral del haz corticoespinal en primates a nivel de las pirámides bulbares produce *hipotonía* en el lado opuesto debido a la disminución de la sensibilidad del reflejo de estiramiento, posiblemente a consecuencia de la disminución de la actividad fusimotora y de las motoneuronas α. Hay *lentitud en la iniciación del movimiento* por el retardo en la activación y reclutamiento de las unidades motoras necesarias para iniciarlo. Esto trae como consecuencia, también, la llamada *debilidad muscular,* o sea, la falta de fuerza para realizar los movimientos. Pero lo más destacado es la *imposibilidad de realizar movimientos independientes con los dedos* de la mano: para tomar un objeto pequeño entre sus dedos, el animal los flexiona simultáneamente (fig. 69-24). Esta falta de fraccionamiento distal también se observa, en cierta medida, en las articulaciones proximales. Así, la flexión de la muñeca se asocia con cierta flexión del codo o movimiento del hombro. Lo anterior se acompaña del llamado *signo de Babinski*, que consiste en la dorsiflexión del dedo gordo del pie y la apertura en abanico de los restantes dedos cuando se estimula el borde lateral de la planta del pie (fig. 69-12). Normalmente se observa un reflejo de prensión, o sea, flexión plantar de todos los dedos.

Tales alteraciones también se comprueban en pacientes con lesiones de las fibras corticoespinales. En éstos, los movimientos más severamente alterados son los distales, en especial aquellos que requieren la activación independiente de los dedos, como escribir, prenderse un botón o asir objetos pequeños.

Vías descendentes subcorticales

Haz rubroespinal. Entre las vías descendentes subcorticales se encuentra la que se origina en el *núcleo rojo.* Este núcleo se caracteriza por recibir aferencias ipsilaterales directas desde las cortezas motoras 4 y 6 e indirectas por colaterales del haz corticoespinal. Estas aferencias corticales terminan principalmente en la parte rostral del núcleo (parvocelular) y en menor medida en la región caudal (magnocelular). Las proyecciones determinan una somatotopía, de manera tal que la parte dorsal del núcleo rojo recibe aferencias de la representación cortical del miembro superior y la ventral del miembro inferior. Entre ambas están las fibras del tronco. A la región parvocelular también arriban aferencias del núcleo dentado del cerebelo, y a la magnocelular, aferencias del núcleo interpósito. La parte rostral da origen al *haz rubrobulbar,* que proyecta al cerebelo contralateral a través de la oliva inferior. A su vez, la región caudal o magnocelular da origen al *haz rubroespinal,* que, al igual que el antes mencionado, cruza inmediatamente la línea media para descender por la parte dorsal del cordón lateral y terminar directa o indirectamente sobre las motoneuronas que inervan a los músculos distales del miembro superior. En el hombre y en los primates, esta terminación es predominantemente directa sobre las motoneuronas e indirecta en las otras especies.

La acción del haz rubroespinal, muy poco desarrollado en el ser humano, es complementaria de la del haz corticoespinal para los movimientos voluntarios y facilita el tono de los músculos flexores. Debido a su pobre desarrollo en el hombre, contribuye en su función indirectamente el *haz rubrobulbar* a través de la conexión de éste con la formación reticular ventromedial del bulbo (vías reticuloespinales laterales).

Vías reticuloespinales. Se originan en la formación reticular de la protuberancia y del bulbo, que recibe aferencias ipsilaterales y bilaterales corticales directas e indirectas por colaterales del sistema corticoespinal. El *haz reticuloespinal medial* se origina en la parte medial de la protuberancia, en los núcleos pontinos caudal y oral. Sus fibras descienden por el cordón ventral de la médula espinal para terminar en las *interneuronas mediales* que se conectan con las *motoneuronas de los músculos proximales y axiales,* aunque hay algunas terminaciones directas sobre las de los músculos axiales. Los *haces reticuloespinales laterales* se originan en la formación reticular ventromedial del bulbo, en los núcleos reticulares gigantocelular y ventral, que reciben aferencias corticales bilaterales. Descienden bilateralmente por la parte ventral del cordón lateral para terminar, al igual que el haz reticuloespinal ventral, en las interneuronas mediales y en algunos casos directamente sobre las axiales.

El sistema motor reticuloespinal actúa sobre las motoneuronas α y γ, con predominio en las últimas. Las cortezas motoras activan las vías bulbares, mientras que las aferencias protuberanciales son inhibidas por fibras que se originan en el área motora suplementaria (AMS). En el hombre y en los primates esta acción sería tónica. Esto explica la hipertonía de la espasticidad cuando se lesionan estas fibras. Estos haces intervienen en el *mantenimiento de la postura y del equilibrio*, en los *movimientos que orientan el cuerpo ante un estímulo externo* y en los *movimientos voluntarios estereotipados*, tales como extender el brazo hacia un objeto. Estos últimos son mediados por las vías corticorreticulares.

Vías vestibuloespinales. Son dos haces que se originan en los núcleos vestibulares medial, lateral o de Deiters y descendente, aunque la contribución de cada núcleo es diferente. Así, el *haz vestibuloespinal medial* está constituido principalmente por los axones de las neuronas del núcleo vestibular medial, y el *vestibuloespinal lateral*, por axones de las neuronas del núcleo de Deiters. El primero desciende bilateralmente por el cordón ventral de la médula espinal para terminar en las *interneuronas mediales* de los niveles cervical y torácico medio. El segundo desciende por el cordón lateral homolateral y termina en el mismo agrupamiento celular a lo largo de toda la médula. Ambos haces actúan sobre las motoneuronas α y γ, pero su acción más importante se ejerce sobre las primeras. La función de estos haces es la de *participar en el mantenimiento del equilibrio y de la postura.*

Vías tectoespinal e intersticioespinal. La *vía tectoespinal* se origina en las capas profundas del colículo superior (tubérculo cuadrigémino superior) y cruza la línea media para descender en la médula espinal por el cordón ventral y terminar sobre las interneuronas del grupo medial de la médula cervical. Interviene en la *coordinación de los movimientos de los ojos y de la cabeza.*

La *vía intersticioespinal,* que al igual que la anterior pertenece al sistema motor medial, se origina en el núcleo intersticial de Cajal, ubicado en las partes rostrales del mesencéfalo. Interviene en los *movimientos oculares y en su coordinación con los de la cabeza.*

Funciones del sistema lateral

Como se mencionó anteriormente, está constituido por el haz corticoespinal lateral o cruzado, el haz rubroespinal y algunas fibras del haz corticobulbar que inervan a las motoneuronas contralaterales de los músculos faciales inferiores y del hipogloso. La lesión de este sistema imposibilita la ejecución de movimientos independientes de las partes distales de los miembros, en especial de los dedos de la mano, lo que se acompaña de falta de fuerza muscular, lentitud para iniciar y ejecutar movimientos, cierta hipotonía y aparición de reflejos patológicos como el de Babinski.

Su función es la de *permitir la realización de movimientos hábiles y delicados con los músculos distales.*

Funciones del sistema medial

La lesión de este sistema provoca pérdida transitoria de la postura y de los reflejos de enderezamiento. A largo plazo, da lugar a postura en flexión, trastornos de la marcha, tendencia a caer y dificultad para recuperar la postura una vez perdida.

El sistema medial es el sistema básico por medio del cual la corteza cerebral controla los movimientos. Es el encargado de *mantener la postura y el equilibrio, integrar los movimientos del tronco con los de los miembros y controlar su dirección y progresión.*

Sistema motor monoaminérgico

Además de los sistemas motores lateral y medial, hay otro denominado monoaminérgico porque utiliza monoaminas como neurotransmisores. Es un sistema específicamente menos organizado que los anteriores. Se origina en el tallo cerebral y está constituido por varias vías. Una de ellas nace en la región dorsolateral de la protuberancia, en el *locus coeruleus* y *subcoeruleus,* que proyectan en forma difusa a la médula espinal por la periferia del cordón ventral y lateral (fig. 69-25). Sus fibras dorsales terminan en el asta posterior de la médula y las ventrales lo hacen en su mayoría sobre interneuronas de la zona intermedia, que luego se conectan con las neuronas motoras. Utilizan como neurotransmisor *noradrenalina.*

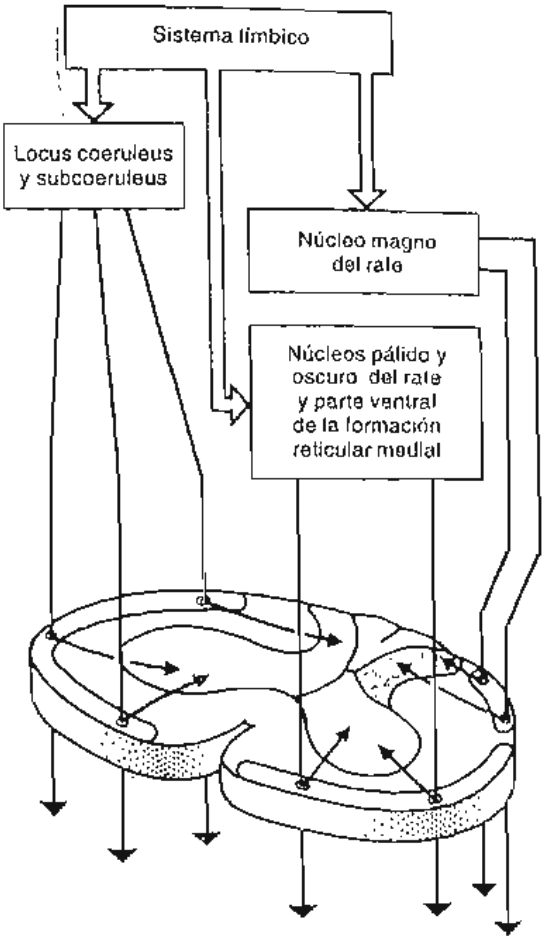

Sistema límbico
Locus coeruleus y subcoeruleus
Núcleo magno del rafe
Núcleos pálido y oscuro del rafe y parte ventral de la formación reticular medial

Fig. 69-25. Representación esquemática del sistema monoaminérgico. (Adaptada de Holstege, J. C. y col., 1987.)

Otra vía se halla formada por las proyecciones de los núcleos del rafe bulbares. Las fibras del *núcleo magno del rafe* descienden por la parte periférica y dorsal del cordón lateral (fig. 69-25) para terminar en el asta posterior. Las proyecciones de los *núcleos pálido y oscuro del rafe* bajan por la parte anterior y periférica del cordón lateral y ventral, para terminar sobre las interneuronas de la región intermedia y algunas directamente sobre las motoneuronas. El neurotransmisor de estas fibras es la *serotonina,* y utilizan como cotransmisores *encefalina, VIP* y *sustancia P.* Estas estructuras reciben aferencias del sistema límbico a través de la sustancia gris periacueductal, del hipotálamo y de la amígdala.

La función de este sistema aminérgico es la de *inhibir la entrada de las aferencias periféricas nociceptivas y aumentar la excitabilidad de las motoneuronas espinales a fin de prepararlas para la acción.* Esto es útil, si tenemos en cuenta que las vías aminérgicas motoras se hallan bajo el control del sistema límbico, íntimamente relacionado con los estados emocionales. Así, varias formas de estrés, como la agresión, la ira, la excitación sexual, etc., producen analgesia al tiempo que aumentan difusamente la excitabilidad de los motoneuronas, de modo tal que puedan ser activadas rápidamente por los clásicos sistemas motores y facilitar, por ejemplo, la huida o la defensa en el caso de una agresión.

BIBLIOGRAFIA

Armand, J.: La voie pyramidale. Rev. Neurol. (Paris) 140:309-329, 1984.

Armstrong, D. M. and Drew, T.: Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurons during locomotion in the cat. J. Physiol. 346:471-495, 1984.

Asanuma, H.: Functional role of sensory inputs to the motor cortex. Prog. Neurobiol. 16:241-262, 1981.

Ashe, J.: Force and the motor cortex. Behav. Brain Res. 87:255-269,

70

Fisiología de los ganglios básales

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

1

Los ganglios basales son estructuras telencefálicas que eran identificadas, en la literatura médica antigua, como los componentes más importantes, si no los únicos, de un control paralelo —e independiente del sistema piramidal— de los movimientos. Clásicamente se han considerado integrantes de los ganglios basales cinco masas nucleares subcorticales, de las cuales la más antigua desde el punto de vista filogenético es el *globo pálido* (GP) o *paleoestriado*. Otro componente es el *cuerpo estriado* o *neoestriado*, filogenéticamente posterior al precedente, que en los roedores constituye una masa nuclear única, pero que en los carnívoros y primates está formado por dos estructuras separadas, el *núcleo caudado* y el *putamen*, los cuales se fusionan por sus extremos rostral y caudal. El *núcleo subtalámico de Luys*, que recibe esta denominación por estar debajo del tálamo, se ubica entre la zona incierta por arriba y el pedúnculo cerebral por abajo. Por último, un núcleo situado en el mesencéfalo, dorsal respecto del pedúnculo cerebral y que en algunas especies acumula neuromelanina que le confiere un aspecto oscuro, es la *sustancia negra* o *locus niger*.

Neoestriado o estriado. En algunas especies, incluidos el hombre y los primates, el estriado está dividido por la cápsula interna en una parte ventrolateral, el putamen, y otra dorsomedial, el caudado. Las partes más ventrales de esos núcleos, el núcleo *accumbens* y el tubérculo olfatorio, constituyen el llamado *estriado ventral* para diferenciarlo de la parte dorsal.

En el neoestriado se pueden distinguir dos tipos de neuronas (fig. 70-1): las *espinosas*, que poseen espinas en sus dendritas y que constituyen el 95-96% del total de las neuronas del núcleo, y las *no espinosas*, que, como su nombre lo indica, tienen dendritas sin espinas. Las células *espinosas* son neuronas de tamaño mediano (fig. 70-1, *A*) y constituyen el centro integrador del estriado, ya que sobre ellas convergen aferencias intrínsecas y extrínsecas. Envían sus axones a otros ganglios de la base, es decir, son las neuronas de proyección del núcleo. Por sus neurotransmisores se las puede dividir en dos grupos: uno que utiliza GABA y como cotransmisor encefalina, y otro que usa GABA y como cotransmisor sustancia P o dinorfina. El primero proyecta al globo pálido externo (vía estriopalidal) y el segundo a la sustancia negra y al globo pálido interno (vía estrionígrica/pálido interno).

Las células *no espinosas* son *interneuronas*, y se distinguen tres clases de acuerdo con su morfología, características bioquímicas y neurotransmisores. Las *neuronas grandes* (fig. 70-1, *B*) emplean acetilcolina como transmisor químico y se hallan activas espontáneamente (2-7 Hz). Poseen un árbol dendrítico muy extenso, mayor que el de las neuronas espinosas, que les permite recoger e integrar información de regiones relativamente grandes del estriado, y por eso se las considera las *interneuronas asociativas* más importantes del núcleo. Las *neuronas medianas de cuerpo ovoide* (fig. 70-1, *C*) son las más numerosas y utilizan GABA como neurotransmisor. La mayoría tiene en su citoplasma una proteína aceptora de calcio, la parvalbúmina, aunque una pequeña minoría posee una proteína acep-

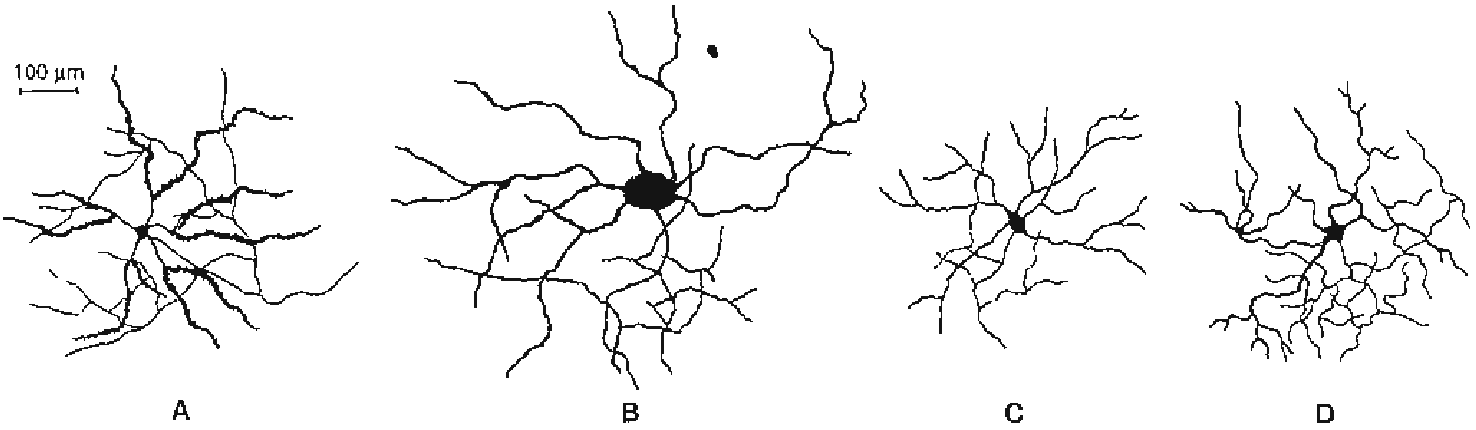


Fig. 70-1. Ilustración semiesquemática de los diferentes tipos celulares del estriado. *A*. Neurona espinosa tipo I, la cual constituye alrededor del 95% del total de neuronas del núcleo. Las neuronas espinosas son las células de proyección del núcleo. *B, C, D*. Interneuronas. Estas se caracterizan por no tener espinas en sus dendritas, y de acuerdo con su tamaño y características se describen tres tipos. (Redibujada de Groves, P. M., 1983.)

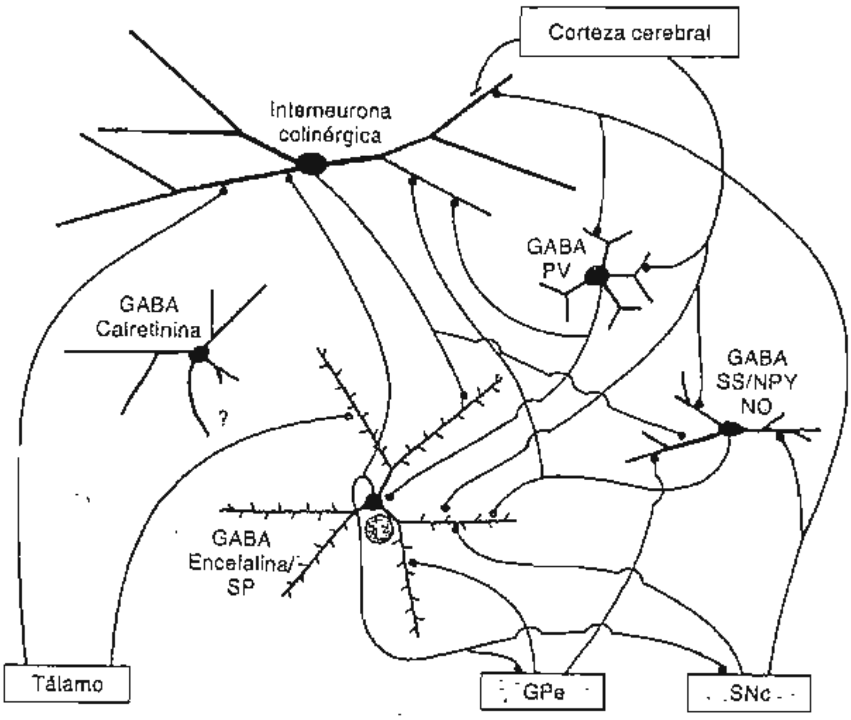


Fig. 70-2. Esquema que ilustra las posibles relaciones sinápticas de las diferentes neuronas del estriado y su relación con algunas aferencias. *1*, neurona espinosa mediana; *PV*, parvalbúmina; *SS*, somatostatina; *NPY*, neuropéptido Y; *SP*, sustancia P, *NO*, óxido nítrico. (Adaptada de Kawaguchi, Y. y col., 1995.)

tora de calcio diferente (calretinina) y un núcleo escotado. Toda estas neuronas de cuerpo ovoide usan como cotransmisores sustancia P, neurotensina o TRH (factor liberador de tirotrofina). Estas interneuronas son las principales *responsables de los mecanismos inhibitorios* del estriado. Las *neuronas medianas de soma redondo* (fig. 70-1, *D*) son también gabaérgicas y utilizan como cotransmisores somatostatina y neuropéptido Y; su citoplasma posee la enzima óxido nítrico-sintasa, que interviene en la síntesis de óxido nítrico (NO). El NO tiene acciones vasodilatadoras, y el bloqueo de su producción en el estriado reduce la liberación de todos los neurotransmisores del núcleo (GABA, glutamato, acetilcolina y dopamina). A la luz de estos hechos, se ha postulado que estas interneuronas serían importantes para el funcionamiento general del estriado, ya que pueden modificar el flujo sanguíneo local y modular la liberación de los neurotransmisores, así como intervenir en los mecanismos sinápticos de potenciación de largo plazo. La figura 70-2 muestra las relaciones de las interneuronas entre sí y con las principales aferencias del estriado.

A pesar de la aparente homogeneidad del estriado, se ha podido establecer, desde el punto de vista citoquímico, la existencia de zonas ricas en acetilcolinesterasa que rodean a zonas pobres en dicha enzima. Las primeras reciben el nombre de *matriz* y las segundas se denominan *estriosomas* o *parches*; estas últimas constituyen el 10 al 20% del volumen total del estriado (fig. 70-3). También se han establecido otras diferencias neuroquímicas entre ambos compartimientos. Sin embargo, poseen similar composición celular. El hecho de que la matriz sea rica en acetilcolinesterasa se debe a que los axones de las interneuronas colinérgicas tienen propensión a arborizarse en ella. El papel funcional de esta compartimentalización no se ha aclarado. Se determinó que los estriosomas reciben mayoritariamente aferencias de estructuras neurales asociadas al sistema límbico, mientras que la matriz recibe aferencias de la neocorteza (cortezas asociativas y sensoriomotoras). Por otra parte, las aferencias neocorticales se agrupan de manera tal que inervan a un conjunto dado de neuronas de proyección de la matriz. A estos agrupamientos de neuronas con aferencias corticales similares se los ha llamado *matrisomas*; representarían módulos funcionales elementales, similares a las columnas de la corteza cerebral.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

GP	Globo pálido
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
L-dopa	Levodihidroxifenilalanina
SNc	Sustancia negra, parte compacta
SNr	Sustancia negra, parte reticulada

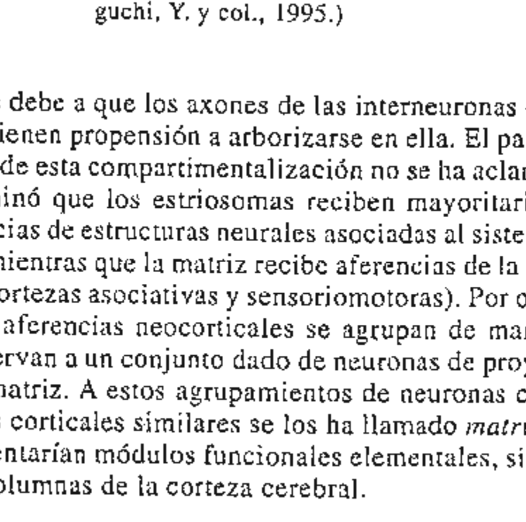


Fig. 70-3. Esquema de las características histoquímicas del estriado en el hombre. Las zonas claras corresponden a los estriosomas (*asteriscos*) que están rodeados por la matriz, rica en acetilcolinesterasa. (Adaptada de Graybiel, A. M., 1990.)

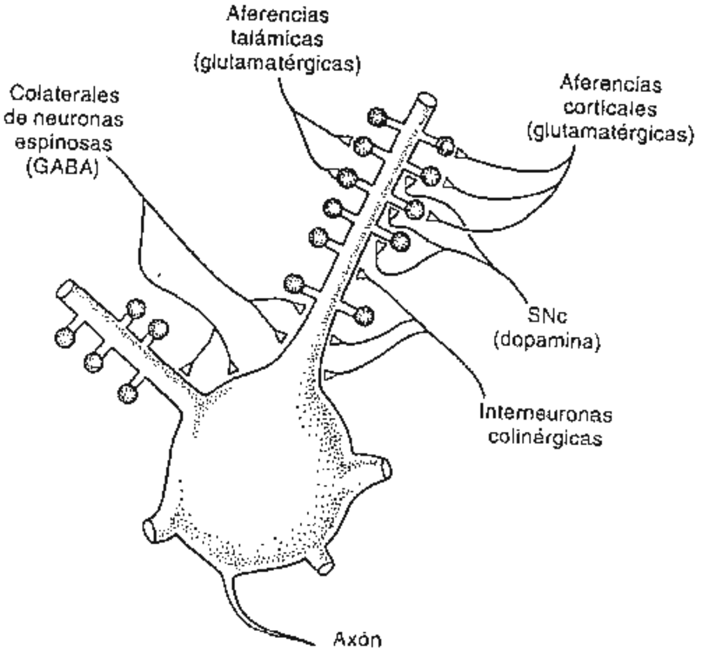


Fig. 70-4. Distribución topográfica de las aferencias intrínsecas y extrínsecas sobre las neuronas de proyección del estriado (espinosas medianas). Las aferencias de las interneuronas y colaterales de las espinosas medianas (intrínsecas) hacen sinapsis en el soma y en la parte proximal de las dendritas, lo que les otorga una potente influencia sobre las neuronas de proyección. En cambio, las aferencias extrínsecas terminan en las partes distales de las dendritas, algunas en la base (vía nigroestriada) y otras en la punta de las espinas (vías corticoestriada y talamoestriada). (Adaptada de Smith, D. y Bolam, J. P., 1990.)

Relaciones sinápticas. Hay una distribución jerárquica de las aferencias (fig. 70-4). Así, las que provienen de las interneuronas del núcleo o intrínsecas, que fundamentalmente son de carácter inhibitorio (sinapsis simétricas), hacen sinapsis sobre el soma o las dendritas proximales de las neuronas de proyección. Esto supone una potente acción modulatoria de las interneuronas sobre las señales que llegan a esas neuronas espinosas. Por el contrario, las aferencias extrínsecas, preponderantemente de carácter excitatorio (sinapsis asimétricas), terminan sobre las dendritas distales. Entre estas aferencias extrínsecas, una particularidad es la vía nigroestriada dopaminérgica, cuyas fibras terminan sobre la base de las espinas de las neuronas de proyección que reciben aferencias corticales o talámicas (fig. 70-4), lo cual le permite un control sobre ellas. En conjunto, estas relaciones sinápticas proveen una base anatómica que posibilita diferentes niveles de interacción e integración de la información aferente del estriado.

La interacción entre las interneuronas colinérgicas y las aferencias dopaminérgicas nigroestriadas parece ser un hecho central de la fisiología de los ganglios basales, ya que el balance entre la acetilcolina y la dopamina sería necesario para el funcionamiento normal del estriado. Su alteración lleva a diferentes patologías. Esta interacción no es del todo conocida, pero se han confirmado algunos datos. La vía nigroestriada inhibe la liberación de acetilcolina por acción directa sobre las interneuronas a través de los receptores D_2 postsinápticos. La dopamina también ejercería un pequeño efecto facilitatorio indirecto sobre la liberación de acetilcolina posiblemente a través de los receptores D_1. Por otra parte, la liberación de acetilcolina es facilitada por las aferencias corticales que hacen sinapsis directa sobre esas interneuronas y posiblemente también por las talámicas. La acetilcolina estimula las neuronas de la vía estriopalidal e inhibiría presinápticamente la liberación de dopamina por la vía nigroestriada.

Aferencias del estriado. El estriado es la principal estructura receptiva de los ganglios basales. Las aferencias extrínsecas provienen en su mayoría de la corteza cerebral, el tálamo y la sustancia negra (zona compacta). Las *aferencias corticales* son bilaterales, con predominio unilateral, y *determinan tres territorios* diferentes en el estriado (fig. 70-5), los cuales, a través de sus proyecciones, los transcriben al resto de los ganglios basales. Estos territorios son el sensitivomotor, el asociativo y el límbico.

El *territorio sensitivomotor* se origina en las cortezas motoras prefrontales y en las áreas sensoriales parietales para terminar principalmente en la matriz del putamen y en una pequeña región dorsolateral del caudado (fig. 70-5, *C*). En el putamen hay una *distribución somatotópica* de esas aferencias corticales en sentido lateromedial, con el miembro inferior dorsolateral y la cabeza ventromedial, y entre ambos el miembro superior. Este territorio está relacionado con las *funciones motoras* de los ganglios basales.

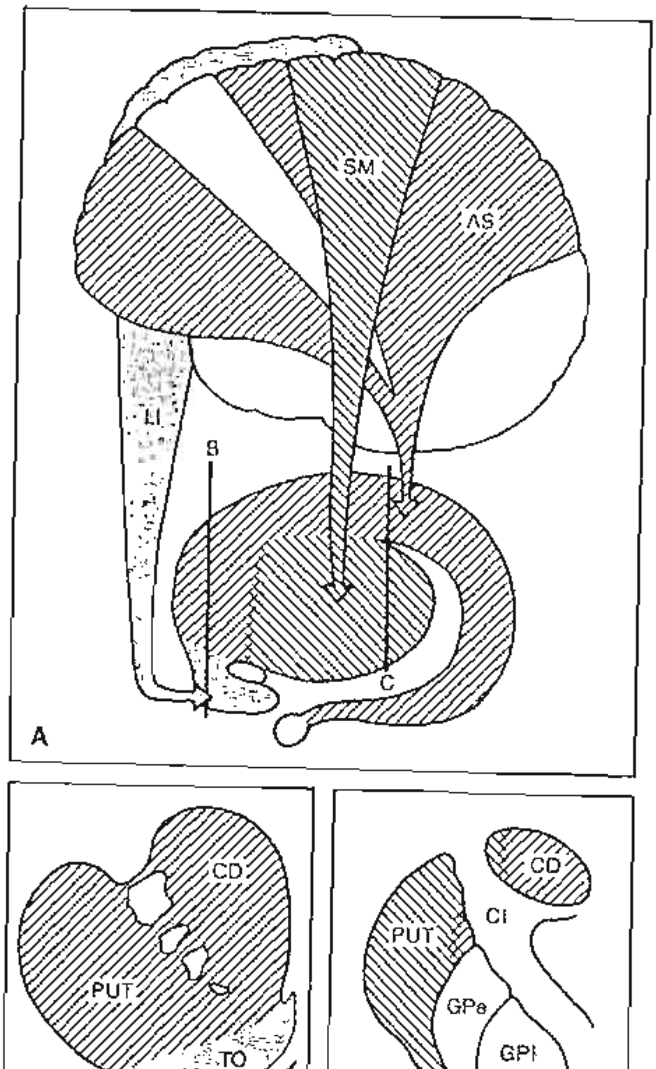


Fig. 70-5. Diagrama de las proyecciones corticoestriadas que determinan los territorios sensitivomotor (*SM*), asociativo (*AS*) y límbico (*LI*). *A*. Vista lateral. *B*. Corte frontal a nivel de la cabeza del caudado. *C*. Corte frontal a nivel del cuerpo del núcleo. *PUT*, putamen, *CD*, caudado, *CI*, cápsula interna, *TO*, tubérculo olfatorio. (Redibujada de Parent, A. y Hazrati, L. N., 1995.)

por tener neuronas grandes y no poseer interneuronas. Las principales aferencias provienen del estriado, que determinan sus territorios, y del núcleo subtalámico de Luys. Las primeras son inhibitorias, como ya se describió, y las segundas, excitatorias (glutamato).

Eferencias del globo pálido. El *globo pálido externo* proyecta al GPi, a la sustancia negra reticulada, al núcleo reticular del tálamo y al núcleo subtalámico. Las tres primeras proyecciones terminan sobre las dendritas proximales y el soma de las neuronas de esas estructuras, lo cual le posibilita al GPe un control eficaz de esas neuronas de salida de los ganglios basales. La vía palidosubtalámica termina sobre las neuronas que a su vez proyectan al GPe.

El *globo pálido interno* es una de las dos salidas más importantes de los ganglios basales (la otra es la sustancia negra reticulada), es decir, aquellas que proyectan a núcleos que no son integrantes de los ganglios basales. El GPi inerva a los núcleos talámicos ventral anterior parvocelular (VApc), ventrolateral oral o anterior (VLo) y centromediano, al núcleo pedunculopontino (ubicado en la unión pontomesencefálica) y al núcleo de la habénula lateral. Las dos primeras eferencias son masivas en los primates y en el ser humano y pobres en las otras especies, en las que la proyección a la habénula es más importante. Estas eferencias del GPi, al igual que las del GPe, utilizan GABA como neurotransmisor y, por lo tanto, son inhibitorias.

Sustancia negra. En primates y en el hombre presenta neuronas pigmentadas a raíz de la presencia de neuromelanina en sus células dopaminérgicas. Al igual que en el globo pálido, pueden distinguirse dos zonas (fig. 70-8): una dorsal, que tiene proyecciones ventrales como dedos de guante y que está constituida por células medianas y grandes (estas últimas sólo en el hombre) ricas en dopamina, denominada *sustancia negra compacta* (SNc), y otra ventral, con neuronas grandes y medianas separadas por fibras que le dan un aspecto característico, por lo cual se la denomina *sustancia negra reticulada* (SNr). Esta es la otra estructura de salida de los ganglios basales.

Aferencias de la sustancia negra. Las principales son la vía estrionígrica inhibitoria, que termina principalmente en la SNr —donde determina los territorios antes mencionados— y en menor medida en la SNc; la aferencia procedente del núcleo subtalámico proyecta a la SNr y en escasa medida a la SNc por una vía excitatoria (glutamato), y la del núcleo pedunculopontino inerva, por fibras excitatorias, a la SNr.

Eferencias de la sustancia negra. La *SNc* proyecta al estriado por la vía nigroestriada casi totalmente ipsilateral, que libera dopamina y termina, como se mencionó anteriormente, en la matriz y en los estriosomas. Su acción consiste en *activar las neuronas de origen de la vía estrionígrica y de la estriopalidal que inerva al Gpi* a través de receptores postsinápticos D_1, y en *inhibir las neuronas de origen de la vía estriopalidal que inerva al GPe* actuando sobre los receptores dopaminérgicos D_2. La vía nigroestriada ejerce una acción tónica sobre las neuronas del estriado. También hay una proyección, aunque de menor volumen, al núcleo subtalámico por colaterales de la vía nigroestriada.

La *SNr* proyecta a estructuras neurales no pertenecientes a los ganglios basales, como los núcleos talámicos ventral anterior magnocelular (VAmc), ventrolateral medial (VLpm) y dorsomediano paralaminar (DMpl), el núcleo pedunculopontino y el núcleo geniculado lateral. La eferencia nigrotalámica es la más importante de las tres. La SNr utiliza como neurotransmisor GABA, lo que hace que sus fibras eferentes sean inhibitorias de las células blanco.

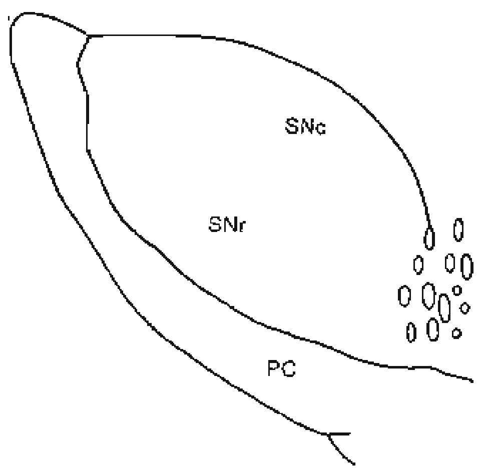


Fig. 70-8. Diagrama de la sustancia negra que muestra sus dos divisiones: la parte compacta (*SNc*) y la reticulada (*SNr*). (Modificada de Parent, A. y Hazrati, L. N., 1995.)

Núcleo subtalámico de Luys. De forma ligeramente biconvexa, su localización es dorsal al pedúnculo cerebral, ventral a la zona incierta y lateral al hipotálamo. Sus neuronas son grandes y no tiene interneuronas.

Aferencias del núcleo subtalámico. Recibe aferencias de la corteza cerebral, especialmente desde las áreas motoras, que determinan una distribución somatotópica y un territorio sensitivomotor. Estas aferencias, como todas las de la corteza cerebral, son excitatorias. La segunda aferencia en importancia proviene del GPe, que inerva a las neuronas que proyectan hacia él y es inhibitoria. Otra aferencia es la del tálamo, procedente de los núcleos centromediano y parafascicular. El primero proyecta al territorio motor del núcleo, aunque en los primates no es importante. La proyección del núcleo parafascicular termina en el territorio asociativo y límbico del subtalámico y en los primates es la aferencia más importante. Otras aferencias son la de la SNc, ya mencionada, y la del núcleo pedunculopontino.

Eferencias del núcleo subtalámico. La principal eferencia se dirige a la SNr. Esta vía subtalamonígrica emite algunas fibras colaterales a la SNc. Las proyecciones al globo pálido dependen del segmento. Las que van al GPe se originan en neuronas del núcleo que reciben inervación del GPe. Las proyecciones al GPi se originan en las neuronas de la parte ventromedial del núcleo subtalámico (territorio asociativo), donde también nace la vía subtalamonígrica. Esto indicaría que el GPe, que inerva a las neuronas de la parte dorsolateral del núcleo subtalámico, no inervaría a las neuronas del núcleo que proyectan al GPi y a la SNr. Por este motivo, algunos han cuestionado la vía indirecta. No obstante, otros postulan que dicha relación estaría dada por colaterales recurrentes de las neuronas del núcleo subtalámico que reciben aferencias del GPe. El núcleo subtalámico también proyecta al estriado, aunque esta eferencia es pobre y quizá de escaso valor funcional.

ACTIVIDAD NEURONAL DE LOS GANGLIOS BASALES

Actividad espontánea. Las neuronas del *estriado* de los primates y de la mayoría de las especies tienen una actividad espontánea casi nula. Se distinguen dos tipos neuronales: unas que descargan espontáneamente a muy baja fre-

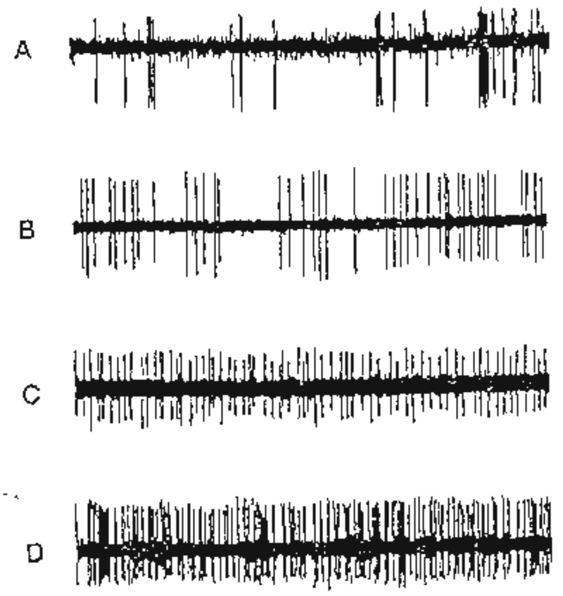


Fig. 70-9. Ejemplos de la actividad espontánea de las neuronas del globo pálido. El segmento externo (GPe) tiene dos patrones de actividad, uno en salvas (*A*) y otro irregular (*B*), mientras que el GPi tiene una actividad irregular de alta frecuencia (*D*). *C*. Trazado correspondiente a la actividad de las neuronas llamadas del borde, por encontrarse entre el GPe y el GPi. Descargan regularmente a alta frecuencia.

cuencia, menos de 0,5 Hz, y otras que lo hacen a mayor frecuencia, entre 2 y 8 Hz. Estas últimas son las interneuronas colinérgicas. Las primeras, en el putamen de primates, se activan cuando el animal realiza movimientos; las segundas, no. En el *caudado* y en el *estriado ventral* de los primates las neuronas no responden a movimientos, pero sí a estímulos motivacionales.

El *GPe* se caracteriza porque algunas de sus neuronas descargan en salvas separadas por pausas (fig. 70-9, *A*) y otras lo hacen continuamente en forma irregular y a frecuencia relativamente baja (fig. 70-9, *B*).

Las neuronas del *GPi* descargan a alta frecuencia, entre 40 y 60 Hz, en forma continua e irregular (fig. 70-9, *D*).

La *SNr* posee neuronas que descargan de manera continua a alta frecuencia, lo cual es ocasionalmente interrumpido por salvas. Las neuronas de la *SNc* descargan espontáneamente con una frecuencia no mayor de 10 Hz, interrumpida por salvas.

Las neuronas del *núcleo subtalámico* también descargan espontáneamente con una frecuencia moderada, de alrededor de 25 Hz. En algunas especies no primates hay una alta proporción de neuronas que descargan en salvas.

Respuestas de los ganglios basales a los movimientos y estímulos externos. Las neuronas del *putamen*, del *GPe*, del *GPi* y del *núcleo subtalámico* se activan con los movimientos pasivos de las articulaciones y con la estimulación de las estructuras profundas (músculos), pero muy poco con los estímulos cutáneos. Esto indica que reciben preferentemente información propioceptiva.

Se observó que algunas neuronas se activan como parte de los *ajustes posturales* que realiza el animal durante la ejecución de movimientos. También hay neuronas relacionadas con la *codificación de la dirección* de los movimientos. Pero lo más destacado es la actividad alternante (activación-silencio) de algunas neuronas de ambos segmentos del *GP*, preferentemente del *interno*, y del *putamen* durante la *ejecución de movimientos secuenciales*. Esto indicaría a la corteza motora cuándo pasar de un movimiento a otro en la secuencia.

Se ha postulado que el *putamen* también estaría relacionado con el *planeamiento motor*. Esto se apoya en la existencia de neuronas que se activan antes del inicio del movimiento, pero después de la activación del área motora suplementaria (AMS). En este caso, intervendría en la selección o ensamble del plan motor. En el hombre se ha observado, en estudios con tomografía de emisión de positrones (PET), que el putamen se activa simultáneamente con el AMS cuando el paciente imagina movimientos. Lo anterior apoya la presunción de que el putamen participa en la planificación de los movimientos.

En el *caudado dorsal* y en el *estriado ventral* las neuronas que presentan mayor actividad espontánea, las interneuronas colinérgicas, responden a estímulos que prometen una recompensa. La magnitud de la activación es proporcional a la importancia que ésta tiene para el animal. Hay otras neuronas que se activan cuando se recibe la recompensa.

Las neuronas de la *SNr* sólo se activan con movimientos oculares, orofaciales —como la masticación— y de la lengua, mientras que las neuronas de la *SNc* no responden a los movimientos, pero, al igual que las del caudado y del estriado ventral, aumentan su actividad durante el aprendizaje de una tarea y cuando se recibe la recompensa luego de aprendida esta respuesta.

RELACIONES ENTRE LOS DIFERENTES GANGLIOS DE LA BASE

Estas relaciones se establecen de acuerdo con los territorios determinados por las aferencias corticales. Así, se describen tres tipos de circuitos: *sensitivomotor, asociativo* y *límbico*, independientes unos de otros.

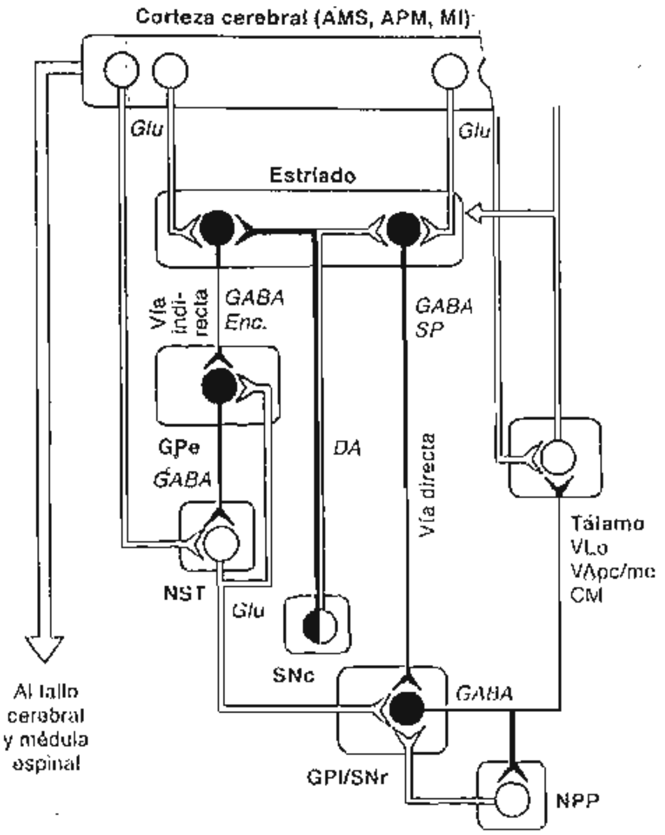
Circuitos sensitivomotores. Se han descrito dos circuitos principales, el esqueletomotor y el oculomotor. El *circuito esqueletomotor* está relacionado con el control motor que realizan los ganglios basales (fig. 70-10). Su punto de partida son las áreas motoras de las cortezas frontal y parietal (áreas 4, 6, 1, 2, 3 y 5), a las que llegan las aferencias talámicas, con lo cual se cierra el circuito.

Se describen dos aferencias desde el putamen a los núcleos de salida (GPi y SNr). Existe una vía *directa* que recibe este nombre porque *conecta directamente al putamen con el GPi y la SNr* (fig. 70-10). Esta *vía estrionígrica/GPi* es inhibitoria de estas estructuras ya que utiliza GABA como neurotransmisor y como cotransmisores dinorfina y sustancia P. Las neuronas de origen de la vía en el putamen poseen principalmente receptores dopaminérgicos D_1 que son activados por la dopamina liberada por la vía nigroestriada; a consecuencia de ello los núcleos de salida de los ganglios basales son inhibidos, con la consiguiente liberación de los núcleos talámicos y la concomitante facilitación de los movimientos. En síntesis, *la vía directa facilita los movimientos* al desinhibir el tálamo.

La otra vía recibe el nombre de *indirecta* porque el putamen se conecta con los núcleos de salida a través del *GPe* y del *núcleo subtalámico* (fig. 70-10). La *vía estriopalidal*, que inerva al GPe, es inhibitoria de esta estructura y utiliza como neurotransmisor GABA y como cotransmisor encefalina. Sus neuronas de origen en el putamen tiene receptores para la dopamina de tipo D_2, sobre los cuales la vía nigroestriada dopaminérgica ejerce una acción inhibitoria. A su vez, el GPe inhibe la actividad del núcleo subtalámico, que por su parte estimula, a través de las vías glutamatérgicas subtalamopalidal y subtalamonígrica, al GPi y a la SNr. Es decir que cuando se activa la vía estriopalidal se inhibe el GPe, que deja de inhibir al subtalámico, el cual estimula a los núcleos de salida, y de esta forma se inhibe el tálamo. Esto desfacilita la actividad cortical motora, con la consiguiente inhibición de los movimientos. En resumen, la activación de *la vía indirecta inhibe la corteza motora.*

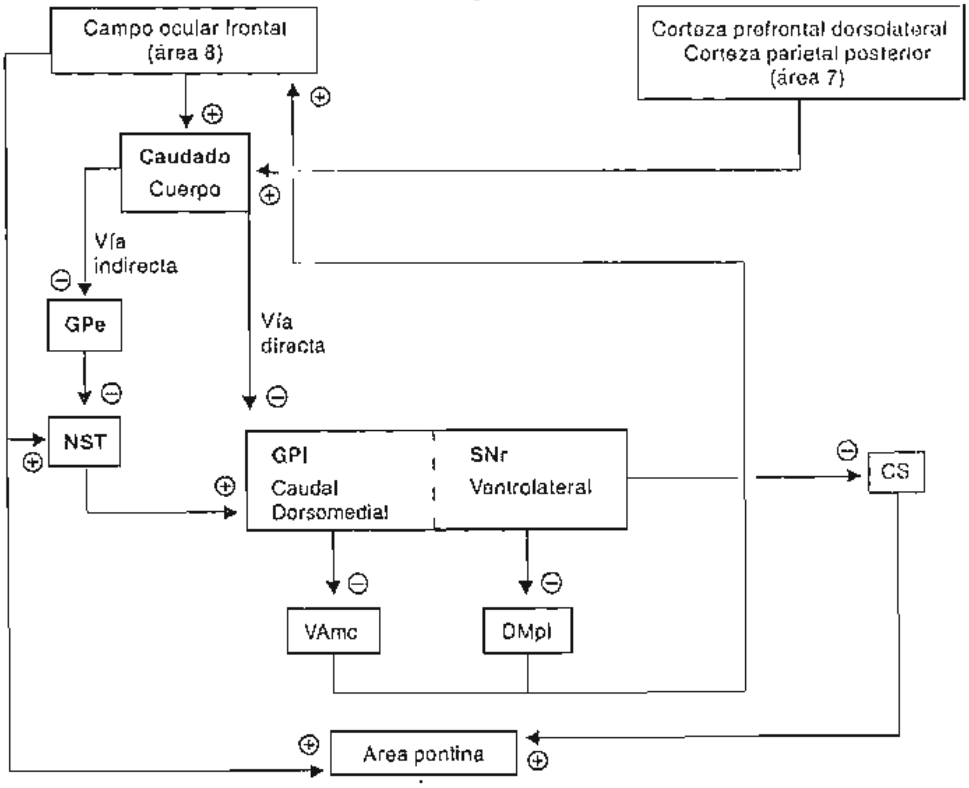
Se ha postulado que este circuito esqueletomotor funcionaría de la siguiente manera. Cuando se realiza un movimiento, la corteza motora activa la vía directa para facilitar la realización del movimiento y, posteriormente, la indirecta para inhibir movimientos no deseados. Esto explicaría los síndromes hipocinéticos e hipercinéticos que se observan con la lesión de este circuito.

El *circuito oculomotor* (fig. 70-11) está relacionado con el control de los movimientos sacádicos, que constituyen el componente rápido del nistagmo. Se inicia principalmente en la corteza oculomotora (áreas 8 y 9) y en el área parietal 7, que proyectan al núcleo subtalámico y al caudado, el cual se conecta por una vía directa con el GPi y con la SNr e indirectamente, a través del GPe y del núcleo subtalámico, con los núcleos de salida. La región lateral de la SNr inerva al colículo superior y lo inhibe tónicamente. El colículo superior a su vez excita al área pontina junto con las aferencias corticales, que también activan al núcleo subtalámico. En el área pontina se encuentran las neuronas de comando para los movimientos sacádicos. El sistema funciona de manera tal que cuando se realiza un movimiento sacádico la corteza inhibe a la SNr a través de la vía directa del caudado, lo cual desinhibe al colículo superior, que activa al área pontina junto con la corteza. Luego, por la vía indirecta y directamente por su acción sobre el núcleo subtalámico, se restablece la inhibición del colículo superior a través de la SNr para finalizar el movimiento sacádico. Cuando se desea mantener la vista sobre un ob-



Corteza cerebral (AMS, APM, MI)
Glu
Glu
Estriado
Vía indirecta
GABA
Enc.
GABA
SP
GPe
GABA
DA
Vía directa
NST
Glu
SNc
GABA
GPi/SNr
NPP
Tálamo
VLo
VApc/mc
CM
Al tallo cerebral y médula espinal

Fig. 70-10. Circuito motor de los ganglios basales en el que se pueden identificar los diferentes neurotransmisores involucrados en esas relaciones. Las neuronas inhibitorias son *negras* y las excitatorias, *blancas*. Se indican las vías directa e indirecta hacia los núcleos de salida. *NST*, núcleo subtalámico; *VLo*, núcleo talámico ventrolateral oral; *VApc*, núcleo ventral anterior del tálamo, parte parvocelular; *VAmc*, núcleo ventral anterior, parte magnocelular; *CM*, núcleo centromediano; *NPP*, núcleo pedunculopontino; *AMS*, área motora suplementaria; *APM*, área premotora; *MI*, corteza motora primaria; *Glu*, glutamato, *Enc.*, encefalina; *DA*, dopamina; *SP*, sustancia P. (Adaptada de Alexander, G. A. y Crutcher, M. D., 1990.)



Campo ocular frontal (área 8)
Corteza prefrontal dorsolateral
Corteza parietal posterior (área 7)
⊕
⊕
Caudado
Cuerpo
⊕
Vía indirecta
⊖
GPe
⊖
Vía directa
⊖
NST
⊕
⊕
GPi
Caudal
Dorsomedial
SNr
Ventrolateral
⊖
CS
⊖
VAmc
⊖
DMpl
⊕
Area pontina
⊕

Fig. 70-11. Circuito oculomotor. *CS*, colículo superior; *VAmc*, núcleo talámico ventral anterior, parte magnocelular; *DMpl*, núcleo talámico dorsomediano, parte paralaminar; ⊕, excitación; ⊖, inhibición.

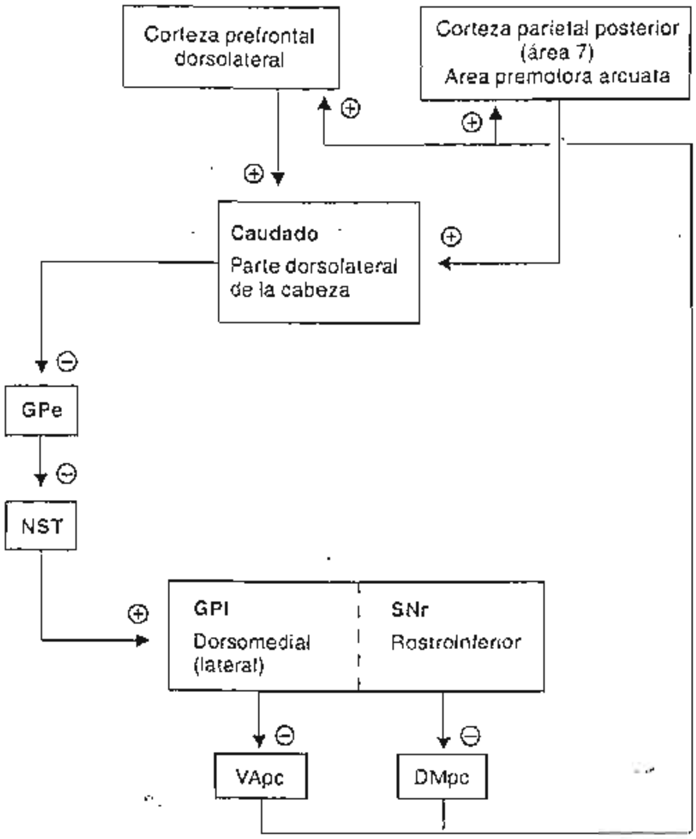

Corteza prefrontal dorsolateral
Corteza parietal posterior (área 7) Area premotora arcuata
⊕
⊕
⊕
Caudado
Parte dorsolateral de la cabeza
⊕
⊖
GPe
⊖
NST
⊕
GPi
Dorsomedial (lateral)
SNr
Rostroinferior
⊖
⊖
VApc
DMpc

Fig. 70-12. Circuito asociativo prefrontal dorsolateral. *VApc*, núcleo talámico ventral anterior, parte parvocelular; *DMpc*, núcleo talámico dorsomediano, parte parvocelular.

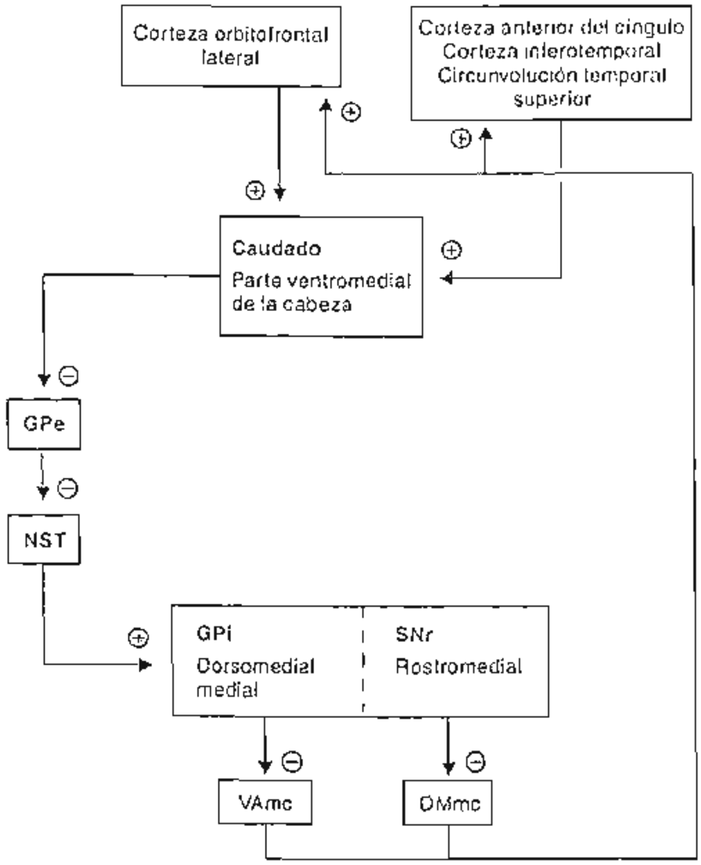

Corteza orbitofrontal lateral
Corteza anterior del cíngulo Corteza inferotemporal Circunvolución temporal superior
⊕
⊕
⊕
Caudado
Parte ventromedial de la cabeza
⊕
⊖
GPe
⊖
NST
⊕
GPi
Dorsomedial medial
SNr
Rostromedial
⊖
⊖
VAmc
DMmc

Fig. 70-13. Circuito asociativo orbitofrontal lateral. *VAmc*, núcleo talámico ventral anterior, parte magnocelular; *DMmc*, núcleo talámico dorsomediano, parte magnocelular.

jeto de interés, la vía indirecta y el núcleo subtalámico vuelven a ser activados por la corteza para evitar los movimientos sacádicos y así fijar la vista. La lesión de este circuito determina que los movimientos sacádicos se inicien tardíamente y se hagan lentos, y además que el paciente no pueda mantener fija la mirada, debido a la falta de inhibición del colículo superior.

Circuitos asociativos. Se han descrito dos circuitos asociativos importantes. El *circuito prefrontal dorsolateral* (fig. 70-12) se inicia en la corteza prefrontal dorsolateral, a la que contribuye el área parietal 7, que proyectan al núcleo caudado en sus partes anterodorsales, el cual, como ya vimos, se conecta con los núcleos de salida por una vía directa y otra indirecta. La lesión de este circuito se acompaña de trastornos cognitivos y conductales. En los primates se producen alteraciones de la memoria espacial y en el ser humano se observa apatía (actividad motora casi nula; el paciente no habla de manera espontánea y responde con monosílabos) y desinterés por el medio que lo rodea.

El *circuito orbitofrontal lateral* se origina en la parte inferior y lateral de la corteza prefrontal, que proyecta a la región ventromedial del caudado (fig. 70-13). La lesión de este circuito en los primates provoca alteración de la discriminación de los objetos y del control temporal de las respuestas ("cuándo responder"). En el hombre da lugar a un comportamiento desinhibido; el paciente cuenta historias descabelladas, come cosas inverosímiles, se muestra locuaz, irritable, eufórico y desatiende su persona.

Circuito límbico o del cíngulo anterior. Se ha descrito un único circuito límbico. La corteza anterior del cíngulo (área 24), la orbitofrontal medial y la inferotemporal envían fibras al estriado ventral, el que, a través del tálamo, la amígdala, el hipocampo y las cortezas entorrinal y perirrinal, se conecta nuevamente con las cortezas de origen (fig. 70-14). La lesión de este circuito en el hombre produce trastornos perceptivos, afectivos y emocionales severos, como alucinaciones, depresión, ansiedad, agitación, indiferencia emocional, docilidad y perseveración en una tarea. La lesión experimental bilateral del caudado en primates reproduce algunas de las alteraciones que se observan en el ser humano cuando se lesiona alguno de los componentes del circuito límbico. Se registran alteraciones en las pruebas de discriminación visual (forma, tamaño y color), lo cual es indicativo de fallas en la memoria. Esto se acompaña de docilidad, perseveración en una tarea y un comportamiento social subordinado al de otros monos.

La pérdida de la *memoria anterógrada* es común en las lesiones de los circuitos asociativos y límbico.

FUNCIONES DE LOS GANGLIOS BASALES

Funciones motoras. Las funciones mejor estudiadas de los ganglios basales son las motoras. Los ganglios basales participan en diferentes aspectos de esta actividad.

Ajustes posturales. Algunas neuronas del putamen y del GP se activan junto con la musculatura axial durante la realización de cualquier tipo de movimiento. Esto se ha considerado indicativo de su participación en los ajustes posturales, lo que en cierta medida es confirmado por las alteraciones posturales que se observan en los enfermos de Parkinson (lesión de los ganglios basales).

Ejecución de movimientos. La participación de los ganglios basales en la ejecución de los movimientos se basa en el hecho de que neuronas del putamen y del GP se acti-

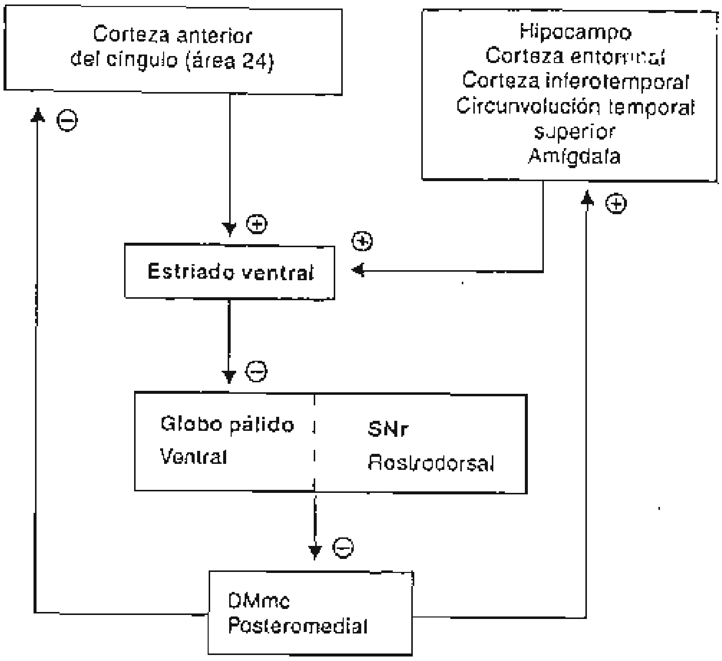


Fig. 70-14. Circuito límbico o del cíngulo anterior. *DMmc*, núcleo talámico dorsomediano, parte magnocelular.

van junto con el movimiento de los miembros contralaterales, lo que fue confirmado mediante estudios con PET en el hombre. Sin embargo, su intervención se limitaría a codificar la dirección de los movimientos.

Movimientos secuenciales. Dado que algunas lesiones de los ganglios basales alteran estos movimientos y que la actividad de neuronas del putamen y del GP se relaciona con su realización, se ha postulado la intervención de estas estructuras en ellos.

Ejecución automática de planes motores. Existen movimientos voluntarios que una vez aprendidos se realizan automáticamente, sin pensar en ellos, como por ejemplo conducir un automóvil. Se ha inferido la participación de los ganglios basales en este tipo de actividad en vista del déficit que presentan ciertos pacientes que sufren lesiones de dichas estructuras. La lesión de los ganglios basales determina que dejen de realizarse automáticamente y pasen a ejecutarse como cuando se inició su aprendizaje, es decir, de manera lenta e imprecisa.

Movimientos simultáneos. Los enfermos de Parkinson son incapaces de realizar movimientos simultáneos, como pararse y al mismo tiempo dar la mano para saludar. Esto se atribuye a que el paciente no puede ensamblar adecuadamente las diferentes subrutinas motoras para ejecutar esos movimientos.

Planeamiento motor. Este sigue siendo el aspecto más controvertido de la función de los ganglios basales, dado que no se ha podido determinar experimentalmente que el putamen o el GP se activen antes que el área motora suplementaria (AMS) o la premotora (APM). Sin embargo, hay varias pruebas de su intervención. Los enfermos de Parkinson son incapaces de realizar movimientos balísticos o predictivos (como seguir con un dedo un punto que se desplaza en una pantalla), que son movimientos planeados de antemano o preprogramados. Asimismo, los estudios realizados con PET en el hombre demostraron que el putamen y el GP se activan juntos cuando se imagina un movimiento. De lo anterior cabe inferir que, de alguna manera, los ganglios basales intervendrían en el planeamiento motor.

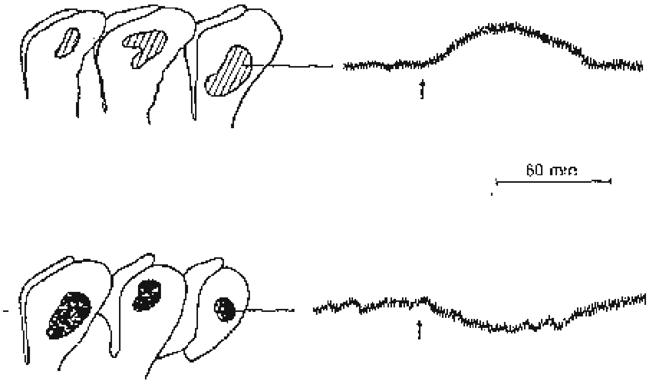


Fig. 70-15. Efectos autonómicos por estimulación de los receptores muscarínicos del núcleo caudado del gato. La microinyección de carbacol (agonista colinérgico) en las zonas rostrales del núcleo aumenta la presión arterial (*áreas rayadas*) y en las zonas caudales produce hipotensión (*áreas negras*). Las *flechas* indican el momento de la microinyección del fármaco. (Adaptada de Pazo, J. H. y col., 1983.)

Funciones autonómicas y control del dolor. Existen numerosas descripciones clínicas que apoyan la participación de los ganglios basales en la regulación de la actividad autonómica. Es frecuente observar en enfermos de Parkinson trastornos del sistema digestivo tales como cambios en la secreción salival, constipación y disfagia, alteraciones de la micción (poliuria), trastornos cardiovasculares (hipotensión ortostática) y de la termorregulación (sudoración excesiva e intolerancia al frío-calor), algunos de los cuales se han podido demostrar experimentalmente. Así, la estimulación del estriado produce cambios de la presión arterial (fig. 70-15) y de la secreción salival.

La participación de los ganglios basales en los mecanismos neurales endógenos de modulación del dolor fue sospechada desde que se comprobó que algunas de sus estructuras (estriado y globo pálido) son las que mayor cantidad de receptores opioides tienen en el SNC y que además reciben información nociceptiva al igual que otras estructuras nerviosas relacionadas con el dolor. La estimulación del caudado en primates y en el hombre reduce el dolor. Las bases neurales de esta acción analgésica de los ganglios basales no son del todo conocidas, aunque se ha determinado que la estimulación de alguno de ellos inhibe las aferencias nociceptivas a nivel del asta posterior de la médula espinal.

Funciones cognitivas y motivacionales. Estas dependen de los circuitos asociativos y límbico. Los primeros intervienen en las funciones cognitivas y el segundo en las funciones motivacionales y en su expresión. De ahí que la lesión de estos circuitos dé lugar a múltiples alteraciones que involucran trastornos de la consolidación de la memoria, conductales, perceptivos y afectivoemocionales.

BREVES NOCIONES SOBRE FISIOPATOLOGIA DE LOS GANGLIOS BASALES

Los signos neurológicos más importantes que se observan en el hombre por lesión de los ganglios basales son en su mayoría motores y se los puede agrupar en dos grandes síndromes: *hipocinético* e *hipercinético*. El primero se caracteriza por la disminución de la actividad motora y el segundo por la presencia de movimientos anormales involuntarios.

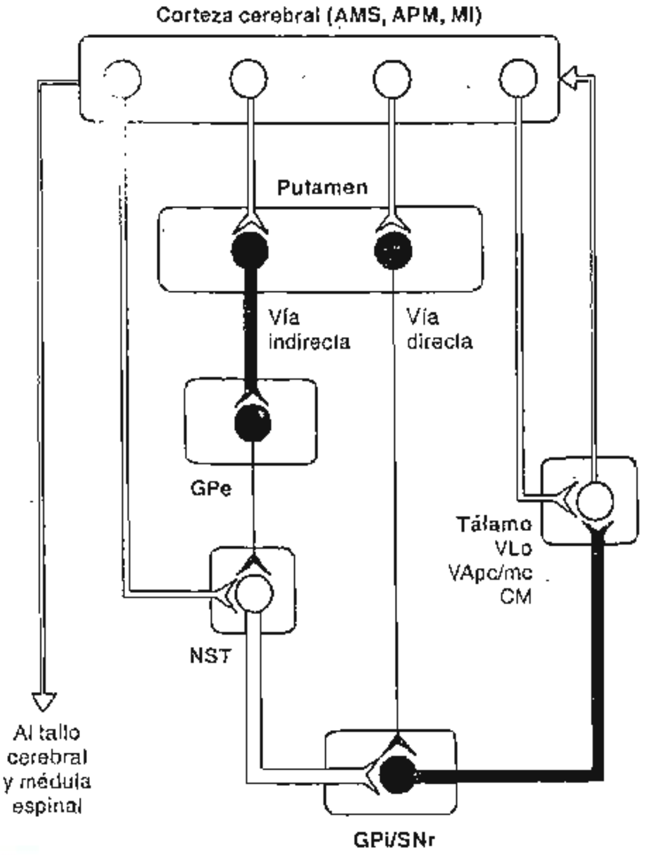

Corteza cerebral (AMS, APM, MI)
Putamen
Vía indirecta
Vía directa
GPe
Tálamo
VLo
VApc/mc
CM
NST
Al tallo cerebral y médula espinal
GPi/SNr

Fig. 70-16. Representación esquemática del circuito motor en los síndromes hipocinéticos (enfermedad de Parkinson). La excesiva inhibición del GPe libera la vía indirecta que, a través del núcleo subtalámico, estimula al GPi y a la SNr, que aumentan la inhibición del tálamo y, por lo tanto, deja de ser facilitada la corteza motora. A esto contribuye la débil inhibición de la vía directa sobre los núcleos de salida (GPi y SNr). (Iguales abreviaturas que en la figura 70-10.) (Adaptada de DeLong, M. R., 1990.)

Síndrome hipocinético. Corresponde a la *enfermedad de Parkinson o parálisis agitante*, descrita por James Parkinson en 1817. Es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la SNc, con la consiguiente liberación del estriado del control por dicha estructura. También se observan, en grado variable, lesiones en otras áreas del SNC, como el locus coeruleus, el núcleo dorsal del vago y el hipotálamo.

El mal de Parkinson se caracteriza por la tríada formada por la hipocinesia-bradicinesia, la rigidez y el temblor de reposo, aunque estos tres signos no siempre están presentes. La *hipocinesia* se manifiesta por reducción de la actividad motora voluntaria y pérdida de los movimientos automáticos asociados, tales como el balanceo de los brazos mientras se camina, el parpadeo, los gestos y la mímica al hablar. La pérdida de estos últimos produce una facies inexpresiva, también llamada "de piedra" o "de jugador de póquer". La *bradicinesia* significa lentitud en la ejecución de los movimientos voluntarios, que tardan en iniciarse (tiempo de reacción o de respuesta largo) y se tornan lentos (poca velocidad). El *temblor* se caracteriza por ser de reposo, de baja frecuencia (alrededor de 3 a 7 Hz), y se observa mejor a nivel de los dedos de la mano, que se frotan entre sí como si se estuviera contando monedas. Generalmente desaparece durante la realización de movimientos voluntarios, aunque en algunos casos es reemplazado por un temblor de mayor frecuencia. Tampoco se observa durante la fase REM del sueño. La *rigidez* es consecuencia de una hipertonía de los músculos extensores y flexores, con predominio de estos últimos, y de ahí la postura en flexión de estos pacientes.

Fisiopatología. La enfermedad de Parkinson se debe a la destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la SNc. Esto determina que la *vía directa* desde el estriado a los núcleos de salida (GPi y SNr) *deje de ser activada*, lo que desinhibe a estos últimos, que aumentan su inhibición sobre el tálamo e indirectamente sobre la corteza motora. A esto se agrega el *cese de la inhibición de la vía indirecta* al faltar la dopamina, lo que produce una gran inhibición del GPe, con la consiguiente desinhibición del núcleo subtalámico, que aumenta su acción excitatoria sobre el GPi y la SNr y de esta forma contribuye a una mayor inhibición del tálamo y de la corteza (fig. 70-16). Todo ello lleva a la aparición de los signos motores del Parkinson.

Se ha podido obtener experimentalmente *acinesia y rigidez* en animales y en el hombre mediante el bloqueo farmacológico de los receptores dopaminérgicos del estriado, lo que podría asimilarse a lo que ocurre en la lesión de la vía nigroestriada en el ser humano. Por otra parte, la administración sistémica de un neurotóxico de las neuronas de la SNc, denominado MPTP (metilfeniltetrahidropiridina), subproducto de la síntesis de un opioide, la meperidina, reproduce en los primates y en el hombre (por administración accidental en drogadictos) la enfermedad de Parkinson.

Sin embargo, *la fisiopatología del temblor es incierta*, así como es difícil su tratamiento. Se observa actividad neuronal sincrónica con el temblor en el núcleo talámico que recibe aferencias propioceptivas, el ventral intermedio (Vim); también la hay en la corteza motora primaria y en algunas neuronas de ambos segmentos del GP. Esta actividad se proyecta hacia la médula espinal por las fibras corticoespinales, cuya lesión la suprime, al igual que la del Vim y la del GPi posteroventral. Una hipótesis que trata de explicar estas descargas oscilatorias talamocorticales sostiene que la excesiva inhibición del tálamo por parte del GPi y de la SNr hiperpolarizaría sus neuronas, con la consecuente activación de canales de K^+ que sería responsable de las descargas rítmicas de estas células.

Desde el punto de vista neuroquímico, en el Parkinson hay un desequilibrio entre los niveles de dopamina y de acetilcolina en el estriado, con disminución de la primera y aumento de la segunda. La restitución de los niveles de dopamina mediante la administración de L-dopa, que atraviesa la barrera hematoencefálica y es transformada en dopamina en el estriado, mejora la mayoría de los signos parkinsonianos, lo que la convierte en el tratamiento de elección para estos pacientes, aunque el temblor es el que menos responde, para el cual son más efectivos los anticolinérgicos. Otros tratamientos alternativos se han usado para restituir los niveles de dopamina en el estriado, como los implantes de células fetales dopaminérgicas en el putamen (territorio sensitivomotor), solas o junto con factores neurotróficos, o de células modificadas genéticamente para producir dopamina, con resultados variables.

Los *tratamientos quirúrgicos* del Parkinson fueron utilizados antes del advenimiento de la L-dopa. Se realizaron lesiones generales y localizadas del GPi, del núcleo VL del tálamo y luego del Vim, con resultados diversos, algunos con efectos colaterales serios. En la actualidad se ha reflotado el tratamiento quirúrgico para tratar a aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la L-dopa. Se realiza la palidectomía selectiva de la parte posteroventral del GPi bajo control electrofisiológico. Esto disminuye la inhibición que el GPi ejerce sobre el tálamo y mejora los signos parkinsonianos, en especial el temblor.

Sobre la base de estudios experimentales que postulan una hiperactividad del núcleo subtalámico en el Parkinson, como se explicó anteriormente, se practicó la lesión de éste a fin de reducir su acción inhibitoria indirecta (a través del GPi y de la SNr) sobre el tálamo. Con ello se obtuvo una mejoría notable de la sintomatología parkinsoniana. Sin embargo, para evitar los efectos colaterales adversos a que podría dar lugar la lesión del núcleo, como por ejemplo la persistencia de movimientos balísticos, algunos prefieren inactivar el subtalámico por estimulación eléctrica de alta frecuencia (más de 100 Hz), con resultados similares a los de la lesión quirúrgica del núcleo, pero con la posibilidad de volver al estado inicial.

Síndromes hipercinéticos. Corresponden a lo que se conoce como *discinesias*, o sea, movimientos involuntarios anormales de partes individuales del cuerpo, en cuya fisiopatología se hallarían involucrados los ganglios basales. Comprenden la corea, la atetosis, el balismo, los tics y las distonías. Los *movimientos coreicos* vienen de la palabra griega *khoréia*, que significa danza. Se caracterizan por ser amplios, rápidos, bruscos y desordenados. Toman los músculos proximales de los miembros, aunque también pueden afectar el tronco, la cabeza y la cara. Los *movimientos atetósicos* son lentos, sinuosos y se suceden continuamente, e interesan los músculos distales de los miembros, en especial de los dedos. Suelen acompañar a los movimientos coreicos, lo que da lugar a la *coreoatetosis*. Los *movimientos balísticos* son consecuencia de la contracción brusca de los músculos proximales de un miembro, que se proyecta en forma violenta como proyectil (de ahí su nombre). Los *tics* son movimientos rápidos, repetitivos, incontrolables, estereotipados (fuera del contexto usual) y compulsivos, que afectan a varios grupos musculares simultáneamente. Las *distonías* son alteraciones del tono muscular que producen contracciones musculares involuntarias que determinan posturas anormales e inusuales.

Corea de Huntington. Es la enfermedad mejor estudiada que cursa con movimientos coreicos, y lleva el nombre de quien la describió en 1872. Aparece entre los 40 y los 50 años, y es una afección progresiva, hereditaria y autosómica dominante. Se debe a un gen defectuoso, identificado en 1993, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 4, al que se denominó IT15. No se conoce la proteína que transcribe, aunque se le ha dado el nombre de *huntingtina*. Este gen defectuoso puede ser detectado mediante pruebas cromosómicas antes que aparezcan los primeros síntomas.

La enfermedad cursa con manifestaciones motoras y psiquiátricas, aunque no hay acuerdo acerca de cuáles aparecen primero. El signo característico de la afección es la presencia de *movimientos coreicos*, que se observan en la cara, el tronco, la cabeza y las extremidades, los cuales interfieren las actividades motoras y producen trastornos de la marcha (ataxia), dificultad para comer y beber y para articular las palabras (disartria), lo que puede llevar al mutismo verbal (anartria). Pueden superponerse movimientos atetósicos a los coreicos. Asociados a estos signos motores se registran cambios de la personalidad, como irritabilidad, depresión y distracción. También hay disfunciones cognitivas, como pérdida de la memoria, lingüísticas (errores de sintaxis, en la longitud de las frases, etc.), de comprensión y visuoespaciales, entre otras. Al progresar la enfermedad se desarrollan bradicinesia y rigidez, que atenúan los movimientos coreicos.

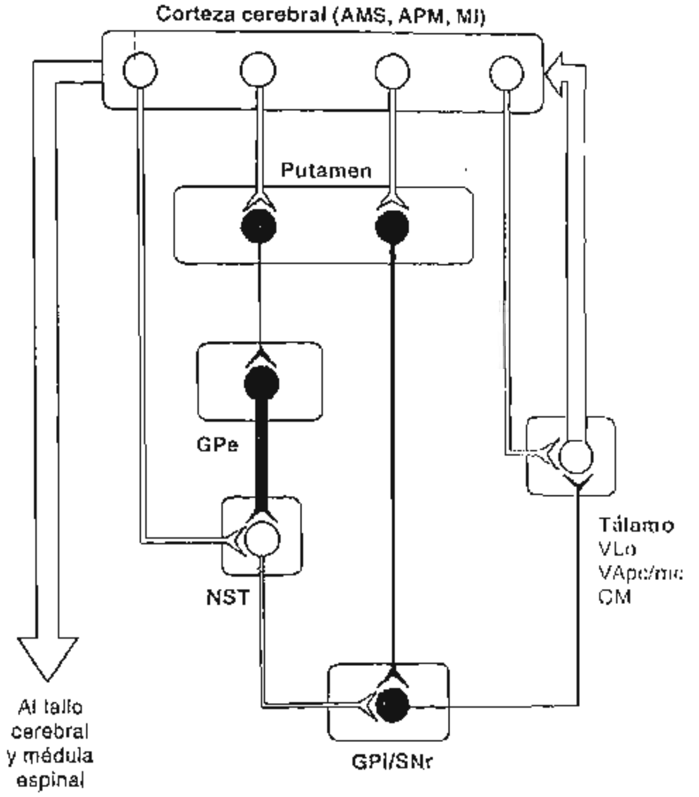

Corteza cerebral (AMS, APM, MI)
Putamen
GPe
NST
GPI/SNr
Tálamo
VLo
VApc/mc
CM
Al tallo cerebral y médula espinal

Fig. 70-17. Representación esquemática del circuito motor en los síndromes hipercinéticos (enfermedad de Huntington). La falta de inhibición del GPe produce una mayor inhibición sobre el núcleo subtalámico. Este deja de estimular a los núcleos de salida, con lo cual se libera el tálamo que aumenta su estimulación sobre la corteza motora, con la consiguiente aparición de movimientos anormales. (Iguales abreviaturas que en la figura 70-10.) (Adaptada de DeLong, M. R., 1990.)

La causa de la corea de Huntington es una degeneración de las neuronas medianas espinosas que contienen GABA/encefalina y que dan origen, a nivel del estriado, a la *vía estriopalidal-GPe*. Esto libera al GPe y provoca la inhibición del núcleo subtalámico, con disminución de la actividad del GPi y de la SNr y aumento de la actividad del tálamo y, por lo tanto, de la corteza motora, que lleva a la aparición de los movimientos involuntarios anormales (fig. 70-17). Desde el punto de vista neuroquímico es la inversa del Parkinson: hay un disbalance entre los niveles de acetilcolina y de dopamina a favor de esta última. En las etapas finales de la enfermedad de Huntington aparecen bradicinesia y rigidez, dado que al avanzar la afección se destruyen neuronas del estriado que inervan a la SNr y al GPi (gabaérgicas/dinorfina/sustancia P). Esto determina un aumento de la actividad de estos núcleos y una disminución de la del tálamo y, por lo tanto, de la corteza motora. En el estriado el núcleo más comprometido es el caudado y algo menos el putamen. También se observa atrofia de la corteza cerebral, aunque menor que la del estriado.

La causa de la degeneración neuronal del estriado no se conoce, pero se ha especulado con la posibilidad de que se deba a una sobreactivación de los receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) del núcleo por parte de las aferencias corticoestriadas. Estos receptores permiten el pasaje de iones de calcio que activarían a enzimas intracelulares que llevarían a la muerte de las células.

Para revertir las alteraciones motoras (corea) de la enfermedad se utilizan fármacos bloqueadores de los receptores postsinápticos de la dopamina, como el haloperidol.

Balismo-hemibalismo. Son movimientos anormales involuntarios de gran amplitud, producidos por contracciones bruscas de los músculos proximales de los miembros. Pueden ser bilaterales (balismo) o unilaterales (hemibalismo). Su causa radica en la lesión del núcleo subtalámico del lado opuesto (hemibalismo), que deja de facilitar al GPi y a la SNr, los que pierden su poder inhibitorio sobre el tálamo. Estos movimientos se pueden observar como efectos colaterales de las lesiones inducidas en el tratamiento quirúrgico del Parkinson, que en la mayoría de los casos revierten espontáneamente, aunque algunos pueden ser permanentes.

Tics. Se observan en diferentes enfermedades neurológicas de distintos orígenes, aunque son prominentes y determinantes del diagnóstico en la enfermedad llamada de los tics o *síndrome de Gilles de la Tourette.* Se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante, de penetración incompleta, que se inicia antes de los 18 años. Se caracteriza por múltiples tics que son precedidos por la compulsión de realizarlos, tales como parpadeo, rotación de los ojos, tos, carraspeo y movimientos de los labios, de la lengua, de la cabeza, de los hombros, de los brazos y de otras partes del cuerpo. Se acompañan de coprolalia (decir malas palabras), copropraxia (realizar gestos obscenos), ecolalia (repetir sonidos o palabras), palilalia (repetir la última palabra o frase) e hiperactividad y trastornos de la atención, así como comportamiento obsesivocompulsivo. La base fisiopatológica de este síndrome no se conoce con certeza, pero debido a que los tics se suprimen con la administración de fármacos que bloquean a los receptores dopaminérgicos, especialmente los D_2, y a que se ha observado en estos pacientes un aumento de los sitios de unión para los receptores dopaminérgicos D_2 en la cabeza del núcleo caudado en asociación con una hipofunción (determinada por el metabolismo de la glucosa y el flujo sanguíneo local) de la *corteza orbitofrontal* y del *estriado ventral*, se supone la existencia de una función defectuosa de los circuitos asociativo y límbico.

BIBLIOGRAFIA

Alexander, G. E. and DeLong, M. R.: Microstimulation of the primate neostriatum I. Physiological properties of striatal microexcitable zones. J. Neurophysiol. 53:1401-1416, 1985.

Alexander, G. E. and DeLong, M. R.: Microstimulation of the primate neostriatum II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. J. Neurophysiol. 53:1417-1430, 1985.

Alexander, G. E. and DeLong, M. R.: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu. Rev. Neurosci. 9:357-381, 1986.

Baumeister, A. A.; Hawkins, M. F.; Anticich, T. G.; Moore, L. L. and Higgins, T. D.: Bilateral intranigral microinjection of morphine and opioid peptides produce antinociception in rats. Brain. Res. 411:138-186, 1987.

Beckstead, R. M. and Cruz, C. J.: Striatal axons to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra come mainly from separate cell populations in cat. Neurosci. 19:147-158, 1986.

Bjorklund, A.; Lindvall, O.; Isacson, O.; Brundin, P.; Wictorin, K.; Strecker, R.; Clarke, D. J. and Dunnet, S. B.: Mechanisms of action of intracerebral neural implants: studies on nigral and striatal grafts to lesioned striatum. TINS 10:509-516, 1987.

Braak, H. and Braak, E.: Nuclear configuration and neuronal types of the nucleus niger in the brain of the human adult. Human Neurobiol. 5:71-82, 1986.

Brooks, D. J.: The role of the basal ganglia in motor control: contribution from PET. J. Neurol. Sci. 128:1-13, 1995.

Campanella, G.; Roy, M. and Barbeau, A.: Drug affecting movement disorders. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 27:113-136, 1987.

Chantal, F.; Percheron, G.; Yelnik, J. and Heyner, S.: A Golgi analysis of the primate globus pallidus I. Inconstant processes of large neurons, other neuronal types, and afferent axons. J. Comp. Neurol. 227:182-199, 1984.

Crossman, A. R.; Sambrook, M. A. and Jackson, A.: Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Brain 107:579-596, 1984.

Damasio, A. R.; Damasio, H. and Chui, C. H.: Neglect following damage to frontal lobe or basal ganglia. Neuropsychology 18: 123-132, 1980.

DeLong, M. R. and Georgopoulos, A. P.: Motor functions of the basal ganglia. In Brooks, V. B. (ed.): Handbook of Physiology. Section I: Nervous System, Vol. II: Motor control. American Physiological Society, 1981, pp. 1017-1061.

DeLong, M. R.; Crutcher, M. D. and Georgopoulos, A. P.: Primate globus pallidus and subthalamic nucleus. Functional organization. J. Neurophysiol. 53:530-543, 1985.

Donoghue, J. P. and Herkenham, M.: Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. Brain Res. 365:397-403, 1986.

Dray, A.: The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationships. Neurosci. 4:1407-1439, 1979.

Duvoisin, R.: History of parkinsonism. Pharmacol. Ther. 32:1-17, 1987.

Graybiel, A. M. and Ragsdale, W. C.: Fiber connections of the basal ganglia. In Cuenod, M.; Kreutzberga, G. W. and Bloom, F. E. (eds.): Development and Chemical Specificity of Neurons. Prog. Brain Res. Elsevier, Amsterdam, 1979, pp. 239-283.

Graybiel, A. M. et al.: The basal ganglia and adaptative motor control. Science 265:1826-1831, 1994.

Groves, P. M.: A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movements. Brain Res. Rev. 5:109-132, 1983.

Hemachandra, P. et al.: Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. TINS 22:248-255, 1999.

Herman, J. P. and Abrous, N. D.: Dopaminergic neural grafts after fifteen years: results and perspectives. Prog. Neurobiol. 44:1-35, 1994.

Jenner, P. et al.: Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. Neurology 47 (suppl. 3):161-170, 1996.

Kawaguchi, Y.: Neostriatal cell subtypes and their functional roles. Neurosci. Res. 27:1-8, 1997.

Kimura, M.: Role of basal ganglia in behavioral learning. Neurosci. Res. 22:353-358, 1995.

Landwehrmeyer, G. B. et al.: Huntington's disease gene: regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. Ann. Neurol. 37:218-230, 1995.

Lang, A. E. and Lozano, A. M.: Parkinson's disease (two parts). N. Engl. J. Med. 339:1044-1143, 1998.

Langston, W. J.; Irwin, I. and Ricaurte, G. A.: Neurotoxins, parkinsonism and Parkinson's disease. Pharmacol. Ther. 32:19-49, 1987.

Lee, R. G.: Physiology of the basal ganglia: An overview. Can. J. Neurol. Sci. 11:124-128, 1984.

Limousin, P. et al.: Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. Lancet 345:91-95, 1995.

Marshall, P. E. and Landis, D. M. D.: Huntington's disease is accompanied by changes in the distribution of somatostatin-containing neuronal processes. Brain Res. 329:71-82, 1985.

Nauta, H. J. W.: A simplified perspective on the basal ganglia and their relation to limbic system. In Doane, B. K. and Livingston, K. E. (eds.): The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders. Raven Press, New York, 1986, pp. 67-77.

71

Fisiología del cerebelo

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

El cerebelo es un órgano que se encuentra detrás del tallo cerebral y por debajo del cerebro (fig. 71-1); su nombre deriva del diminutivo, en latín, de cerebro. Anatómicamente, dos fisuras profundas, la primaria y la posterolateral, lo dividen en sentido rostrocaudal en tres lóbulos: anterior, posterior y floculonodular (fig. 71-2).

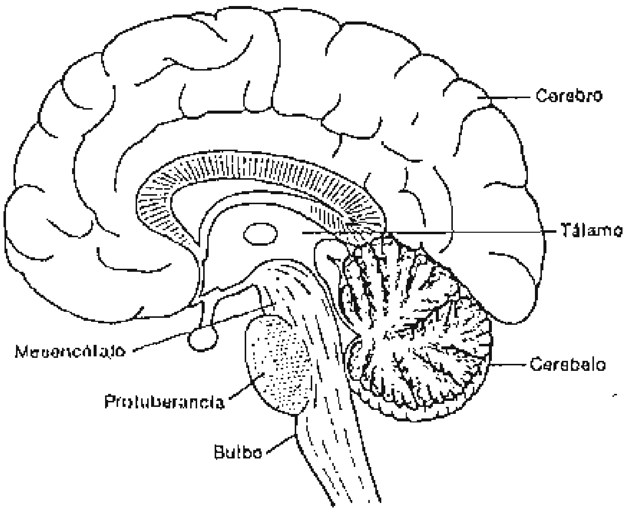

Cerebro
Tálamo
Mesencéfalo
Protuberancia
Bulbo
Cerebelo

Fig. 71-1. Corte sagital del encéfalo humano que muestra la ubicación y las relaciones anatómicas del cerebelo.

Filogenéticamente, el cerebelo está formado por: a) una parte muy antigua, el *arquicerebelo*, que comprende el lóbulo floculonodular; b) otra zona más reciente que la anterior, el *paleocerebelo*, constituido por el vermis y la zona paravermiana, y c) la parte más reciente, el *neocerebelo*, que corresponde a las regiones laterales de los hemisferios cerebelosos y está muy desarrollado en los primates y en el ser humano (fig. 71-3).

Desde el punto de vista de las aferencias que recibe, también se lo puede dividir en: a) *vestibulocerebelo*, al cual llegan mayoritariamente aferencias desde los núcleos vestibulares (corresponde al *arquicerebelo*); b) *espinocerebelo*, que recibe aferencias desde la médula espinal (filogenéticamente corresponde al *paleocerebelo*), y c) *cerebrocerebelo*, cuyas aferencias provienen de la corteza cerebral (corresponde al *neocerebelo*).

De acuerdo con sus proyecciones hacia los núcleos subcorticales, se puede dividir a la corteza cerebelosa (figs. 71-2 y 71-4) en: a) una *región medial* o *vermiana*, que recibe aferencias vestibulares, somatosensoriales, visuales y auditivas y que proyecta al *núcleo fastigial* o *del techo*, el que a su vez lo hace hacia los núcleos vestibulares y al sistema reticuloespinal; b) una *zona intermedia* o *paravermiana*, que recibe aferencias propioceptivas y somatosensoriales desde la médula espinal y, a través de los núcleos pontinos, de la corteza motora, y que proyecta al *núcleo interpósito*, que a vez lo hace al núcleo rojo; c) la *región lateral*, que recibe aferencias de las cortezas motoras y del

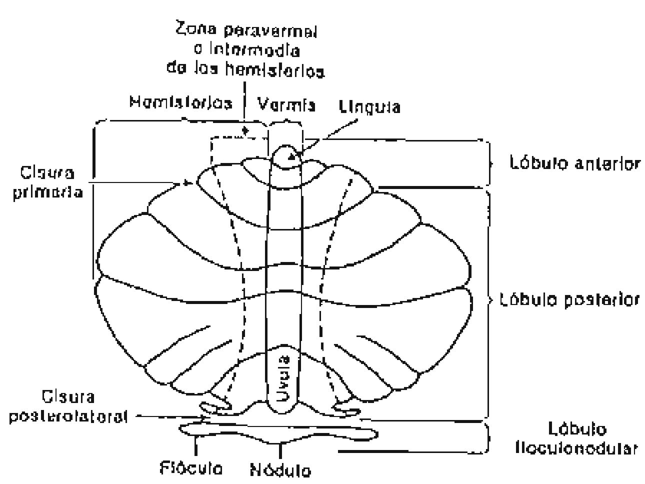

Zona paravermal o intermedia de los hemisferios
Hemisferios
Vermis
Língula
Cisura primaria
Lóbulo anterior
Lóbulo posterior
Uvula
Cisura posterolateral
Lóbulo floculonodular
Flóculo
Nódulo

Fig. 71-2. Esquema de la subdivisión del cerebelo en sentido anteroposterior y lateromedial.

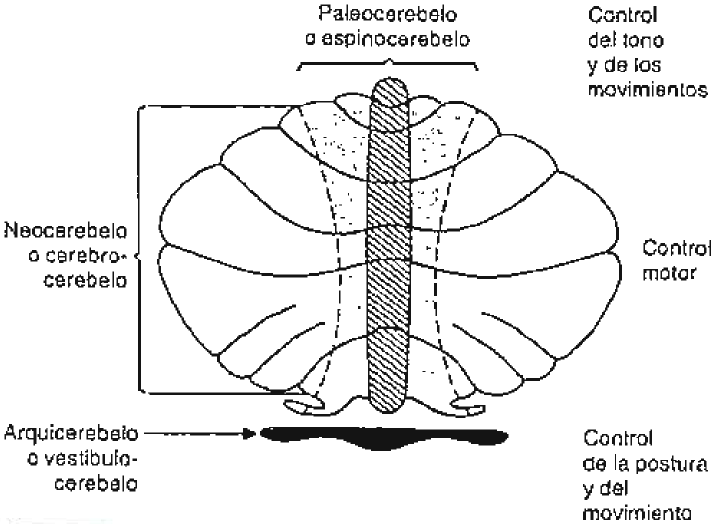

Paleocerebelo o espinocerebelo
Control del tono y de los movimientos
Neocerebelo o cerebro-cerebelo
Control motor
Arquicerebelo o vestibulo-cerebelo
Control de la postura y del movimiento

Fig. 71-3. Esquema de la división filogenética del cerebelo y de las principales funciones de cada una de esas divisiones.

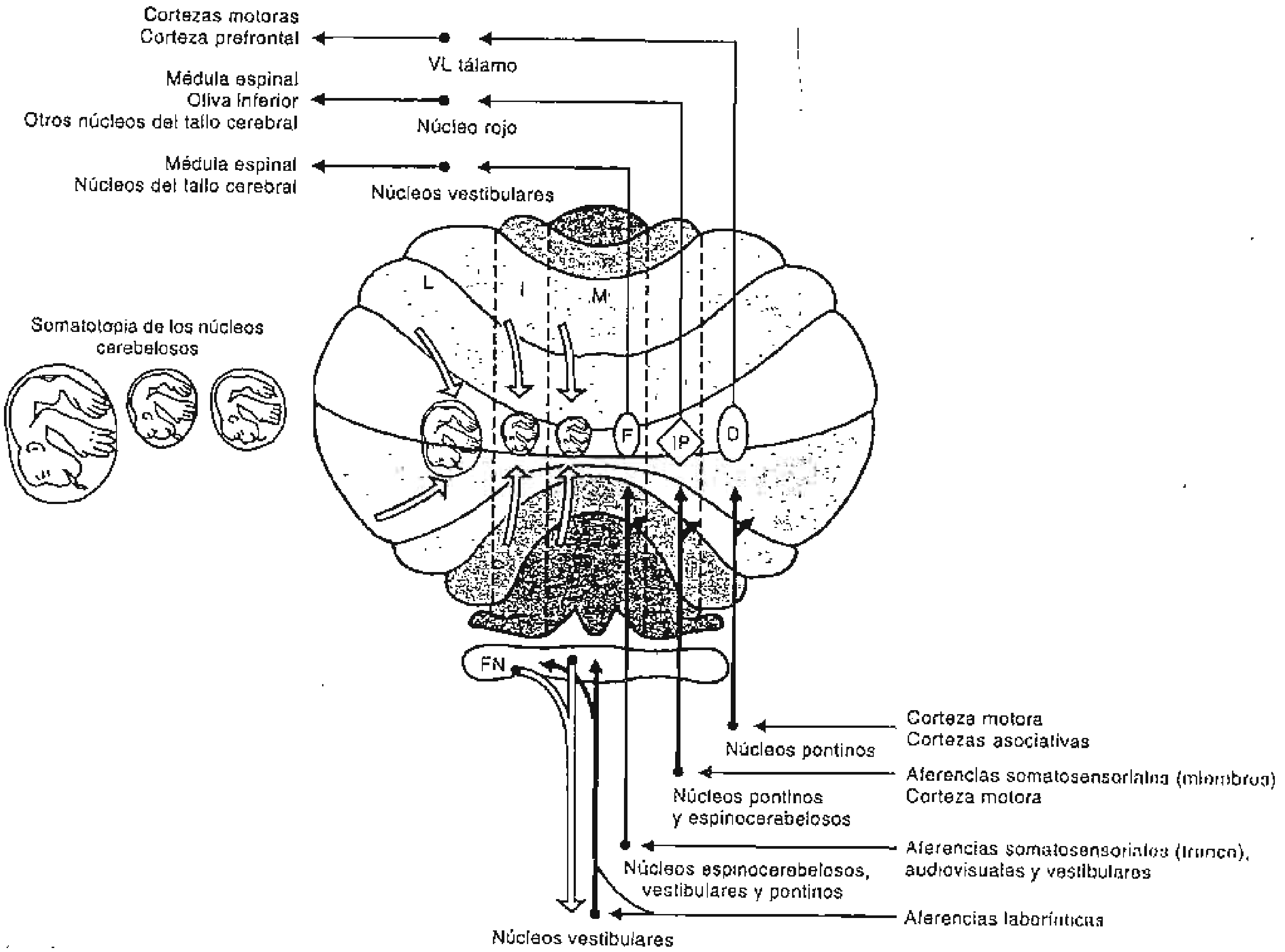

Cortezas motoras
Corteza prefrontal
VL tálamo
Médula espinal
Oliva inferior
Otros núcleos del tallo cerebral
Núcleo rojo
Médula espinal
Núcleos del tallo cerebral
Núcleos vestibulares
L
I
M
Somatotopia de los núcleos cerebelosos
F
IP
D
FN
Corteza motora
Cortezas asociativas
Núcleos pontinos
Aferencias somatosensoriales (miembros)
Corteza motora
Núcleos pontinos
y espinocerebelosos
Aferencias somatosensoriales (tronco), audiovisuales y vestibulares
Núcleos espinocerebelosos, vestibulares y pontinos
Aferencias laberínticas
Núcleos vestibulares

Fig. 71-4. Esquema de las proyecciones de la corteza cerebelosa a los diferentes núcleos subcorticales y de las aferencias y eferencias del cerebelo. *Flechas blancas*, axones de las células de Purkinje (inhibitorias); *flechas negras*, fibras excitatorias; *FN*, lóbulo floculonodular; *F*, núcleo fastigial; *IP*, núcleo interpósito; *D*, núcleo dentado; *L*, región lateral; *I*, región intermedia, *M*, región medial. (Modificada de Thach, T., 1980.)

resto de la corteza cerebral, salvo la temporal, y proyecta al *núcleo dentado*, el que a su vez lo hace hacia las cortezas motoras a través del tálamo, y d) el *lóbulo floculonodular*, que proyecta a los *núcleos vestibulares*. Si bien esta segregación indica las eferencias más importantes, no hay que perder de vista que existe una gran superposición entre ellas. Así, los tres núcleos proyectan, a través del tálamo, a la corteza motora.

Organización de la corteza cerebelosa. La corteza cerebelosa consta de tres capas celulares que se pliegan en finas bandas paralelas entre sí y perpendiculares al eje mayor del órgano, a las que se denomina *folias*. Esta corteza rodea a tres núcleos subcorticales que tienen a su cargo la salida de la información cerebelosa hacia el resto del sistema nervioso, junto con los núcleos vestibulares. Como ya se mencionó, estos núcleos son el *fastigial* o *del techo* (medial); el intermedio o *interpósito* (que en el hombre está formado por los núcleos globoso [medial] y emboliforme [lateral]) y el lateral o *dentado*. Los núcleos cerebelosos activan a las estructuras que inervan, salvo las proyecciones que van a la oliva inferior, que son inhibitorias.

La lámina o capa más externa de la corteza cerebelosa se denomina *molecular* (fig. 71-5) y posee dos tipos de interneuronas inhibitorias: las *células estrelladas* y las *células en cesta*, cuyo neurotransmisor es el GABA; en esta capa se encuentran además los axones de las células grano o *fibras paralelas* (denominación que se debe a que se disponen en forma paralela a la superficie de las folias) así como el árbol dendrítico de las células de Purkinje y de las células de Golgi tipo II. Luego sigue la lámina de las *células de Purkinje*, en la cual se hallan los somas de éstas. La lámina más profunda es la *granulosa*, que contiene los somas de las *células grano*, que son interneuronas excitatorias (glutamatérgicas) cuyos axones se dirigen a la capa más superficial, donde se dividen en T para formar las *fibras paralelas*; también se encuentran en esta capa los somas de otras interneuronas inhibitorias: las *células de Golgi tipo II*, y un sistema sináptico especializado llamado *glomérulo cerebeloso*, formado por una dilatación de las fibras musgosas sobre la que hacen sinapsis varias dendritas de las células grano, sobre las cuales terminan axones inhibitorios de las células de Golgi tipo II (fig. 71-6).

Las *células de Purkinje* son el elemento alrededor del cual gira toda la organización de la corteza cerebelosa. Su soma tiene forma de bulbo y su árbol dendrítico se proyecta a la lámina molecular, donde se dispone perpendicularmente al eje mayor de las folias y, por lo tanto, perpendicularmente a las fibras paralelas (fig. 71-5). Su axón inerva a los núcleos cerebelosos, a los cuales inhibe; las células de Purkinje del lóbulo anterior también inervan directamente al núcleo vestibular lateral o de Deiters. El neurotransmisor de estas neuronas es el GABA. Las *células es-*

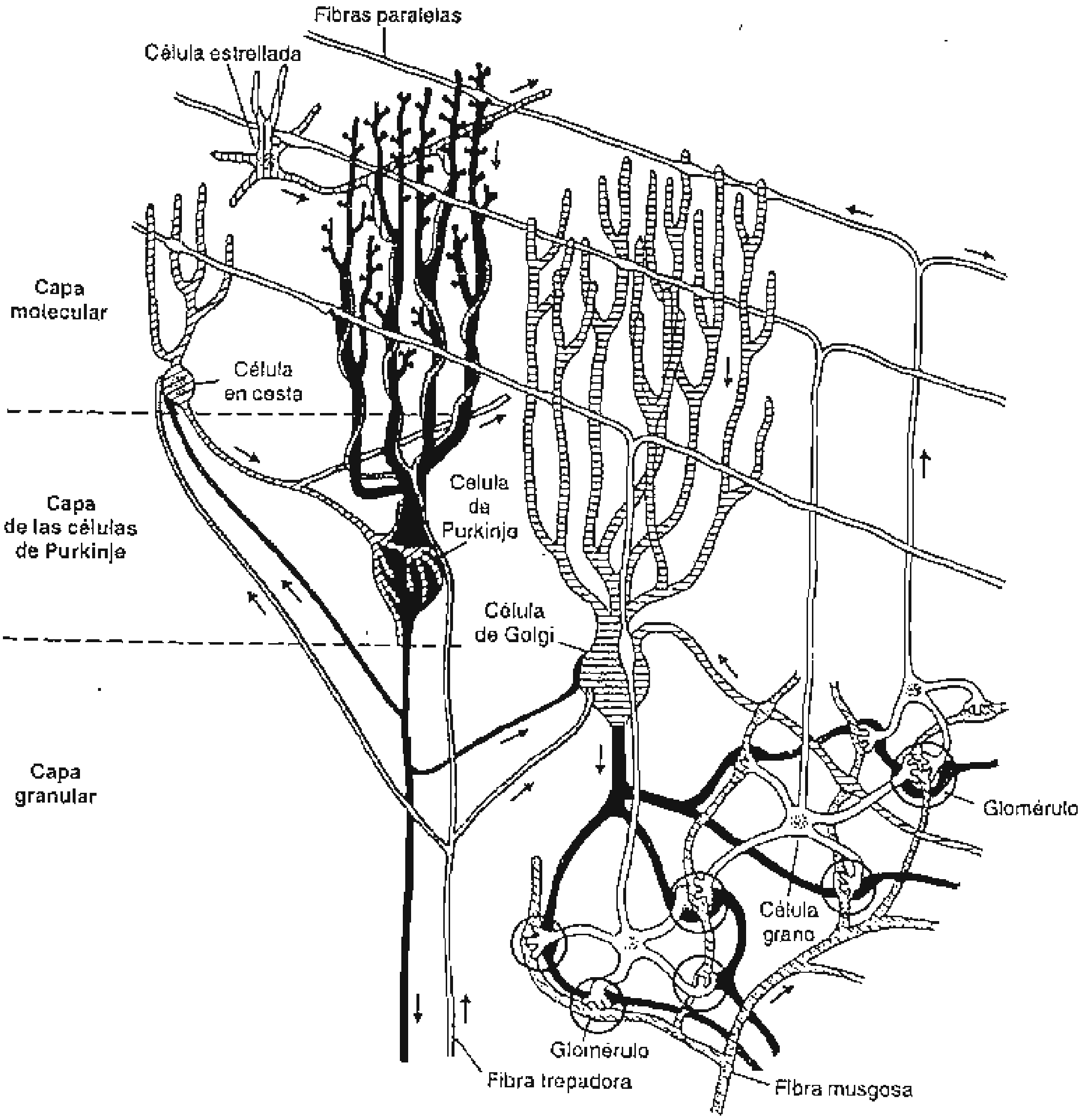

Fibras paralelas
Célula estrellada
Capa molecular
Célula en cesta
Capa de las células de Purkinje
Célula de Purkinje
Célula de Golgi
Capa granular
Glomérulo
Célula grano
Glomérulo
Fibra trepadora
Fibra musgosa

Fig. 71-5. Sinaptología y estructura de la corteza cerebelosa. Las fibras trepadoras, que se originan en la oliva inferior, hacen sinapsis en las regiones proximales de las dendritas de unas pocas células de Purkinje, de manera tal que cada una de ellas recibe una sola fibra trepadora. Por el contrario, las fibras musgosas no tienen relaciones directas con las células de Purkinje. (Adaptada de Llinás, R. R., 1975.)

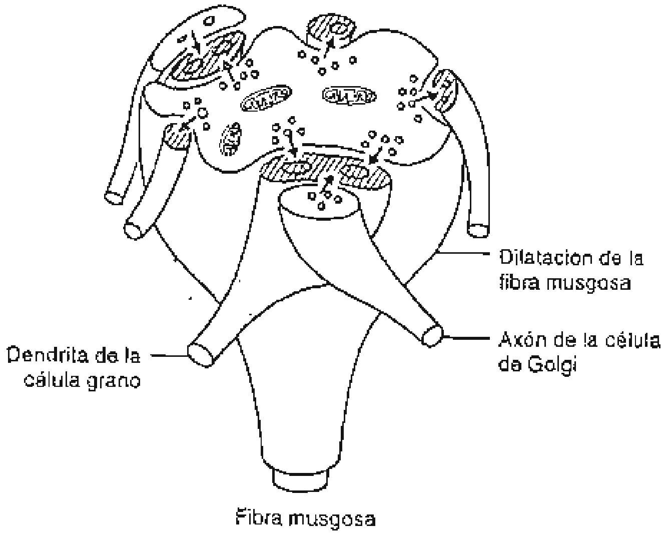

Dilatación de la fibra musgosa
Axón de la célula de Golgi
Dendrita de la célula grano
Fibra musgosa

Fig. 71-6. Esquema simplificado de un glomérulo cerebeloso, unidad anatomofuncional de la capa granulosa. Sobre una dilatación del axón de la fibra musgosa hacen sinapsis varias dendritas de las células grano (*terminales rayados*). A su vez, sobre estas dendritas terminan axones de las células de Golgi, que utilizan como neurotransmisor GABA (sinapsis inhibitorias). Las *flechas* indican el sentido de las sinapsis.

trelladas y *en cesta*, cuyos axones se distribuyen en forma paralela al árbol dendrítico de las células de Purkinje, inhiben a éstas a nivel de las dendritas distales —las primeras— y de las dendritas proximales y el soma —las segundas— (fig. 71-5). Estas interneuronas inhibitorias son activadas por las fibras paralelas, en tanto que las células en cesta son inhibidas por colaterales del axón de las células de Purkinje (fig. 71-5).

Las *células de Golgi tipo II* tienen dos árboles dendríticos, uno que se dirige hacia la capa molecular, donde hace sinapsis con las fibras paralelas, que las activan, y otro descendente que hace sinapsis con las fibras musgosas, que también las activan. Sus axones descendentes van a inhibir a las dendritas de las células grano a nivel del glomérulo cerebeloso (figs. 71-5 y 71-6). Las células de Golgi son inhibidas a su vez, a nivel del soma, por colaterales del axón de la célula de Purkinje (fig. 71-5).

Las *fibras trepadoras* establecen sinapsis excitatorias a nivel del soma de las células de Golgi, del soma de las células en cesta y de las dendritas proximales de las células de Purkinje (fig. 71-5) (véase más adelante).

Aferencias cerebelosas. La principal aferencia cerebelosa está constituida por las *fibras musgosas*, que traen información periférica y central. Estos axones se originan en

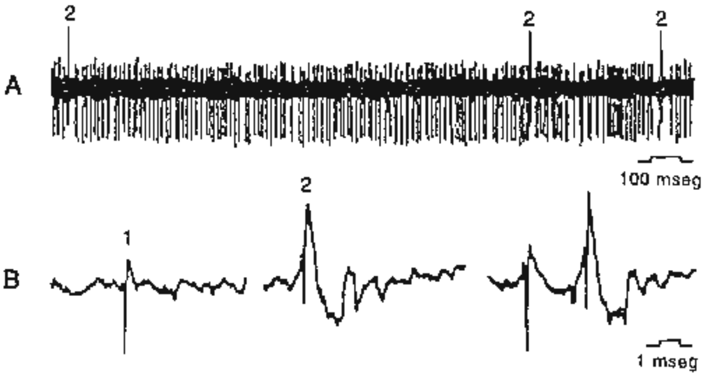


Fig. 71-7. *A.* Registro extracelular de una célula de Purkinje. *B.* Los dos tipos de potenciales de acción: simples (*1*) y complejos (2). La actividad de las células de Purkinje está constituida principalmente por potenciales simples. (Modificada de Thach, T., 1968.)

neuronas de segundo orden, lo que indica que existe cierto procesamiento de la información antes de llegar al cerebelo. Estos axones hacen sinapsis en la capa granulosa con las células grano, a las que activan y, a través de las fibras paralelas, activan a las células de Purkinje, en las cuales generan un *potencial de acción simple* (fig. 71-7, *B, 1*). También activan a las células de Golgi tipo II. Cada célula grano recibe información de 5 a 8 fibras musgosas, y cada fibra musgosa inerva alrededor de 30 células grano.

Las fibras musgosas que llegan al *vestibulocerebelo* provienen de los núcleos vestibulares, que informan acerca de la posición y movimientos de la cabeza y reciben aferencias visuales desde la corteza calcarina, el colículo superior y el cuerpo geniculado lateral a través de los núcleos pontinos contralaterales (figs. 71-4 y 71-8). Las fibras musgosas que arriban a la *región medial* o *vermiana* son axones de las vías espinocerebelosas que traen información periférica del tronco, de los núcleos vestibulares y reticulares e información visual y auditiva a través de los núcleos pontinos (fig. 71-4). La *región intermedia* o *paravermiana* recibe axones de las vías espinocerebelosas que aportan información desde los miembros, de los núcleos reticulares (especialmente el lateral) y de la corteza motora a través de la protuberancia (fig. 71-4).

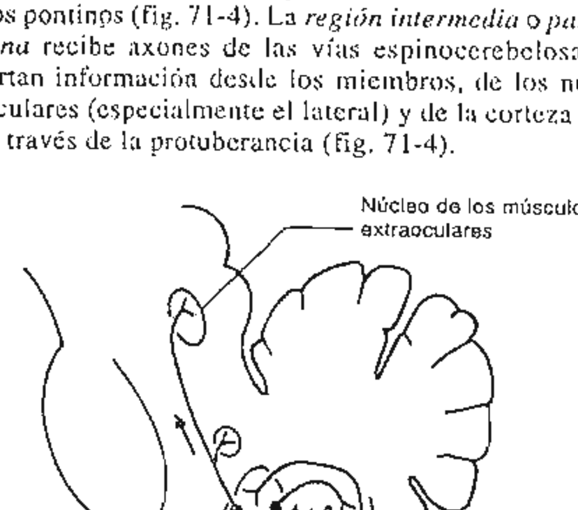


Fig. 71-8. Principales conexiones del vestibulocerebelo. No se muestran todas las relaciones por razones de claridad. (Adaptada de Brodal, P., 1992.)

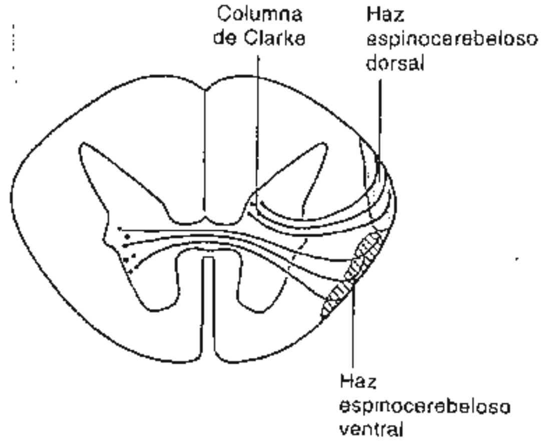


Fig. 71-9. Orígenes de los haces espinocerebeloso dorsal y ventral. (Adaptada de Brodal, P., 1992.)

Los *haces espinocerebelosos* son tres: dorsal, ventral y rostral, a los cuales se les suma un cuarto haz, el cuneocerebeloso, que complementa la información de los otros. El *dorsal* se origina en la columna de Clarke (fig. 71-9) ubicada en la base del asta posterior entre T1 y L2. Lleva información propioceptiva del miembro inferior y del tronco. El *haz cuneocerebeloso* aporta la información propioceptiva del cuello y del miembro superior. Este haz se origina en el núcleo cuneiforme externo, equivalente a la columna de Clarke del bulbo caudal, y recibe aferencias propioceptivas desde el cordón posterior. El haz *espinocerebeloso ventral* se origina en las neuronas laterales de la lámina VII ubicadas por debajo del nivel medio de la médula torácica (fig. 71-9), y sus axones cruzan la línea media para terminar en el paleocerebelo ipsilateral a su origen (se cruzan nuevamente). Lleva información acerca de la actividad de las interneuronas de la parte inferior de la médula espinal. Esta misma información, pero de las interneuronas de la parte superior de la médula, es llevada por el *haz espinocerebeloso rostral*, que se origina en la lámina VII de la médula cervical, entre C4 y C8. Estos dos últimos haces son los responsables de la transcripción del programa motor (véase cap. 69).

Estas aferencias cerebelosas establecen *tres representaciones somatotópicas ipsilaterales:* una en el lóbulo anterior, en la cual la representación del tronco se sitúa en la línea media, los miembros en las regiones laterales, la cola anterior y la cabeza posterior (fig. 71-10), y dos más pequeñas a nivel de cada lobulillo paramediano, en el lóbulo posterior del cerebelo. En estas últimas representaciones,

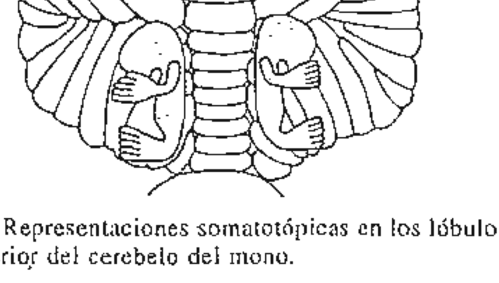


Fig. 71-10. Representaciones somatotópicas en los lóbulos anterior y posterior del cerebelo del mono.

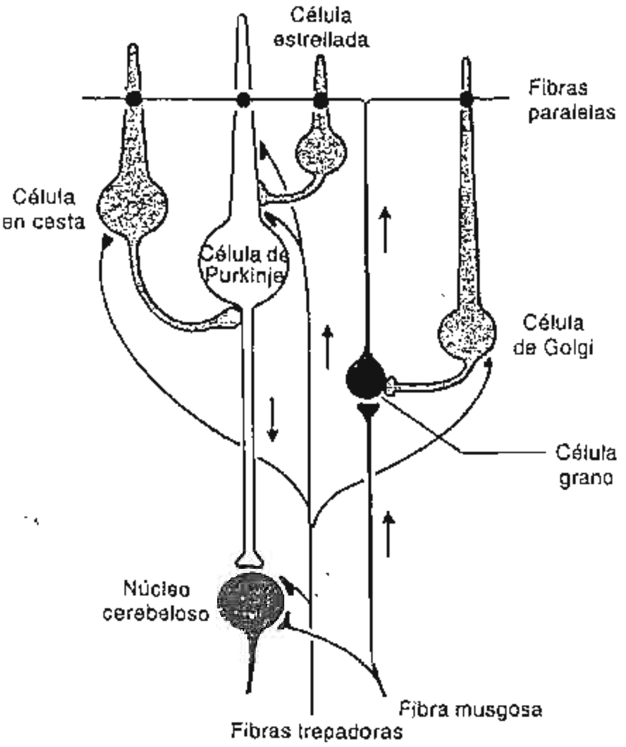


Fig. 71-11. Esquema simplificado de las relaciones de la corteza cerebelosa. Se omitieron algunas conexiones. (Redibujada de Eccles, J. C. y col., 1967.)

la cabeza es contigua a la del lóbulo anterior y los músculos axiales se sitúan hacia la línea media. Sobre la base de estos mapas, se postuló que las regiones mediales del cerebelo controlan a los músculos axiales, las intermedias a los proximales y las laterales a los distales.

Al *cerebrocerebelo* llegan fibras musgosas desde los núcleos pontinos contralaterales, que reciben información de toda la corteza cerebral (excepto la temporal), pero principalmente de las cortezas motoras, SI, la corteza parietal posterior y la corteza visual. Esto significa que no recibe aferencias periféricas.

La *activación de las fibras musgosas* excita a un conjunto de células de Purkinje indirectamente a través de las células grano (fibras paralelas) a las tres clases de interneuronas inhibitorias (fig. 71-11). A consecuencia de ello, las células de Purkinje son activadas por las células grano y luego inhibidas por las células estrelladas y en cesta, que por la distribución particular de sus axones también inhiben a las células de Purkinje adyacentes que no fueron activadas (fig. 71-12). Esto produce un contraste neto, similar a lo observado con los campos receptivos periféricos *on-off*, entre células de Purkinje activadas e inhibidas y no activadas e inhibidas. Por otra parte, la activación de la célula de Golgi tipo II inhibe a las células grano, lo que impide que sean activadas nuevamente por las fibras musgosas.

Otra de las aferencias al cerebelo son las llamadas *fibras trepadoras*. Se trata de axones que se originan exclusivamente en las neuronas de la oliva inferior, que recibe información periférica desde la médula espinal y de la corteza motora por los núcleos pontinos. *Cada fibra trepadora se conecta con 10 células de Purkinje y cada una de estas células recibe sólo una fibra trepadora.* Esta aferencia termina en las dendritas proximales de las células de Purkinje (fig. 71-5), sobre las que ejerce una potente acción excitatoria (glutamato) y genera el llamado *potencial de acción complejo* (fig. 71-7, *B*, 2).

La *actividad de una fibra trepadora* produce un efecto menos difuso que el de las fibras musgosas. Excita a unas pocas células de Purkinje (fig. 71-11), pero también a las células en cesta (inhibitorias) y a las células de Golgi tipo II (que inhiben las aferencias excitatorias mediadas por las fibras musgosas). Se repite lo observado anteriormente: una neta demarcación entre células de Purkinje activadas-inhibidas y no activadas-inhibidas.

Cuando un animal trata de aprender un movimiento o enfrenta condiciones nuevas, las fibras trepadoras aumentan sus descargas y, por lo tanto, la cantidad de potenciales de acción complejos en las células de Purkinje. Cuando hay una actividad simultánea entre fibras trepadoras y fibras paralelas (musgosas), la eficacia de las sinapsis de estas últimas sobre las células de Purkinje se reduce. Este sería un mecanismo importante en el aprendizaje motor (véase más adelante).

Otras aferencias no laminares al cerebelo. Reciben este nombre las aferencias que se distribuyen en todas las capas de la corteza cerebelosa, a diferencia de las fibras musgosas y trepadoras, que lo hacen en una o dos capas (láminas). Estas aferencias, que no son numerosas, se origina en el *locus coeruleus*, en los *núcleos del rafe* y en *otros núcleos del tallo cerebral* no identificados aún. Todas terminan sobre las células de Purkinje y en las inter-

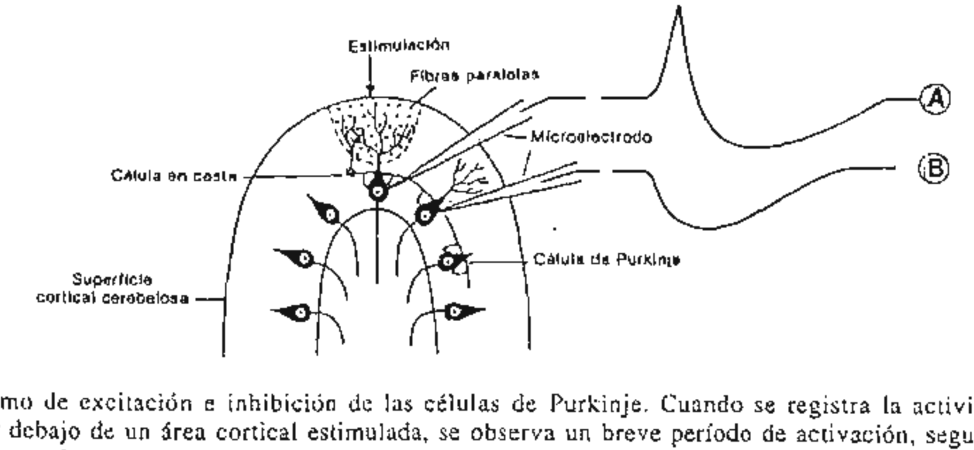


Fig. 71-12. Mecanismo de excitación e inhibición de las células de Purkinje. Cuando se registra la actividad de una célula de Purkinje ubicada por debajo de un área cortical estimulada, se observa un breve período de activación, seguido de una inhibición prolongada (*A*). Pero cuando el registro se hace en células de Purkinje laterales al sitio estimulado, únicamente se observa inhibición (*B*). Lo anterior se debe a que, al estimular la corteza, se activan las fibras paralelas (*puntos negros*), lo cual se traduce en la estimulación de las células de Purkinje que están en contacto con ellas (*A*) y de las interneuronas en cesta y estrelladas, que son las responsables de la inhibición en *A* y en *B*. (Modificada de Llinás, R. R., 1975.)

neuronas. Las primeras liberan como neurotransmisor *noradrenalina*, que actuaría reduciendo la actividad de las neuronas cerebelosas y su respuesta al glutamato. Las segundas liberan *serotonina*, que tendría también una acción moduladora de la liberación de glutamato y de las respuestas al GABA. Las últimas liberan *acetilcolina*, que actuaría en forma similar a los otros neurotransmisores. Sobre la base de lo anterior, se ha postulado que intervendrían en la regulación de la excitabilidad de las interneuronas y de las células de Purkinje.

FUNCIONES MOTORAS DEL CEREBELO

La salida del cerebelo hacia el sistema nervioso central se hace por sus núcleos subcorticales y por los vestibulares (fig. 71-4). Cada núcleo cerebeloso tiene un representación ipsilateral del cuerpo, con la cabeza caudal, la cola rostral, el tronco lateral y las extremidades mediales (fig. 71-4). Las estructuras motoras, tales como la médula espinal, los núcleos vestibulares y reticulares, el núcleo rojo, el colículo superior y, a través del tálamo, las cortezas motoras, las áreas motoras para los movimientos oculares y el área 46 de la corteza prefrontal, reciben eferencias de esos núcleos. Estas proyecciones son glutamatérgicas y por lo tanto excitatorias, salvo la proyección a la oliva inferior, que es gabaérgica e inhibitoria.

Los núcleos actúan sobre la actividad motora a través de los dos sistemas descendentes: el lateral o dorsolateral y el ventral o ventromedial.

La actividad basal de los núcleos cerebelosos, en ausencia de movimientos, es de 40 a 50 Hz, la cual puede aumentar o disminuir cuando se realizan éstos. En algunos casos preceden ligeramente a la actividad de la corteza motora primaria.

Actividad individual de los núcleos cerebelosos

Núcleo fastigial. Su actividad aumenta cuando el animal camina o realiza ajustes posturales para mantenerse parado o sentado. Este incremento de la actividad también se observa a nivel de la corteza cerebelosa del vermis. La lesión unilateral del núcleo fastigial genera la tendencia a caer hacia el lado de la lesión y el animal presenta dificultad para mantener la postura durante la marcha o cuando está parado o sentado. Si la lesión es bilateral, el animal tiende a caer y, cuando lo hace, no puede pararse nuevamente sin ayuda. La marcha es prácticamente imposible. Algo similar se observa en el hombre que sufre lesiones a nivel del vermis, del lóbulo anterior y de la zona intermedia: tiene dificultad para mantener la postura erecta y la marcha. De lo anterior se dedujo que este núcleo y la corteza cerebelosa que proyecta sobre él son esenciales para realizar los *ajustes automáticos de la postura durante los movimientos y la marcha.*

Núcleo interpósito. Se activa cuando se realizan los ajustes reflejos necesarios para devolverle la posición a un miembro cuando ésta se halla alterada, así como durante la realización de los movimientos voluntarios cuando son perturbados por cualquier causa. También se activa con movimientos alternantes que implican la contracción de músculos agonistas y antagonistas y durante la cocontracción de agonistas y antagonistas, como la realizada para fijar una articulación. Su lesión produce un temblor de gran amplitud, con una frecuencia de 3 a 5 Hz, durante la realización de movimientos voluntarios. Se ha postulado que este núcleo y la corteza cerebelosa que proyecta hacia él están relacionados con el *control reflejo de la posición de los miembros*, con el *control correctivo de los movimientos voluntarios servoasistidos* y con la *secuencia temporal de activación de los músculos agonistas y antagonistas durante la realización de los movimientos.*

Núcleo dentado. Se activa poco tiempo antes que la corteza motora primaria con los movimientos guiados externamente por estímulos visuales y auditivos, pero no por los somestésicos (táctiles). Con esto *contribuye al inicio del movimiento.* También se activa con los movimientos que involucran a varias articulaciones simultáneamente, junto con el núcleo interpósito (movimientos complejos), pero se activa poco con los simples o uniarticulares. No codifica parámetros del movimiento, como dirección, velocidad, duración ni fuerza. Su lesión se caracteriza por un pobre control de la distancia del movimiento (dismetría), retardo en el inicio de los movimientos voluntarios, movimientos de aproximación defectuosos (ataxia de aproximación, fig. 71-13, *B*) y dificultad para asir objetos entre el pulgar y el índice por inhabilidad para coordinar la activi

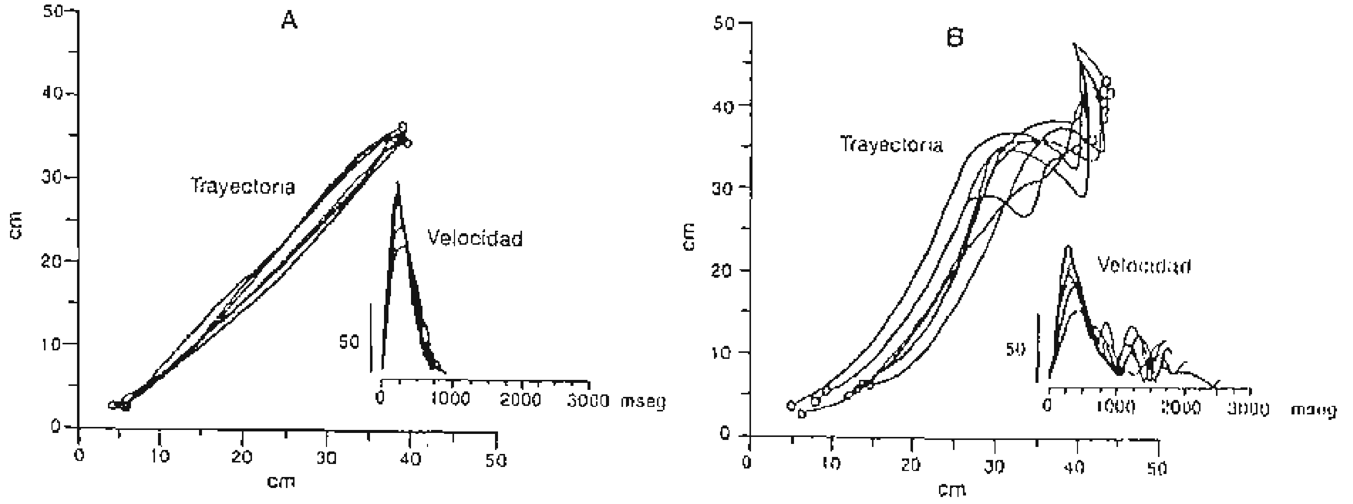


Fig. 71-13. Desplazamiento del brazo para tocar con la mano un objeto suspendido. Se determinó la trayectoria y la velocidad del movimiento (*gráfico pequeño*). El individuo normal (*A*) realiza una trayectoria lineal para alcanzar el objeto, con un pico de aceleración y una desaceleración rápida. Por el contrario, el paciente cerebeloso (*B*) no realiza una trayectoria rectilínea y al acercarse al blanco ejecuta múltiples movimientos correctores que también se visualizan en la curva de velocidad, que muestra varias aceleraciones y desaceleraciones. (Adaptada de Bastian, A. J. y Thach, M. D., 1995.)

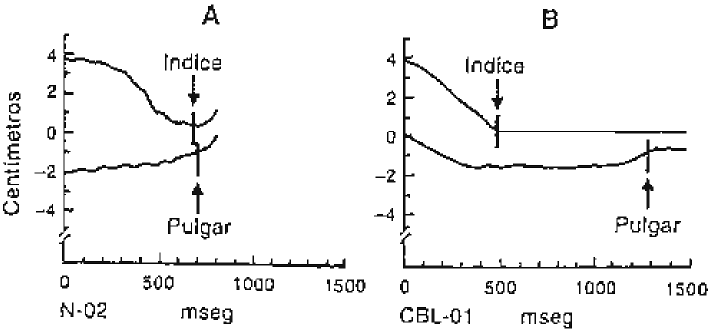


Fig. 71-14. Relación entre el movimiento vertical del dedo índice y del pulgar para tomar una moneda colocada verticalmente en una ranura. En un individuo normal (*A*), el índice y el pulgar hacen contacto simultáneo con la moneda (uno sobre cada cara). Por el contrario, en los pacientes cerebelosos (*B*) el contacto se hace primero con el índice, mientras que el pulgar sigue desplazándose para contactarse con la moneda bastantes milisegundos después. Esto se debe a que el sujeto perdió la capacidad de coordinar la actividad de ambos dedos y descompone el movimiento. (Adaptada de Bastian, A. J. y Thach, M.D., 1995.)

dad de ambos dedos (fig. 71-14). De lo anterior se puede concluir que *el núcleo dentado y la corteza que proyecta a él, o sea, el neocerebelo, intervienen en el inicio de los movimientos externamente guiados, en el control de la distancia de los movimientos, en el control de los movimientos de aproximación (precisos) y en la coordinación de la actividad de las diferentes articulaciones durante la realización de movimientos complejos.*

ALTERACIONES MOTORAS EN LA LESION CEREBELOSA

A principios de 1900, Gordon Holmes hizo una precisa descripción clínica de las alteraciones motoras de los pacientes con lesiones cerebelosas que sentó las bases para la comprensión de los síndromes cerebelosos.

Ataxia. Es la incoordinación de los movimientos entre las diferentes partes del cuerpo. En general se hace referencia a la incoordinación del movimiento de los miembros inferiores durante la marcha —*ataxia de la marcha* o *marcha de ebrio*—; de los miembros superiores —*ataxia del miembro superior*—, o de los músculos axiales —*ataxia del tronco* o *postural*, que consiste en movimientos oscilatorios del tronco o titubeo que se aprecia con el paciente de pie o cuando camina—. Se observa *ataxia de la marcha y postural con la lesión de los núcleos vestibulares y del vestibulocerebelo, y ataxia de la marcha con la lesión del núcleo fastigial y del lóbulo anterior* en el alcoholismo.

Dismetría. Es la incapacidad de realizar movimientos con la distancia apropiada. Puede consistir en *hipometría* cuando el movimiento no alcanza el blanco o *hipermetría* cuando lo sobrepasa. Los pacientes cerebelosos presentan hipermetría durante la realización de movimientos rápidos e hipometría cuando ejecutan movimientos lentos.

Durante la ejecución de un movimiento se contraen los músculos agonistas que lo realizan y, antes de finalizar su contracción o cerca de su pico máximo, se activan los antagonistas para terminar el movimiento exactamente sobre el blanco (figs. 71-13, *A* y 71-15, *A*). Esta secuencia temporal, *en la que intervienen el núcleo interpósito y el dentado,* se realiza automáticamente. En los pacientes cerebelosos el músculo antagonista se puede activar tardíamente, lo que produce hipermetría, o prematuramente, lo que genera hipometría. Para corregir este error de aproximación, el paciente realiza múltiples y pequeñas contracciones de los antagonistas y algunas veces de los agonistas, lo que lleva a la producción de oscilaciones de gran amplitud del miembro, conocidas como *temblor intencional o de movimiento* (figs. 71-13, *B* y 71-15, *B*). Las lesiones del núcleo dentado aisladas o en combinación con las del interpósito, así como las del neocerebelo, producen dismetría.

Adiadococinesia. Es la inhabilidad para realizar movimientos alternantes rápidos con los miembros, por ejemplo, pronar y supinar rápidamente la mano. Su causa radica en una coordinación temporal defectuosa de la actividad de los músculos agonistas y antagonistas. Se la observa en la *lesión del núcleo interpósito aislada o en combinación con la del dentado.*

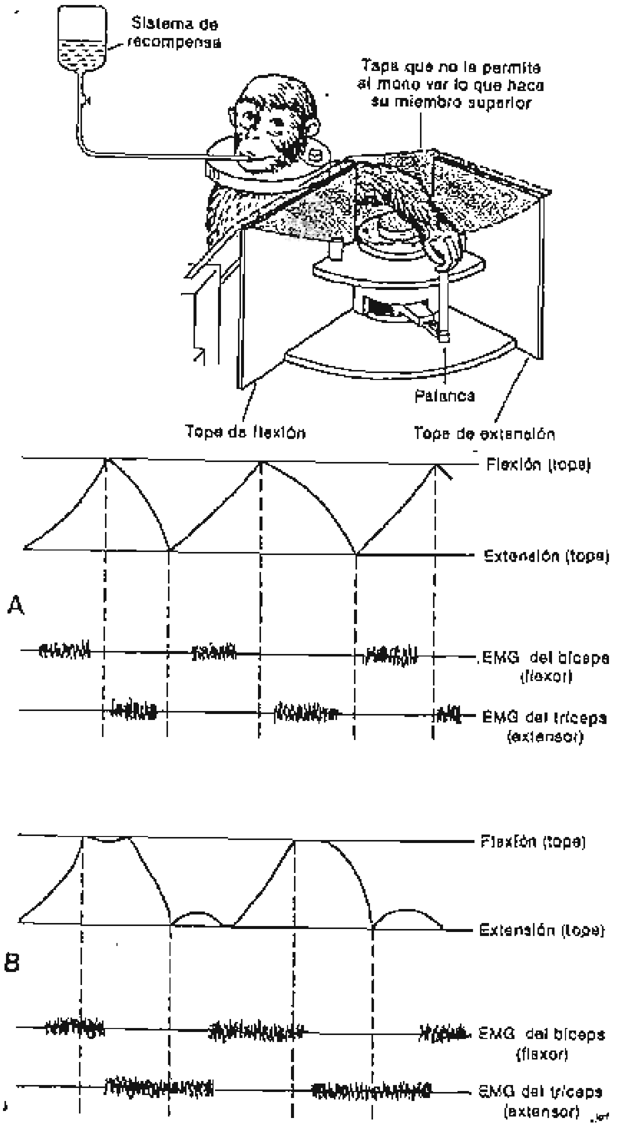


Fig. 71-15. Control neocerebeloso de los movimientos rápidos. La parte superior de la figura muestra el sistema utilizado para estudiar esta función. El mono es entrenado para realizar movimientos rápidos de flexión y extensión, mediante una palanca, de su miembro superior en el plano horizontal. Este desplazamiento se hace entre dos topes. La extensión se grafica hacia arriba y la extensión hacia abajo. *A.* Actividad electromiográfica (*EMG*) de extensores y flexores en un animal normal. La actividad muscular cesa antes que el animal toque los topes (*líneas entrecortadas verticales*), lo cual indica que las aferencias periféricas no tienen importancia en este tipo de movimiento. *B.* Animal con lesión del núcleo dentado homolateral. A consecuencia de ésta, la actividad muscular se desorganiza, lo que determina que el miembro choque contra los topes y el movimiento se haga más lento al intentar controlarlo utilizando la información periférica (aferencias). (Adaptada de Brooks, V. B., 1982.)

Asinergia. Consiste en la incoordinación de los movimientos y, desde un punto de vista genérico, involucra a la ataxia, la dismetría y la adiadococinesia, pero en el caso de la patología cerebelosa este término hace referencia especialmente a la incapacidad de coordinar los desplazamientos de segmentos individuales de un miembro durante la realización de movimientos multiarticulares o complejos. Se la observa en las *lesiones del núcleo dentado* o *del neocerebelo* cuando el individuo realiza esa clase de movimientos, ya que son menos afectados los movimientos simples o uniarticulares.

En ese tipo de movimientos, en el que varias articulaciones se mueven al mismo tiempo, el sistema nervioso debe compensar anticipadamente la interacción del torque y de la fuerza que se genera sobre una articulación cuando un segmento directa o indirectamente relacionado con ella se mueve. Los pacientes con lesión del núcleo dentado o del neocerebelo no pueden corregir y compensar esas interacciones, lo que genera la asinergia y origina movimientos atáxicos e inexactos. Para tratar de compensar esto el paciente *descompone el movimiento complejo* en cada uno de los movimientos simples que lo integran; por ejemplo, si se le pide que se toque la punta de la nariz con su dedo índice, flexiona primero el antebrazo, después el brazo, luego la muñeca y por último los dedos. Algo similar se observa cuando debe tomar un objeto entre el índice y el pulgar: primero apoya el índice sobre el objeto y luego el pulgar (fig. 71-14, *B*). Un individuo normal lo toma simultáneamente con ambos dedos (fig. 71-14, *A*). Otro ejemplo de asinergia es el llamado *fenómeno del rebote*, que se observa cuando se toma un brazo y se le pide al paciente que trate de flexionarlo; si durante esta acción se lo suelta, el brazo golpea contra el tórax ya que el paciente no puede frenar a tiempo el movimiento.

Otra consecuencia de esta incoordinación motora se observa en la articulación de las palabras: el paciente pronuncia lentamente las palabras como si tuviera que pensar cómo articularlas, y en casos extremos fracciona las palabras en sus sílabas, fenómeno conocido como *disartria*.

Hipotonía. Estriba en la disminución del tono muscular. El miembro cuelga fláccido. Cuando se lo desplaza pasivamente y se lo suelta, se balancea libremente. En general se observa hipotonía en la etapa aguda de la lesión del neocerebelo, pero es difícil verla en la etapa crónica. Se la encuentra en las lesiones del neocerebelo.

Temblor de acción o de intención. Es una oscilación involuntaria de gran amplitud y baja frecuencia (3 a 5 Hz) que ocurre cuando un paciente cerebeloso realiza un movimiento voluntario y desaparece en reposo. Su causa ya fue analizada.

Nistagmo. Es un movimiento ocular rítmico e involuntario normal. Está constituido por un *movimiento lento* o *de persecución* seguido por uno *rápido* o *sacádico* en sentido contrario. Es el que realizamos durante la lectura o cuando giramos la cabeza. Es patológico cuando aparece espontáneamente (sin estímulos). En los pacientes con lesión del vestibulocerebelo se observa nistagmo con el componente rápido hacia el lado de la lesión.

APRENDIZAJE MOTOR Y CEREBELO

De acuerdo con la teoría de D. Marr, J. S. Albus y M. Ito, el cerebelo sería el responsable del aprendizaje motor. Así, un individuo que trata de aprender a tocar un instrumento musical realiza inicialmente los movimientos a razón de uno por vez poniendo toda su atención y esfuerzo mental, lo que significa que se efectúan bajo *estricto control de la corteza motora frontal*. Con la repetición, los movimientos van siendo más precisos y rápidos y necesitan menor atención o menor control cortical hasta que, después de un aprendizaje adecuado, *son realizados automáticamente* casi sin intervención consciente. Es decir, el control de su realización pasó de la corteza frontal al cerebelo. La lesión cerebelosa hace que se pierda la ejecución automática de los movimientos aprendidos; se realizan como cuando se los aprendió. Tampoco se pueden aprender nuevas habilidades motoras.

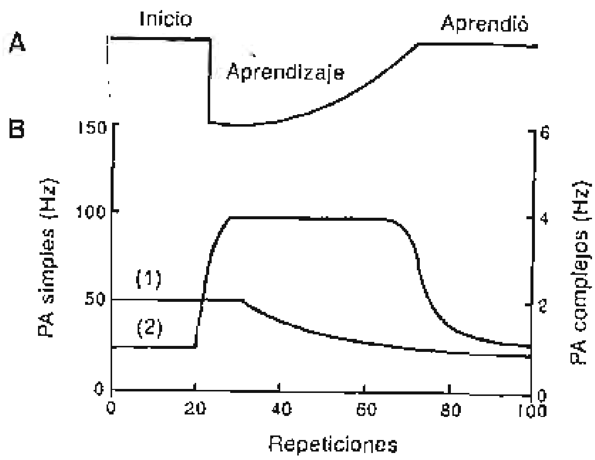


Fig. 71-16. Relación entre los potenciales de acción simples y complejos durante un aprendizaje motor. *A*. Desempeño motor. *B*. Actividad integrada de los potenciales de acción simples (*1*) y complejos (*2*). Durante el aprendizaje aumentan los potenciales de acción complejos, mientras los simples van disminuyendo paulatinamente. Una vez aprendida la actividad motora, los potenciales de acción complejos vuelven a su nivel inicial y los simples permanecen ligeramente por debajo de su actividad inicial. (Modificada de Gilbert, P. F. y Thach, W. T., 1977.)

En primates entrenados para realizar movimientos precisos de flexión y extensión de la muñeca para desplazar una palanca, se demostró que cuando se modifica la fuerza que deben hacer para desplazarla necesitan entre 20 y 100 intentos para volver a ejecutar esos movimientos con precisión. Durante la etapa de reaprendizaje se observa un incremento de los potenciales de acción complejos de las células de Purkinje, indicativo de un aumento de la actividad de las fibras trepadoras, lo que se acompaña de una paulatina disminución de los potenciales de acción simples de las células de Purkinje que denotan la actividad de las fibras paralelas (fig. 71-16). Cuando el animal aprende, la frecuencia de los potenciales de acción complejos vuelve a su valor original y la de los simples permanece disminuida. Lo anterior demuestra que las *fibras trepadoras* aumentan su frecuencia de descarga cuando se detecta un error en el movimiento que se está realizando o cuando se aprenden movimientos nuevos. Es decir, son las maestras del cerebelo, al igual que la oliva inferior donde se originan.

El *sistema oliva inferior-fibras trepadoras* es importante para el aprendizaje motor, pero no para la retención de lo aprendido, como se demuestra con el reflejo condicionado clásico de cierre palpebral producido por un estímulo táctil aplicado sobre la córnea (estímulo incondicionado) asociado a un sonido (estímulo condicionado). La lesión de la *oliva inferior* o su inactivación farmacológica impide

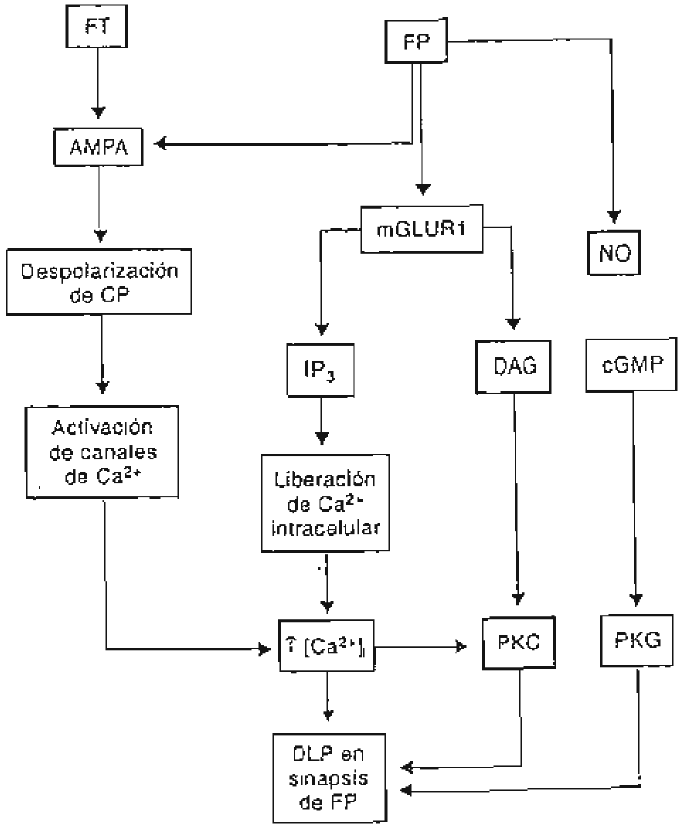


Fig. 71-17. Posibles mecanismos bioquímicos que llevan a la generación de la depresión de largo plazo (*DLP*) en las sinapsis de las fibras paralelas, a nivel de las espinas dendríticas de las células de Purkinje. La síntesis de óxido nítrico (*NO*) no es clara, aunque se sabe que hay NO-sintasa en las fibras paralelas. El NO produciría DLP en las sinapsis de las células de Purkinje no activadas. *FT*, fibras trepadoras; *FP*, fibras paralelas; *AMPA*, receptor glutamatérgico; *CP*, células de Purkinje; *mGluR1*, receptor metabotrópico de glutamato; *DAG*, diacilglicerol; *IP_3*, inositol-1,4,5-trisfosfato; *PKC*, proteína-cinasa C; *cGMP*, GMP cíclico; *PKG*, proteína-cinasa G. (Adaptada de Deschutter, E. y Maex, R., 1996.)

el aprendizaje de este reflejo condicionado, pero no lo suprime cuando ya se ha aprendido. Sin embargo, la *lesión del núcleo interpósito* o *del globoso en el ser humano* no sólo impide su aprendizaje, sino que el reflejo se pierde una vez aprendido. Esto indica que la corteza cerebelosa intermedia o paravermiana que proyecta a ese núcleo interviene en el almacenamiento de la información (memoria).

La causa de la disminución de las respuestas de las células de Purkinje a las fibras paralelas cuando se activan las trepadoras es la llamada *depresión de largo plazo* (DLP) (*long term depression*), que es una forma de plasticidad sináptica. Esta consiste en la entrada de iones calcio en las células de Purkinje a través de canales dependientes de voltaje a consecuencia de su despolarización por acción de las fibras trepadoras y de las paralelas al actuar sobre receptores para el glutamato, específicamente para el AMPA (ácido aminometoxipropiónico). Las fibras paralelas lo hacen además sobre el receptor glutamatérgico metabotrópico tipo 1 (fig. 71-17). Este aumento del calcio intracelular produce la fosforilación persistente del receptor AMPA (desensibilización), que disminuye sus respuestas a las fibras paralelas. El aumento del calcio intracelular también abre canales de K^+ calcio-dependientes, lo que hiperpolariza la membrana de las células de Purkinje y contribuye a disminuir sus respuestas.

La importancia de la depresión de largo plazo en el aprendizaje motor queda demostrada por varios hechos experimentales. Los ratones a los que les falta el gen (*knockout*) para la síntesis de receptores glutamatérgicos metabotrópicos, y que por lo tanto son incapaces de desarrollar DLP, no pueden aprender el reflejo condicionado de cierre palpebral. Los ratones a los que les falta el gen de la proteína-cinasa C (PKC), que presentan trastornos motores severos, pueden aprender el reflejo condicionado porque desarrollan DLP. Otros ratones con déficit en el desarrollo de la DLP a consecuencia de la falta del gen para sintetizar la proteína fibrilar ácida glial tampoco aprenden. La *adaptación del reflejo vestibuloocular* a nuevas situaciones tampoco se lleva a cabo si los animales son incapaces de generar DLP.

FUNCIONES NO MOTORAS DEL CEREBELO

Funciones autonómicas. Desde hace tiempo se sabe que la estimulación de algunas partes del cerebelo o su lesión modifican la actividad visceral. Así, la *estimulación eléctrica del núcleo fastigial* disminuye el tono del músculo detrusor vesical y, por lo tanto, el reflejo de micción, mientras que, por el contrario, la lesión del lóbulo anterior lo aumenta. Esto supone una acción tónica del cerebelo sobre un reflejo visceromotor como lo es el de la micción. Por otra parte, se observan cambios de la presión arterial cuando el núcleo fastigial es estimulado químicamente con ácido homocisteico (agonista glutamatérgico). Dichos cambios consisten en disminución de la presión por caída de la resistencia periférica, que se acompaña de reducción del flujo cerebral y de su metabolismo, determinado por el consumo de glucosa (fig. 71-18). Las lesiones del cerebelo en el ser humano también producen alteraciones autonómicas. Así, se ha descrito bradicardia persistente en pacientes con lesión unilateral del núcleo fastigial, y vasodilata-

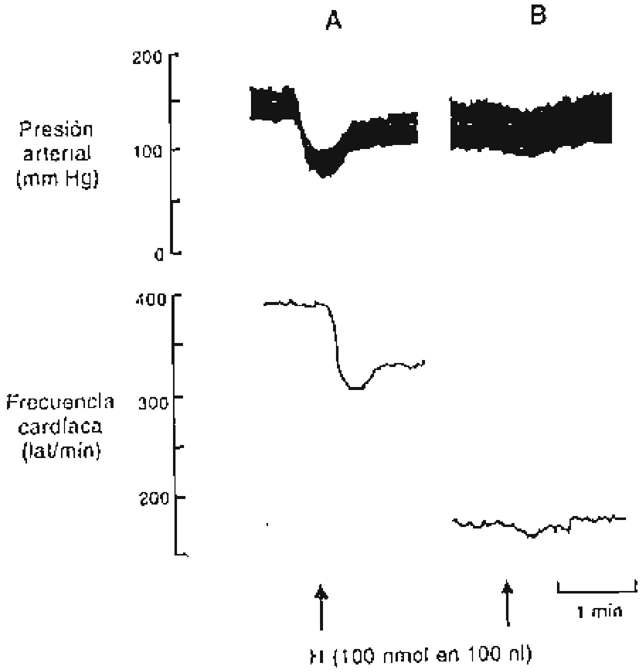


Fig. 71-18. Efecto de la estimulación química (ácido homocisteico) del núcleo fastigial sobre la presión arterial. *A*. En el animal intacto la estimulación produce una caída de la presión arterial. *B*. La lesión bilateral de la parte ventrolateral del bulbo rostral suprime la respuesta. Las *flechas* indican la microinyección en el fastigio. (Adaptada de Chida, K. y col., 1990.)

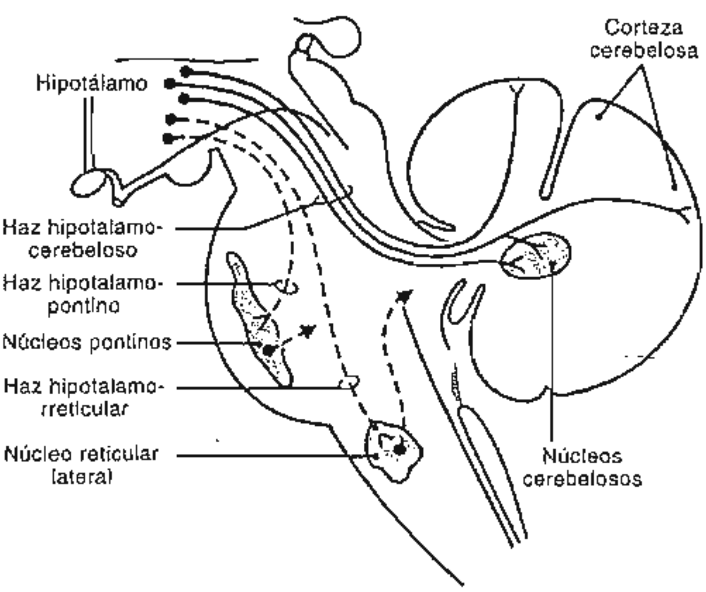

Hipotálamo
Corteza cerebelosa
Haz hipotalamo-cerebeloso
Haz hipotalamo-pontino
Núcleos pontinos
Haz hipotalamo-rreticular
Núcleo reticular lateral
Núcleos cerebelosos

Fig. 71-19. Esquema de las proyecciones del hipotálamo al cerebelo y a los núcleos pontinos y reticular lateral. (Redibujada de Haines, D. E. y col., 1997.)

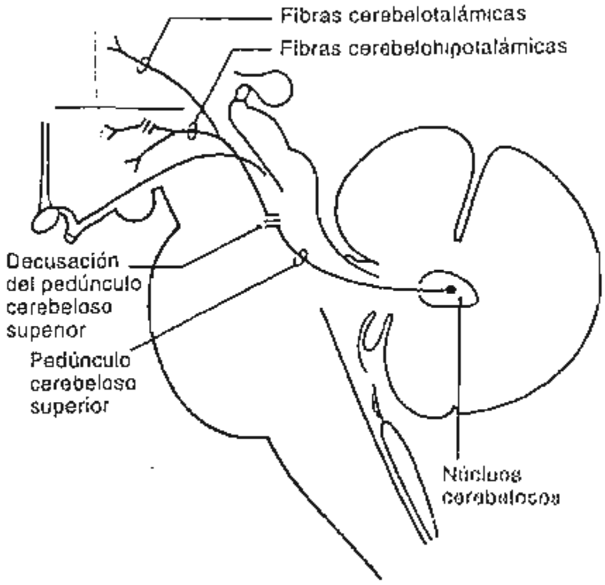

Fibras cerebelotalámicas
Fibras cerebelohipotalámicas
Decusación del pedúnculo cerebeloso superior
Pedúnculo cerebeloso superior
Núcleos cerebelosos

Fig. 71-20. Esquema de las proyecciones de los núcleos cerebelosos al hipotálamo. No está claro si las fibras cerebelohipotalámicas son colaterales de las cerebelotalámicas. (Redibujada de Haines, D. E. y col., 1997.)

ción de la cara asociada a temblor intencional en enfermos con lesión unilateral del lóbulo anterior y del núcleo interpósito.

Las bases neurales de estas funciones autonómicas residirían en las relaciones bilaterales cerebelohipotalámicas y con el asta intermediolateral de la médula espinal. Una amplia zona del hipotálamo proyecta bilateralmente al cerebelo por vías directas e indirectas que hacen sinapsis en la protuberancia (fig. 71-19). Las vías cerebelohipotalámicas se originan en los núcleos cerebelosos; algunas son directas y otras, colaterales de las proyecciones al tálamo (fig. 71-20).

Funciones cognitivas. Recientes estudios anatómicos en animales y otros en que se aplicaron técnicas de imágenes (PET, SPECT, RM) en el ser humano han demostrado la participación del cerebelo en los fenómenos cognitivos. Métodos neuroanatómicos de transporte transneuronal del virus del herpes simple demostraron una relación entre el núcleo dentado y el área 46 del lóbulo prefrontal, relacionada con la memoria de trabajo. A ello se agregan conexiones cerebelosas ya conocidas con áreas asociativas como la parietal y la frontal, y con las paralímbicas, tales como la corteza del cíngulo y el parahipocampo, relacionadas con el comportamiento emocional.

Se ha observado que el flujo sanguíneo regional, determinado por PET, aumenta en el *neocerebelo* y en el *núcleo dentado del lado derecho* (fig. 71-21) cuando el individuo debe mencionar un verbo que se relaciona con una palabra dada en forma visual o verbal, por ejemplo, caballo-cabalgar, hoja de afeitar-afeitarse, etc. Esta activación desaparece cuando el individuo aprende a relacionar cada palabra con el verbo adecuado. Los pacientes con lesiones cerebelosas de esas áreas no pueden generar los verbos adecuados a las palabras dadas, pero sí son capaces de colocar un

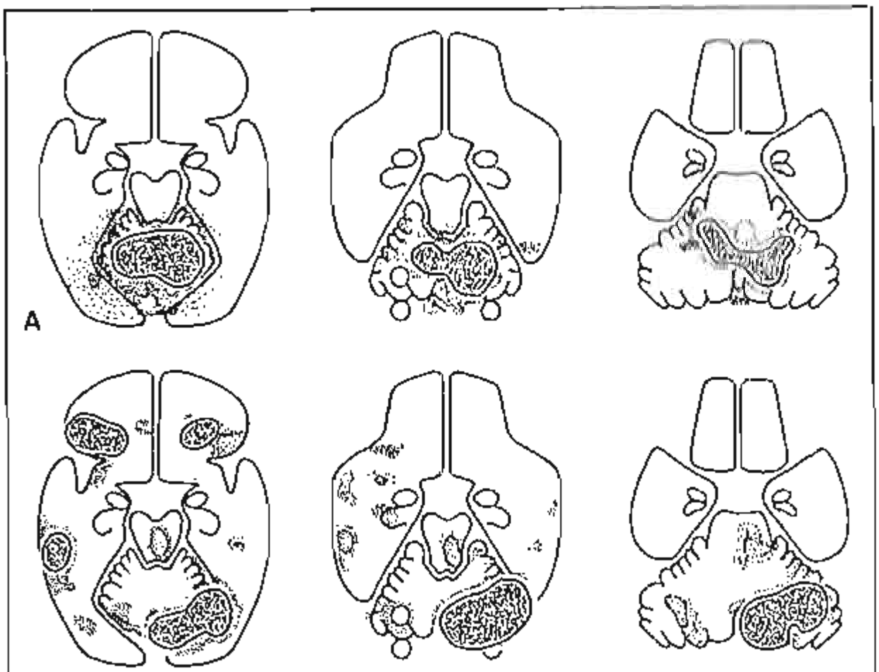

A
B
Z = −12
Z = −16
Z = −20

Fig. 71-21. Esquema de los cambios del flujo sanguíneo del cerebelo determinados por tomografía de emisión de positrones (PET) en cortes horizontales, a diferentes profundidades, en voluntarios que debían decir verbos relacionados con la presentación de una palabra. En la hilera superior (*A*), imágenes mientras el individuo lee la palabra. Se activa la línea media (vermis). En la hilera inferior (*B*) el individuo debe decir un verbo adecuado a la palabra leída. En este caso se activa el lado derecho del cerebelo. (Redibujada de Raichle, M. E. y col., 1994.)

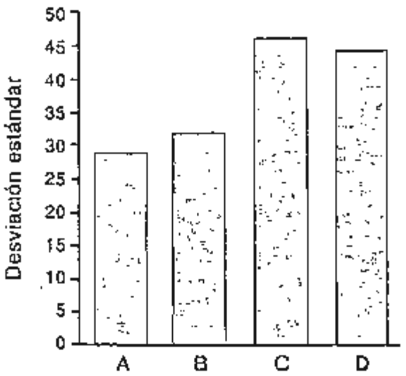


Fig. 71-22. Alteraciones de la percepción del tiempo en pacientes cerebelosos (*C*) y autistas (*D*). *A*, individuos normales (controles); *B*, pacientes parkinsonianos. El test consistió en pedir a los pacientes que golpearan con su dedo índice cada vez que escuchaban un sonido que se repetía cada 500 mseg durante 6 segundos. Luego debían repetir la cadencia temporal golpeando con el dedo, pero sin sonido. Se calculó la desviación estándar de los intervalos de tiempo sin la ayuda del sonido. Los pacientes cerebelosos y autistas presentan mayores desviaciones estándar, lo que indica intervalos más irregulares que en los sujetos normales. (Adaptada de Courchesne, E. y col., 1994.)

verbo que falta en una frase simple. En el primer caso el individuo debe elegir, entre varios, el verbo que más se relacione con la palabra, mientras que en el segundo no, porque hay un solo verbo que se puede usar, no hay elección. También se observó la activación bilateral del núcleo dentado cuando el individuo arma un rompecabezas, activación que está relacionada con la complejidad del rompecabezas y que luego desaparece al aprenderlo. Un aumento similar se comprueba cuando el individuo está aprendiendo a tocar una secuencia de teclas.

Percepción del tiempo. Se ha demostrado en el ser humano que el cerebelo podría intervenir en la apreciación del tiempo. En individuos que debían repetir la cadencia de un sonido previamente escuchado golpeando con sus dedos sobre una superficie, se observó que *se activan bilateralmente los hemisferios cerebelosos*, activación que es diferente cuando el individuo golpea simplemente los dedos. Los pacientes con lesiones del neocerebelo y los autistas no pueden repetir la cadencia temporal anterior (fig. 71-22, *C* y *D*) ni establecer cuáles son los intervalos más largos o más cortos de pares de estímulos sonoros. En asociación con esta falla en la apreciación del tiempo cabe mencionar el hecho de que los pacientes con lesiones del neocerebelo no pueden determinar las diferentes velocidades con que se desplaza un objeto sobre una pantalla.

Esta percepción del tiempo también se observa en el reflejo condicionado de cierre palpebral. En el hombre o en animales normales, el reflejo se produce a tiempos fijos después de cada estímulo condicionado (sonido). La lesión del neocerebelo altera esta relación temporal. El reflejo se produce a tiempos aleatoriamente variables después de cada estímulo sonoro.

Atención. Estudios realizados con neuroimágenes en individuos normales y en sujetos con lesiones del cerebelo pusieron de manifiesto que esta estructura estaría involucrada en los mecanismos de la atención. En los individuos normales, durante la realización de pruebas de atención se activa la *región posterior izquierda del neocerebelo*, mientras que en la ejecución de movimientos voluntarios se activa una región completamente diferente, la parte anterior del neocerebelo.

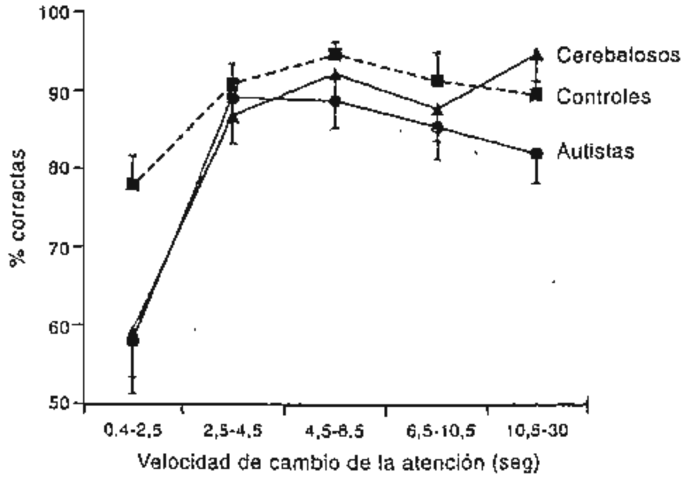


Fig. 71-23. Velocidad de cambio del foco de atención en individuos normales y en pacientes cerebelosos y autistas. El test atencional consistió en que debían prestar atención, uno por vez, a dos estímulos, uno visual y otro auditivo. Cuando observaban una figura de color en el estímulo visual, debían apretar un botón para indicar que lo habían detectado y pasar inmediatamente a prestar atención al estímulo auditivo; si oían un sonido, tenían que apretar nuevamente el botón y pasar al estímulo visual, y así sucesivamente hasta finalizar la sesión. Los enfermos cerebelosos y autistas fracasan en modificar su foco de atención a intervalos entre 400 mseg y 2,5 segundos, que son los intervalos con que se presentaban los estímulos de colores y los sonidos, mientras que a intervalos mayores no se diferencian de los controles. (Redibujada de Ivry, R. B. y Keele, S. W., 1989.)

Se demostró que los pacientes con lesión del neocerebelo o los autistas, en los que hay atrofia de los hemisferios cerebelosos, *no pueden cambiar el foco de atención* con la velocidad a la cual lo hace un individuo normal (fig. 71-23). Estos pacientes también presentan *alteraciones de la atención espacial*, es decir, no pueden orientar o dirigir correctamente su atención. Por ejemplo, si tienen fija la mirada sobre un punto, son incapaces de detectar objetos que se colocan alternativamente a derecha o a izquierda de dicho punto.

De lo anterior se dedujo que el neocerebelo está relacionado con los *mecanismos de focalización de la atención* así como con la *dirección espacial de ésta.*

En síntesis, el cerebelo intervendría en el aprendizaje cognitivo de manera similar a su participación en el aprendizaje motor, esto es, como detector de errores, y participaría en los mecanismos de la atención como lo hace en la coordinación temporal de los movimientos complejos, ajustando el foco de atención de acuerdo con los cambios que ocurren en la información sensorial.

BIBLIOGRAFIA

Allen G. et al.: Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. Science 275:1940-1943, 1997.

Apps, R.: Movement-related gating of climbing fibre input to cerebellar cortical zones. Prog. Neurobiol. 57:537-562, 1999.

Batini, C.; Corvisier, J.; Destombes, J.; Gioanni, H. and Everett, J.: The climbing fibers of the cerebellar cortex, their origin and pathways in cat. Exp. Brain Res. 26:407-422, 1976.

Brodal, P.: The Central Nervous System: Structure and Functions. Oxford University Press, 1992.

Brooks, V. B.: Control of intended limb movements by the lateral and intermediate cerebellum. In Asanuma, H. and Wilson, V. J. (eds.): Integration in Nervous System. Igaku-Shoin, 1979, pp. 321-357.

72

Fisiología de la iniciación del movimiento

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

ESTUDIOS DEL FLUJO SANGUINEO CEREBRAL

Gracias a los adelantos técnicos actuales se puede tener una idea aproximada de cuáles son las estructuras relacionadas con la iniciación de los movimientos voluntarios. Uno de tales adelantos es el registro computarizado del flujo sanguíneo regional de la corteza cerebral, desarrollado por N. A. Larsey y colaboradores en Dinamarca. El método consiste en inyectar por vía intraarterial (carótida interna) una sustancia radiactiva (^{133}Xe) cuyo arribo al cerebro y desaparición de él son captados por una cámara de rayos γ constituida por 254 detectores, cada uno de los cuales puede analizar la radiactividad presente en 1 cm^2 de corteza cerebral (fig. 72-1). Sobre la base de la curva de desaparición del material radiactivo, una computadora calcula el flujo sanguíneo en cada centímetro de corteza, el cual es visualizado en la pantalla de un televisor con diferentes colores o matices, proporcionales al flujo.

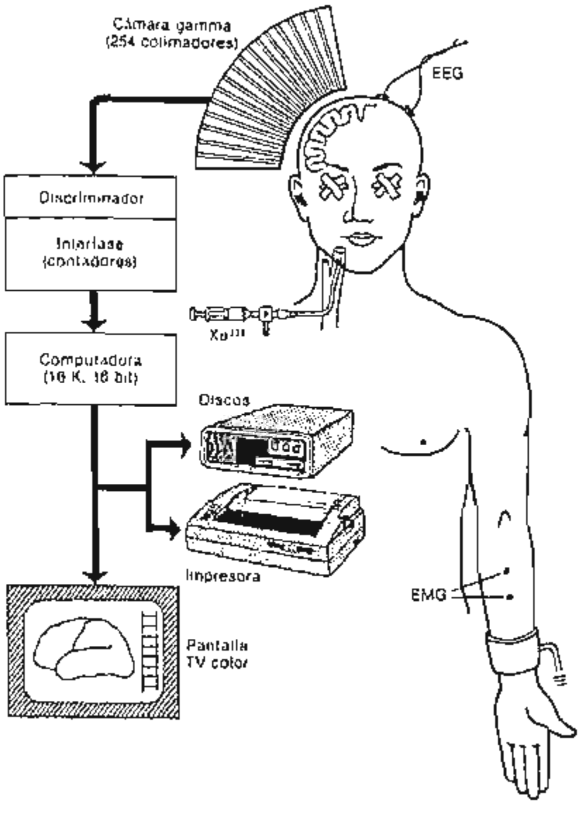


Fig. 72-1. Esquema del método de registro del flujo sanguíneo cerebral regional. El paciente se coloca en una habitación a prueba de ruidos y con temperatura regulada, en decúbito dorsal, con los ojos cerrados y los oídos tapados para evitar los estímulos sensoriales. La cámara de rayos γ registra la radiactividad de un solo hemisferio por vez. (Adaptada de Roland, P. E. y col., 1980.)

Más recientemente se ha utilizado para estos estudios la tomografía por emisión de positrones (PET), la cual se vale de sustancias radiactivas emisoras de positrones en lugar de rayos γ. Los isótopos más usados, y que se utilizan unidos a diferentes sustancias, son ^{11}C, ^{15}O, ^{18}F y ^{13}N.

Empleando estas técnicas, se demostró que durante la realización de un movimiento voluntario varias áreas corticales aumentan su metabolismo, lo que se refleja por un mayor flujo sanguíneo. La ejecución de movimientos en el espacio intrapersonal, o sea, aquellos que utilizan como referencia el propio cuerpo (extensión de brazos, piernas, movimientos de cabeza, tocarse diferentes partes del cuerpo, etc.), así como la realización de movimientos de cierta complejidad, como tocarse rápidamente con el pulgar cada uno de los dedos de la mano sin ayuda de la vista, produce

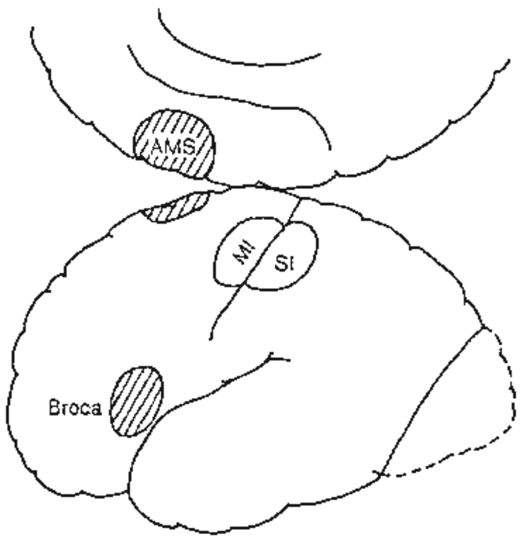


Fig. 72-2. Vistas lateral y medial del hemisferio cerebral que muestran las áreas en las cuales el flujo sanguíneo aumenta cuando se ejecutan movimientos en el espacio intrapersonal. Las *zonas rayadas* incrementan su metabolismo a nivel bilateral, mientras que las *blancas* lo hacen a nivel contralateral. El área de Broca también se activa por razones desconocidas. La *línea entrecortada* corresponde al polo occipital (corteza visual), que no aparece en las imágenes debido a que es irrigada por la arteria cerebral posterior, rama de la vertebral, ya que el ^{133}Xe se inyecta en la carótida interna. *AMS*, área motora suplementaria; *MI*, área motora primaria; *SI*, área somatosensorial primaria. (Modificada de Roland, P. E y col., 1980.)

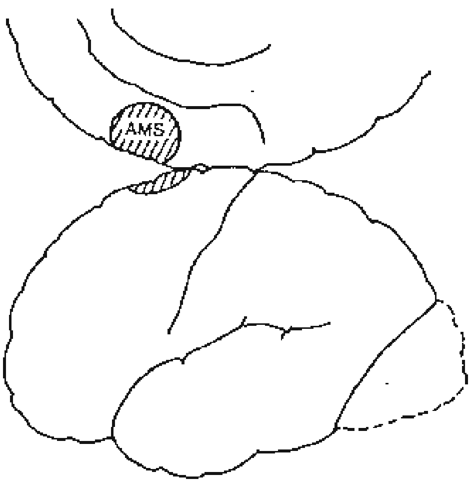


Fig. 72-3. Vistas lateral y medial del hemisferio cerebral con las áreas en las que aumenta el flujo sanguíneo durante la ejecución mental de un movimiento. *AMS*, área motora suplementaria. (Adaptada de Roland, P. E. y col., 1980.)

un aumento del flujo sanguíneo de alrededor del 35% en el *área motora suplementaria* (AMS) de ambos hemisferios y en la zona de representación de la mano en el *área motora primaria* (MI) y en el *área somatosensorial primaria* (SI) del hemisferio opuesto (fig. 72-2). El aumento en SI es menor que en MI. También se eleva modestamente el flujo cerebral del *área premotora* (APM) del hemisferio contralateral. Cuando el individuo realiza mentalmente el movimiento anterior, pero no lo ejecuta, el flujo del AMS aumenta, sin registrarse variaciones en el de las otras regiones (fig. 72-3). Por el contrario, cuando se ejecutan movimientos simples en el espacio intrapersonal, como flexionar y extender los dedos, el flujo sanguíneo aumenta sólo en la representación correspondiente a MI y a SI contralateral. De lo anterior se deduce que *el AMS participa en la planificación de movimientos complejos autoiniciados e internamente guiados* (espacio intrapersonal), en tanto que los simples son planificados en MI.

También se observan cambios del flujo sanguíneo regional durante la realización de *movimientos en el espacio extrapersonal*, es decir, aquellos que usan como referencia el medio que nos rodea. Ejemplo de estos movimientos son todos los que a diario hacemos para asir algún objeto o aproximarnos a algo. Es evidente que la información que requiere el cerebro para organizar estos movimientos no es la misma que para los movimientos en el espacio intrapersonal, lo que hace suponer, como ya veremos, que sus bases son diferentes. En individuos que debían realizar un movimiento consistente en mover el dedo índice de un casillero a otro en una cuadrícula, sea hacia adelante o hacia atrás o hacia el costado derecho o el izquierdo, en respuesta a órdenes verbales (fig. 72-4), el flujo sanguíneo cerebral aumentó en el AMS y en el área parietal posterior de ambos hemisferios, así como en la representación de la mano en MI y en SI contralateral. Pero se acrecentó más en el área premotora (fig. 72-5). Se registraron cambios en las áreas auditivas debido a las órdenes verbales, y en los campos visuales frontales asociados con los movimientos oculares durante la realización de la prueba (fig. 72-5). De lo anterior se puede colegir que *durante la realización de movimientos en el espacio extrapersonal se activa principalmente el área premotora.*

Si bien los estudios del flujo sanguíneo nos indican las zonas corticales que se activan durante los movimientos voluntarios, no nos muestran la secuencia temporal de esa activación, la que puede deducirse por el análisis de los potenciales evocados durante el movimiento voluntario.

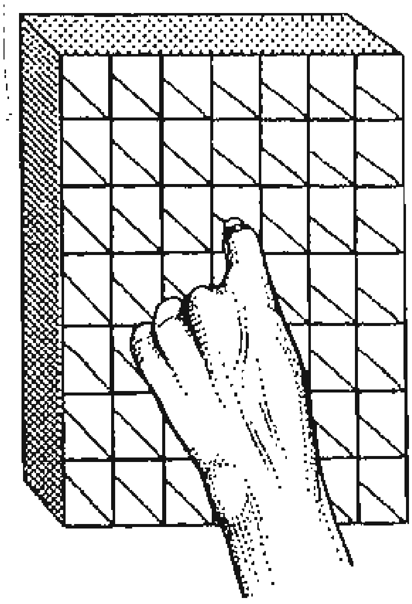


Fig. 72-4. Cuadrícula utilizada para el test de movimientos en el espacio extrapersonal, vista de frente. (Modificada de Roland, P. E. y col., 1980.)

POTENCIALES CORTICALES

Trabajos realizados por el grupo de L. Deecke, de la Universidad de Ulm, en Alemania, demostraron que la ejecución de movimientos voluntarios se acompaña de la aparición de potenciales eléctricos que pueden diferenciarse de la actividad electroencefalográfica espontánea median-

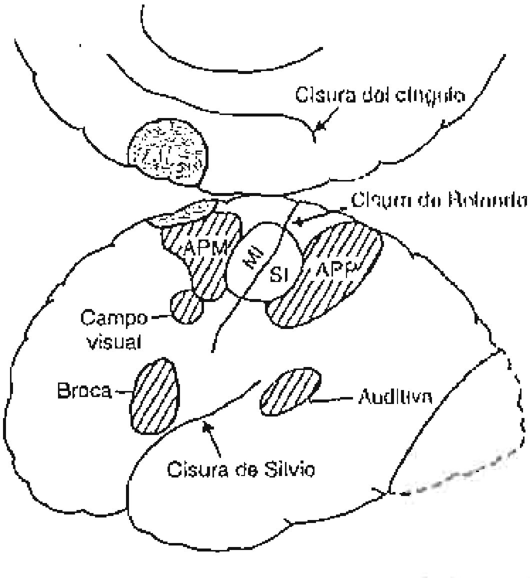


Fig. 72-5. Vistas lateral y medial del hemisferio cerebral que muestran las áreas en las que el flujo sanguíneo aumenta durante la realización de movimientos en el espacio extracorporal, bajo comando auditivo. Las *áreas rayadas y grisadas* se activan bilateralmente, en tanto que las *blancas* lo hacen contralateralmente respecto del miembro utilizado. El área de Broca aumenta su actividad por causas no del todo claras. *AMS*, área motora suplementaria; *APM*, área premotora; *MI*, área motora primaria; *SI*, área somatosensorial primaria; *APP*, área parietal posterior. (Adaptada de Roland, P. E. y col., 1980.)

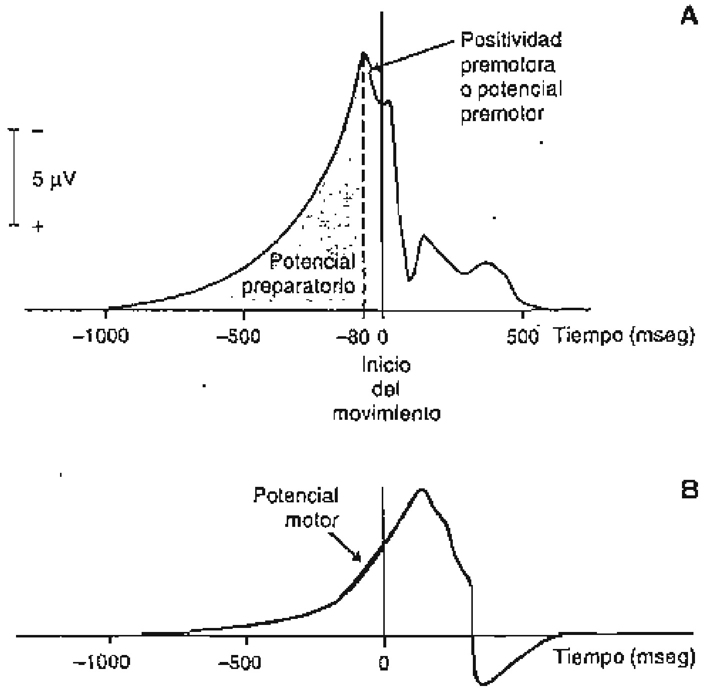


Fig. 72-6. Potenciales corticales registrados en el hombre durante la realización de un movimiento voluntario. *A.* Registro monopolar en el área precentral a nivel del AMS. *B.* Registro bipolar sobre el área de la corteza motora primaria contralateral al movimiento, en el que se puede observar un brusco ascenso del potencial negativo antes del inicio del movimiento. El potencial preparatorio sobre la corteza motora primaria es de un voltaje ligeramente menor que el del AMS y se inicia alrededor de 500 mseg antes de la actividad EMG. Los potenciales complejos que siguen a los potenciales previos al movimiento son el resultado de la actividad cortical durante la ejecución de éste. El tiempo cero indica el inicio de la actividad EMG. (Redibujada de Kristeva, R. y col., 1979, y Praamstra, P. y col., 1995.)

te técnicas de computación. Estos autores describieron tres tipos de potenciales evocados en el ser humano, todos los cuales preceden a la realización del movimiento voluntario. El potencial más notable es el llamado *potencial preparatorio* (*readiness potential*) (fig. 72-6, *A*). Se trata de un potencial negativo de escaso voltaje ($< 15\ \mu\text{V}$), que se registra bilateralmente en las áreas precentrales (motoras) y parietales, con máxima amplitud en la línea media, 800 a 1.000 mseg antes de la ejecución del movimiento voluntario. El potencial preparatorio sería la expresión de la activación del área motora suplementaria (AMS) y del área motora primaria (MI), aunque esta última tendría una contribución menor. Esto se demostró en pacientes neuroquirúrgicos con registros eléctricos intracraneales. Esta actividad eléctrica lenta estaría asociada con la planificación motora.

Dos potenciales lentos siguen al potencial preparatorio alrededor de 100 mseg antes de la iniciación del movimiento. Uno de ellos es positivo, de escasa amplitud, y se registra bilateralmente sobre las áreas parietales en la línea media y sobre la corteza precentral ipsilateral al movimiento. No se observa sobre la contralateral debido a la superposición con el potencial motor. Es el llamado *potencial premotor* (fig. 72-6, *A*), que se inicia entre 80 y 90 mseg antes del movimiento. Su origen no ha sido aclarado, y está relacionado con la preparación e iniciación del movimiento. El otro potencial es negativo y se registra a nivel del área motora primaria contralateral al movimiento. Se inicia 50 a 60 mseg antes del movimiento y se lo denomina *potencial motor* (fig. 72-6, *B*). Es originado por la actividad de la corteza motora primaria (MI) y se lo asocia con la iniciación de la actividad motora.

Lo anterior confirma las experiencias electrofisiológicas realizadas en primates, en los cuales se registra la actividad neuronal en diferentes áreas corticales durante la ejecución de movimientos aprendidos simples y complejos.

La contribución de las diferentes áreas motoras así como de los ganglios basales y del cerebelo en la planificación e iniciación de los movimientos voluntarios fue analizada en los capítulos precedentes. Sobre esa base, y teniendo en cuenta la hipótesis propuesta por Allen y Tsukahara, en la figura 72-7 se resume un esquema de la iniciación de los movimientos voluntarios, que probablemente no refleje en su totalidad la real organización debido a los muchos interrogantes que aún quedan por resolver.

BIBLIOGRAFIA

Allen, G. I. and Tsukahara, N.: Cerebrocerebellar communication systems. Physiol. Rev. 54:957-997, 1974.

Boschert, J.; Hink, R. F. and Deecke, L.: Finger movement versus toe movement related potentials: further evidence for supplementary motor area (SMA) participation prior to voluntary action. Exp. Brain Res. 52:73-80, 1983.

Deecke, L.; Engel, M.; Lang, W. and Kornhuber, H. H.: Bereitschafts potential preceding speech after holding breath. Exp. Brain Res. 65:219-223, 1986.

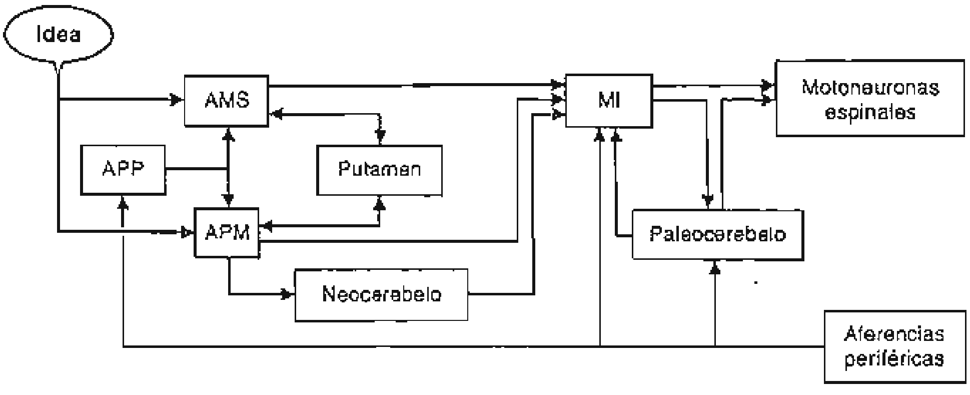


Fig. 72-7. Esquema de las estructuras neurales involucradas en la iniciación de los movimientos voluntarios. Una vez que el movimiento ha sido planeado o programado en el área motora suplementaria (*AMS*) o en el área premotora (*APM*) y posiblemente en el putamen, es ejecutado por la corteza motora primaria (*MI*), facilitado por el neocerebelo y ajustado anticipadamente por el paleocerebelo sobre la base del comando motor y la información sensorial. *APP*, área parietal posterior.

73

Fisiología del aparato vestibular

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

②

SISTEMA VESTIBULAR

El sistema vestibular forma parte del oído interno o laberinto, el cual está constituido por el *laberinto óseo*, que consiste en una serie de cavidades en la porción petrosa del hueso temporal, y el *laberinto membranoso*, situado dentro de estas cavidades y separado del laberinto óseo por la perilinfa, líquido similar al extracelular. El laberinto membranoso contiene la endolinfa, líquido rico en K^+ y pobre en Na^+, que se asemeja al líquido intracelular.

El sistema vestibular consta de dos partes, los *órganos otolíticos:* utrículo y sáculo, y los *conductos semicirculares* (fig. 73-1). El laberinto vestibular se conecta con la parte auditiva del oído interno, es decir, con la cóclea (véase cap. 67), a través del *ductus reuniens* o conducto de unión (conducto de Hensen).

Conductos semicirculares. Son tres conductos en cada oído interno. Están ubicados en los tres planos del espacio, formando ángulos rectos entre sí. Hay dos conductos verticales, el anterior y el posterior, los cuales forman un ángulo de 45° con el plano medial anteroposterior, y un tercer conducto en posición horizontal, de ahí su denominación de horizontal o externo (fig. 73-2). Esta disposición espacial determina que el conducto anterior de un lado sea paralelo al posterior del lado opuesto (fig. 73-2).

Estos conductos, por sus extremos, desembocan en el utrículo. El anterior y el posterior lo hacen en una terminación común (fig. 73-1). Por uno de sus extremos, y cerca de su desembocadura en el utrículo, los conductos presentan una dilatación conocida como ampolla (figs. 73-1 y 73-2), la cual contiene el órgano receptivo, llamado *cresta acústica* porque se pensó que cumplía funciones auditivas. La cresta acústica se halla constituida por células especializadas cuyos extremos ciliados están cubiertos por una sustancia gelatinosa, de densidad similar a la endolinfa (lo cual evita que las células sensoriales sean activadas por la gravedad) y conocida con el nombre de *cúpula*, la cual se extiende hasta el techo de la ampolla (fig. 73-3).

Organos otolíticos. Los órganos otolíticos son el utrículo y el sáculo. Ambos son bolsas membranosas. En el primero desembocan los conductos semicirculares y el sáculo (fig. 73-1), el cual está a su vez conectado por el conducto de unión con el conducto coclear. El *utrículo* se encuentra en posición horizontal. Cuando nos hallamos con la cabeza erecta y horizontal no está activo, pero sí en cualquier otra posición. El *sáculo* está inclinado 30° con res-

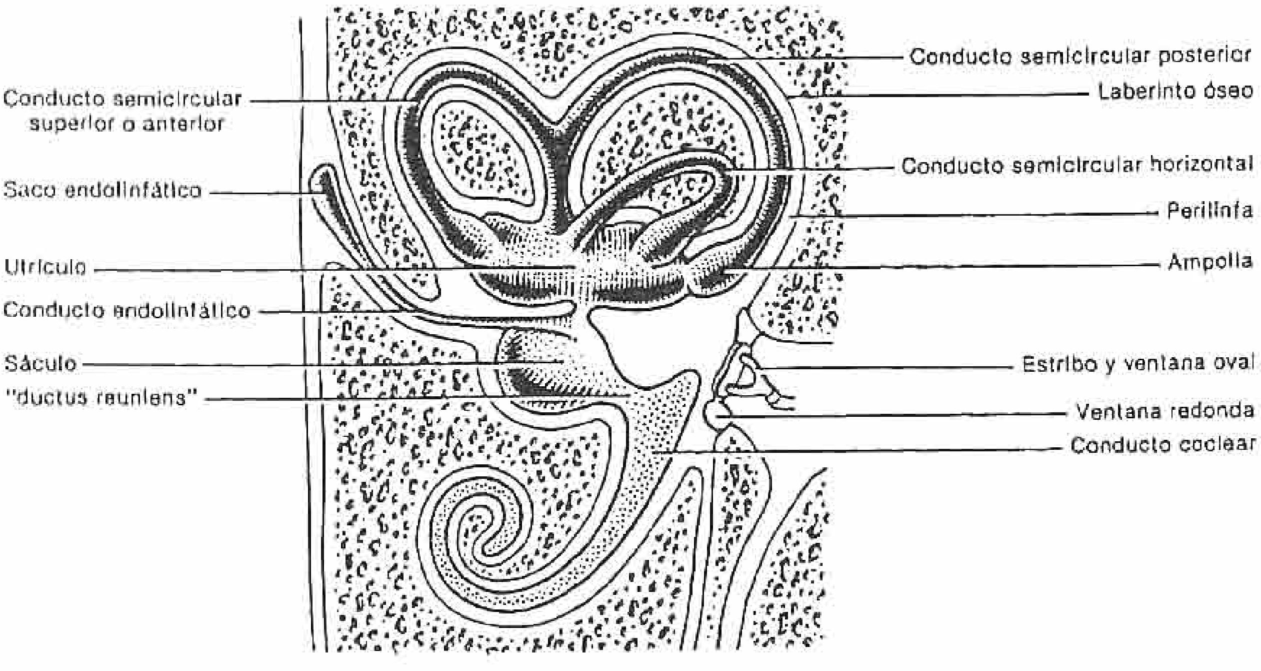


Fig. 73-1. Corte sagital del peñasco del hueso temporal que muestra el laberinto óseo y el membranoso. Este último está constituido por una serie de estructuras que forman parte del aparato vestibular: conductos semicirculares, utrículo y sáculo, y del sistema auditivo: conducto coclear. (Redibujada de Kandel, E. R. y col., 1985.)

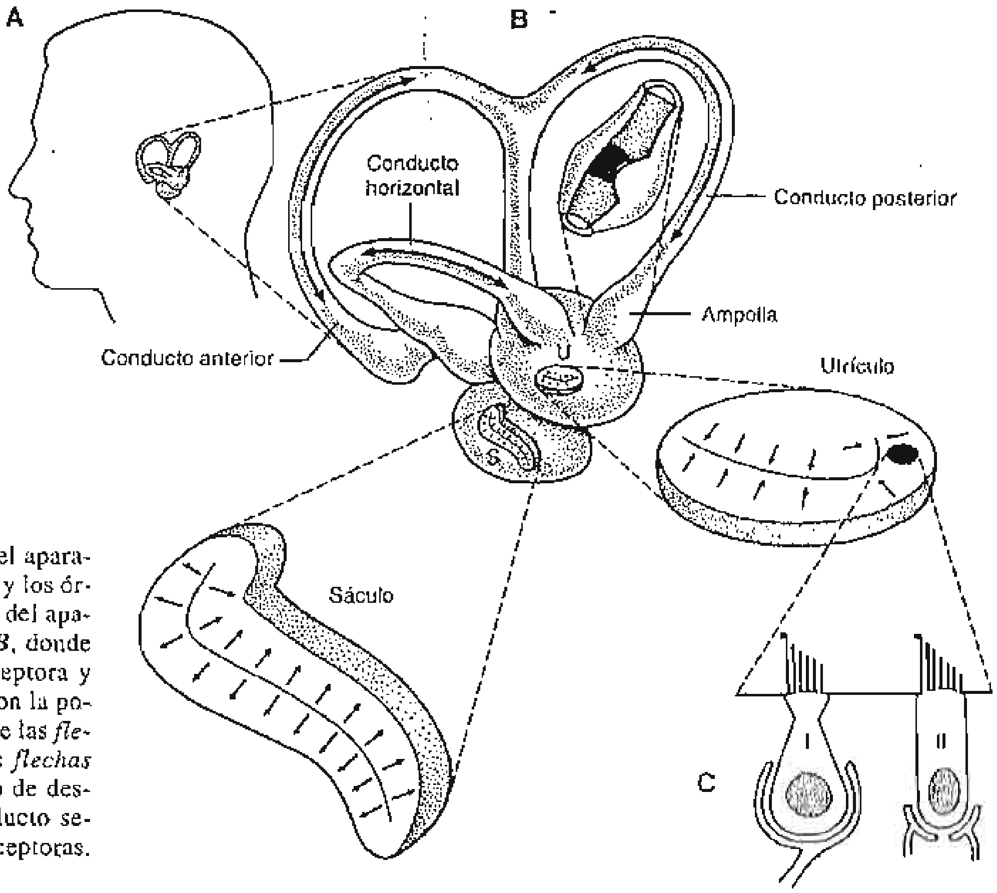

A
B
Conducto horizontal
Conducto posterior
Ampolla
Conducto anterior
Utrículo
S
Sáculo
C
I
II

Fig. 73-2. Esquema de los componentes del aparato vestibular, los conductos semicirculares y los órganos otolíticos. *A*. Posición y orientación del aparato vestibular, el cual es amplificado en *B*, donde se muestran la ampolla con su región receptora y los órganos otolíticos (utrículo y sáculo) con la polaridad de sus células ciliadas. La cabeza de las *flechas* indica la posición del cinocilio. Las *flechas* dentro de los conductos indican el sentido de desplazamiento de la endolinfa en cada conducto semicircular. *C*. Los dos tipos de células receptoras. (Adaptada de Baker, J., 1998.)

pecto a la vertical. Se halla activo con la cabeza erecta, pero no con la cabeza acostada.

Epitelio sensorial. Está constituido por las células de sostén y por las células sensoriales ciliadas. Estas son de dos clases: *tipo I*, con forma de botella, características de los vertebrados superiores, y *tipo II*, con forma de cilindro, comunes a todos los vertebrados (fig. 73-4). Ambas tienen dos clases de cilios: a) *estereocilios*, en número de 60 a 100 por célula, de alturas diferentes y que toman inserción en una zona rígida de la membrana apical denominada cutícula (fig. 73-4), y b) *cinocilios*, caracterizados por tener un ensanchamiento en su ápice y estar constituidos por nueve pares de filamentos que rodean a dos pares centrales. Hay un solo cinocilio por célula sensorial y está ubicado en un extremo, por fuera de la zona cuticular y rodeado por los estereocilios más largos, a los que se une por delgados filamentos que le impiden moverse por su extremo distal. Esta disposición particular del cinocilio, en un ex-

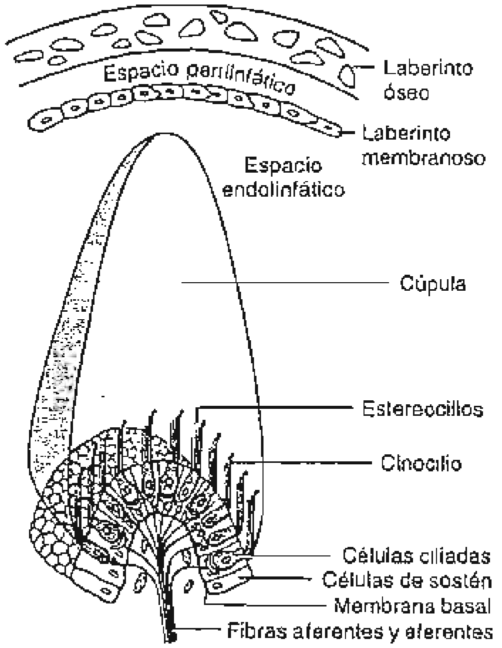

Espacio perilinfático
Laberinto óseo
Laberinto membranoso
Espacio endolinfático
Cúpula
Estereocilios
Cinocilio
Células ciliadas
Células de sostén
Membrana basal
Fibras aferentes y eferentes

Fig. 73-3. Esquema de la cresta de una ampolla de un conducto semicircular. Las células ciliadas son los órganos receptores y presentan dos tipos de cilios: los estereocilios y los cinocilios; de estos últimos hay uno solo por célula receptora. Todos los cilios están embebidos en una sustancia gelatinosa denominada cúpula. (Redibujada de Berne, R. M. y Levy, M. N., 1993.)

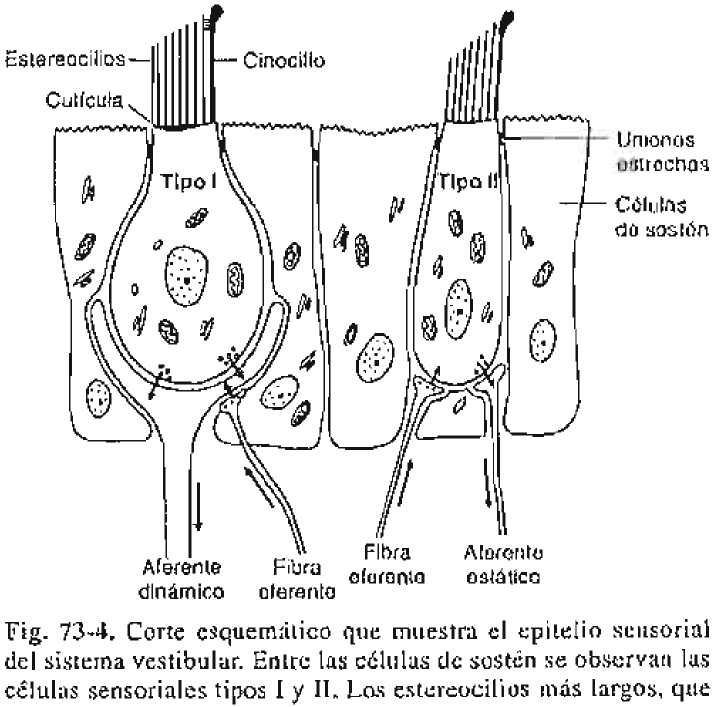

Estereocilios
Cinocilio
Cutícula
Uniones estrechas
Células de sostén
Tipo I
Tipo II
Aferente dinámico
Fibra eferente
Fibra eferente
Aferente estático

Fig. 73-4. Corte esquemático que muestra el epitelio sensorial del sistema vestibular. Entre las células de sostén se observan las células sensoriales tipos I y II. Los estereocilios más largos, que rodean al cinocilio, se unen a él por puentes filamentosos. Las *flechas* indican el sentido de las sinapsis químicas.

tremo de la célula, determina una polarización morfológica y funcional, de manera tal que en los conductos semicirculares horizontales los cinocilios se ubican hacia el utrículo y en los verticales se hallan alejados de éste. Otro tanto ocurre en la mácula del utrículo, donde la polarización se enfrenta siguiendo una línea anteroposterior y lateromedial (fig. 73-2). En el sáculo, en cambio, la polarización se hace en sentidos opuestos a partir de una zona dada (fig. 73-2).

Mecanismos de transducción. Las células sensoriales ciliadas actúan como sensores direccionales. Esto se demostró *in vitro* en una mácula de sapo a la que se le extirpó la sustancia gelatinosa y los estatoconios. Mientras se desplaza el penacho ciliar, se registran intracelularmente los cambios de potencial de una célula ciliada. Así, se observó que el desplazamiento de los estereocilios hacia el cinocilio produce despolarización de la membrana de la célula como resultado de un aumento de la conductancia al K^+. La base morfológica de tal cambio es el hundimiento, por el cinocilio, de la zona apical de la célula ciliada (fig. 73-5, *A*). Por el contrario, cuando los estereocilios se desplazan en sentido opuesto al cinocilio, que es arrastrado por aquéllos, disminuye la conductancia de la membrana al K^+ con la consiguiente hiperpolarización. Esto se debe al levantamiento de la membrana apical por acción del cinocilio (fig. 73-5, *B*). Estos *potenciales del receptor* son transmitidos a las fibras aferentes, que rodean a las células tipo I como un cáliz, mientras que en las de tipo II terminan en pequeños botones (fig. 73-4). La terminación en cáliz sería una sinapsis mixta, química y eléctrica. En las células ciliadas tipo I y II se han descrito vesículas que contienen neurotransmisor, cuya naturaleza no se ha establecido, aunque se ha implicado a las catecolaminas y al glutamato e incluso al GABA. El neurotransmisor sería liberado en forma continua, lo que produce la activación tónica del terminal aferente. Cuando el potencial del receptor es despolarizante, aumenta la liberación del neurotransmisor, lo cual origina una mayor frecuencia de descargas (potenciales de acción) del terminal sensorial. Lo contrario ocurre con los potenciales hiperpolarizantes del receptor.

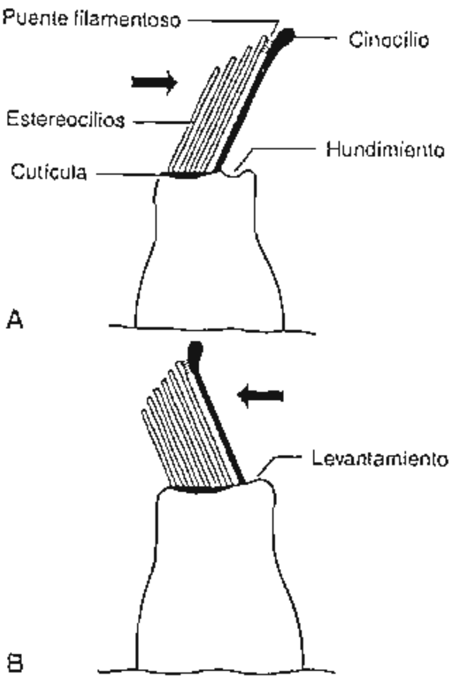


Fig. 73-5. Mecanismo de transducción en las células ciliadas. El desplazamiento de los estereocilios hacia el cinocilio (*A*) provoca el hundimiento de la membrana apical, lo cual origina un potencial de receptor despolarizante. Cuando el desplazamiento de los estereocilios es en sentido contrario al cinocilio (*B*), el levantamiento de la membrana apical origina un potencial de receptor hiperpolarizante.

Las aferencias sensoriales que inervan a las células vestibulares tienen su origen en las neuronas del *ganglio vestibular* o *de Scarpa*. Las neuronas situadas en la parte superior inervan a los conductos horizontal y anterior y al utrículo; las inferiores, al conducto posterior y al sáculo. Sus proyecciones centrales acompañan al nervio auditivo (VIII par) como rama vestibular, para terminar en los núcleos vestibulares, aunque algunas fibras lo hacen directamente en el lóbulo floculonodular del cerebelo.

Las células ciliadas también reciben fibras eferentes, cuyas neuronas de origen se hallan a nivel del bulbo homolateral y contralateral, en una zona situada entre el núcleo abducens y el vestibular lateral o de Deiters. En las células tipo I terminan sobre la fibra aferente sensorial, mientras que en las de tipo II lo hacen directamente sobre ellas por un botón terminal (fig. 73-4). El neurotransmisor de las eferencias sería la acetilcolina. Sobre la base de estudios realizados en animales inferiores, estas eferencias fueron consideradas inhibitorias. Los estudios actuales, efectuados en primates, demostraron que su acción se ejerce sobre las *fibras aferentes sensoriales dinámicas*, o sea, aquellas que descargan irregularmente y que inervan a las células ciliadas tipo I, y no tienen prácticamente acción sobre las fibras estáticas que inervan a las células tipo II (véase Tipos de receptores). Su efecto es excitatorio, y cuando aparece inhibición se realiza sobre las fibras aferentes que descargan a baja frecuencia. Son activadas por estímulos vestibulares y oculares, estos últimos originados en los núcleos oculomotores. Su función es la de extender el rango dinámico de las aferencias sensoriales, especialmente durante las aceleraciones que acompañan a los movimientos de la cabeza.

Tipos de receptores. Las fibras del nervio vestibular descargan espontáneamente a 75 Hz, lo cual permite una respuesta bidireccional. Algunas lo hacen regularmente y otras no. Las primeras corresponden a fibras finas que inervan a las células ciliadas tipo II, y se las considera *receptores estáticos*, sensibles al desplazamiento de la cúpula y de la membrana otolítica. Las segundas son fibras gruesas que inervan principalmente a las células ciliadas tipo I y son *receptores dinámicos*, es decir, sensibles a los desplazamientos y a su velocidad.

Activación de los aferentes sensoriales. Los conductos semicirculares responden a la *aceleración angular*. Si examinamos la figura 73-6, podemos observar que cuando la cabeza comienza a rotar de derecha a izquierda, la cúpula del conducto horizontal izquierdo se inclina hacia el utrículo empujada por la inercia de la endolinfa; lo mismo ocurre en el conducto derecho, pero en sentido contrario (*flechas*). Estos desplazamientos generan potenciales despolarizantes del receptor en las células ciliadas del conducto horizontal izquierdo como resultado del movimiento de los estereocilios y de los cinocilios, que hunden la membrana apical (*flecha*). Esto se traduce en un aumento de las descargas de las fibras aferentes. En cambio, en el lado derecho se genera una hiperpolarización que disminuye las descargas de las fibras aferentes del mismo lado. Este efecto se mantiene mientras dura la aceleración angular y desaparece cuando la endolinfa comienza a girar en la misma dirección del movimiento y ya no desplaza a la cúpula. Esto ocurre aproximadamente a los 10 a 20 segundos de iniciada la rotación (fig. 73-7). Cuando la rotación termina, la endolinfa, por su inercia, sigue girando, lo cual provoca nuevos cambios en la frecuencia de descarga de las fibras aferentes, pero en sentido contrario (figs. 73-6 y 73-7). Esta actividad apareada de los conductos horizontales para las rotaciones en ese plano también se observa en los conductos semicirculares anterior de un lado y posterior del opuesto en lo que hace a las rotaciones en el plano vertical.

El utrículo y el sáculo son sensibles a la desviación de la cabeza y a la aceleración lineal. Como ya se explicó, tanto en los órganos otolíticos como en los conductos semicirculares las células ciliadas tienen una polarización morfológica y funcional. Esta polarización se representa en la figura 73-8 por un enfrentamiento de los cinocilios de cada utrículo en el plano sagital. Cuando la cabeza se inclina hacia la derecha, aumenta la actividad de las aferencias sensoriales de las células ciliadas de la izquierda y disminuye la de las células de la derecha. Al inclinar la cabeza hacia la izquierda, la activación o inhibición de las fibras aferentes se invierte. Lo mismo se puede aplicar a otras desviaciones de la cabeza.

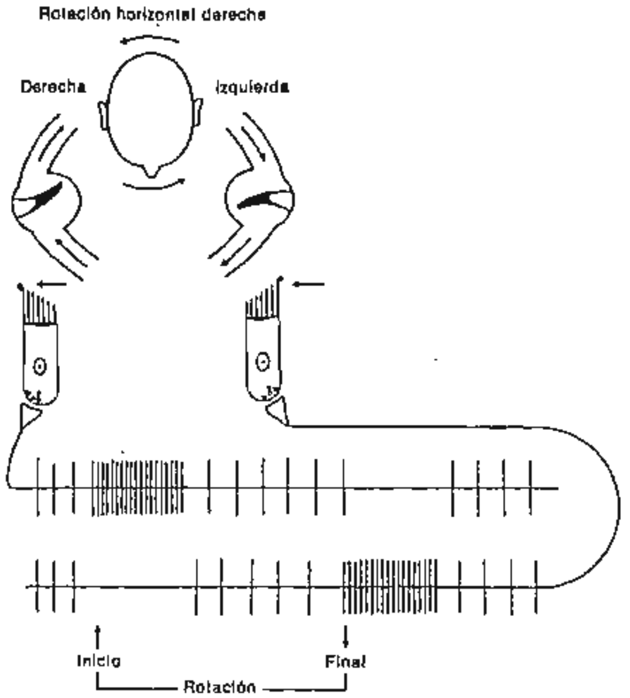


Fig. 73-6. Esquema de la activación de los conductos horizontales durante la rotación en ese plano. Al iniciarse la rotación hacia la izquierda, la inercia de la endolinfa provoca el desplazamiento de los cinocilios del conducto derecho hacia el utrículo, lo cual lleva al hundimiento de la membrana apical con la consiguiente despolarización, que aumenta las descargas de las fibras aferentes del nervio vestibular de ese conducto. En el lado izquierdo ocurre lo contrario, lo cual lleva a una disminución de las descargas de las fibras de ese conducto. Al cesar la rotación, los cambios en la actividad de los nervios vestibulares observados al comienzo de aquélla se invierten.

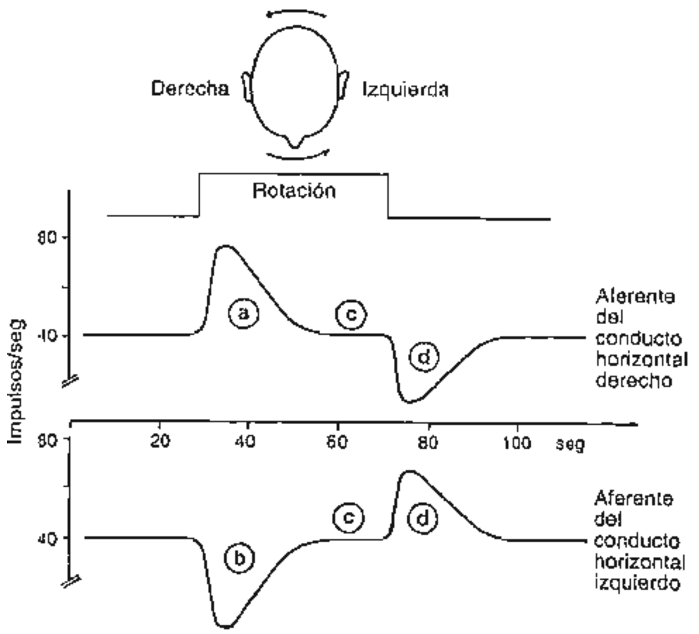


Fig. 73-7. Actividad integrada de las descargas de las fibras de los nervios vestibulares que inervan a los conductos semicirculares horizontales durante la rotación hacia la izquierda en ese plano (aceleración: 5°/seg). Al iniciarse la rotación, aumenta la actividad de las aferencias del conducto derecho (*a*), mientras que disminuyen las del izquierdo (*b*). Cuando la inercia de la endolinfa es vencida y rota en el mismo sentido que la cabeza, las fibras recuperan su actividad basal (*c*); pero al cesar la rotación se producen cambios opuestos a los observados al principio, debido a que la endolinfa sigue girando por inercia (*d*).

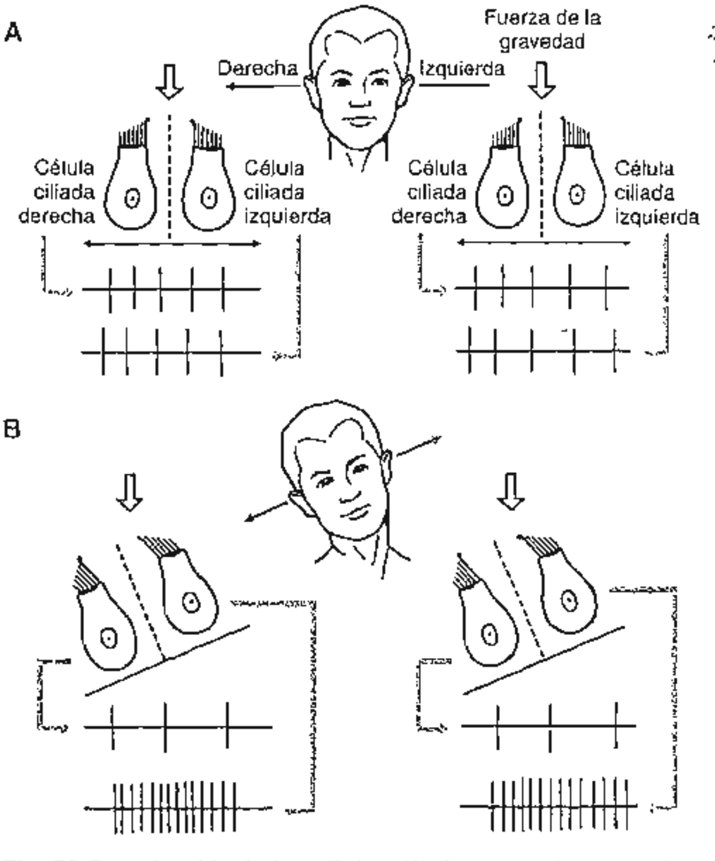


Fig. 73-8. Activación de las células ciliadas del utrículo por desplazamiento de la cabeza en el plano horizontal. La *línea de puntos* indica la polaridad de los cinocilios en sentido sagital. *A.* Con la cabeza horizontal, la actividad de las fibras del nervio vestibular que inervan a las células sensoriales derechas e izquierdas de ambos utrículos es similar. *B.* Al inclinar la cabeza hacia la derecha, las fibras aferentes derechas disminuyen su actividad debido al potencial de receptor hiperpolarizante generado por el desplazamiento del cinocilio en las células ciliadas derechas, mientras que las fibras aferentes de la izquierda aumentan sus descargas a consecuencia del potencial de receptor despolarizante originado por el hundimiento de la membrana apical por los cinocilios en las células sensoriales izquierdas.

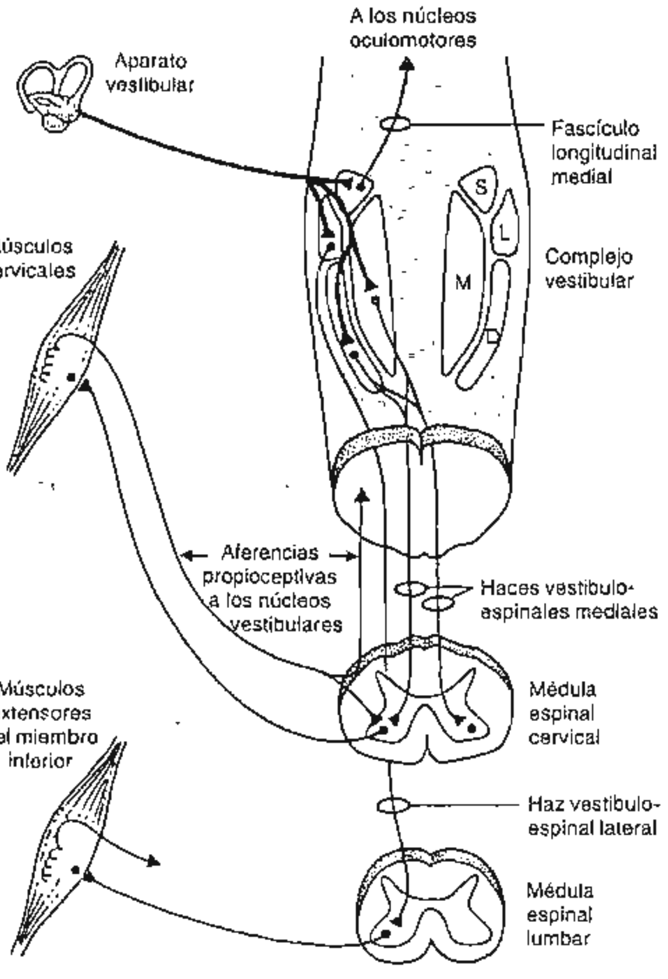

A los núcleos oculomotores
Aparato vestibular
Fascículo longitudinal medial
S
L
M
D
Complejo vestibular
Músculos cervicales
Aferencias propioceptivas a los núcleos vestibulares
Haces vestibuloespinales mediales
Médula espinal cervical
Músculos extensores del miembro inferior
Haz vestibuloespinal lateral
Médula espinal lumbar

Fig. 73-9. Esquema de las principales conexiones centrales y periféricas de los núcleos vestibulares que intervienen en los reflejos vestibulocervical (haz vestibulocervical medial), vestibuloespinal (haz vestibuloespinal lateral) y vestibuloocular (fascículo longitudinal medial). *S*, núcleo vestibular superior; *L*, núcleo vestibular lateral; *M*, núcleo vestibular medial; *D*, núcleo vestibular descendente. (Adaptada de Baker, J., 1998.)

Conexiones centrales de las aferencias vestibulares. Las aferencias del laberinto terminan en los cuatro núcleos vestibulares del tallo cerebral del mismo lado (fig. 73-9) y algunas lo hacen en el lóbulo floculonodular del cerebelo.

El *núcleo vestibular superior* y el *núcleo vestibular medial* reciben aferencias principalmente de los conductos semicirculares. Las proyecciones del núcleo vestibular superior van a inervar a los núcleos oculomotores (fig. 73-9) e intervienen en el *reflejo vestibuloocular* por medio del fascículo longitudinal medial. El núcleo vestibular medial proyecta bilateralmente a la médula espinal por el *haz vestibuloespinal medial* para inervar a las motoneuronas de los músculos cervicales. Es el principal responsable del *reflejo vestibulocervical*. Las neuronas de estos núcleos son activadas por las rotaciones homolaterales e inhibidas por fibras comisurales desde los núcleos opuestos, los cuales son activados por las rotaciones contralaterales. Esta inhibición es directa e indirecta a través de interneuronas.

El *núcleo vestibular lateral* y el *descendente* o *inferior* son inervados por fibras provenientes del utrículo y del sáculo y por muy pocas desde los conductos semicirculares. Las proyecciones del núcleo lateral dan origen al *haz vestibuloespinal lateral*, que va a inervar, hasta los niveles lumbares, a las motoneuronas medulares de los miembros, que intervienen en el *reflejo vestibuloespinal*. Las neuronas del núcleo descendente o inferior contribuyen con axones al haz vestibuloespinal medial.

La información que llega a los núcleos vestibulares y al cerebelo acerca del movimiento y la posición de la cabeza en el espacio es de capital importancia para el mantenimiento de la postura erecta. La información procedente de los núcleos vestibulares, como ya se mencionó, llega a los núcleos oculomotores, donde da origen al *reflejo vestibuloocular*, y a la médula espinal, donde origina los *reflejos vestibulocervical* y *vestibuloespinal*. La finalidad del reflejo vestibuloocular es la de mantener constante el campo visual durante la rotación de la cabeza, mediante movimientos compensatorios de los ojos (fig. 73-10). Cuando la persona comienza a rotar, por ejemplo, de derecha a izquierda, los ojos se desvían lentamente en sentido opuesto a la rotación (movimiento de persecución lento) hasta que llegan al límite de excursión en la órbita, en el que esto es interrumpido bruscamente por un movimiento rápido en sentido del giro (movimiento sacádico). Registros intracelulares en las motoneuronas de los músculos oculares demostraron que durante el movimiento de persecución lento hay una lenta despolarización de las motoneuronas del músculo agonista, seguida de una rápida hiperpolarización durante el movimiento sacádico. En el músculo antagonista los hechos se invierten: lenta hiperpolarización durante el movimiento de persecución y rápida despolarización durante el movimiento sacádico. Las bases neurales del movimiento lento se esquematizan en la figura 73-10. La fase rápida del reflejo, o movimiento sacádico, depende de neuronas ubicadas a nivel de la formación reticular protuberancial, que son activadas por el núcleo vestibular superior y por aferencias visuales, corticales y del colículo superior.

Los *reflejos vestibuloespinal* y *vestibulocervical* son la base funcional por medio de la cual la información vestibular provoca movimientos compensatorios de la cabeza, del tronco y de los miembros cuando el cuerpo rota, además de mantener erguida la cabeza. La información vestibular actúa sobre la médula espinal a través de dos vías descendentes. Una directa, que se origina en el núcleo vestibular lateral o de Deiters, conocida como *haz vestibuloespinal lateral*, que va a inervar monosinápticamente a las motoneuronas de los músculos del cuello y, a través de interneuronas, a los músculos de los miembros, con acción excitatoria sobre los extensores e inhibitoria sobre los flexores. La otra vía es la *vestibuloespinal medial*, originada en el núcleo descendente y en el medial, que va a inervar bilateralmente a las motoneuronas de los músculos del cuello. La acción del núcleo medial sobre las motoneuronas es tanto excitatoria como inhibitoria.

Los movimientos de la cabeza se acompañan de ajustes del tono muscular de los miembros: aumenta el tono extensor en el lado hacia donde se rota y disminuye en el lado opuesto.

Representación cortical del aparato vestibular. Las aferencias vestibulares llegan a la corteza cerebral previa estación en el complejo ventrobasal y en la parte rostral del grupo posterior del tálamo. Terminan en la corteza parietal por detrás de la representación de la cara, en el área somatosensorial primaria (SI) y en la zona medial del área somatosensorial secundaria (SII) en los carnívoros. En el ser humano y en los primates esta representación se localiza en el área 5 de Brodmann y ocupa el labio inferior del surco intraparietal (fig. 73-11).

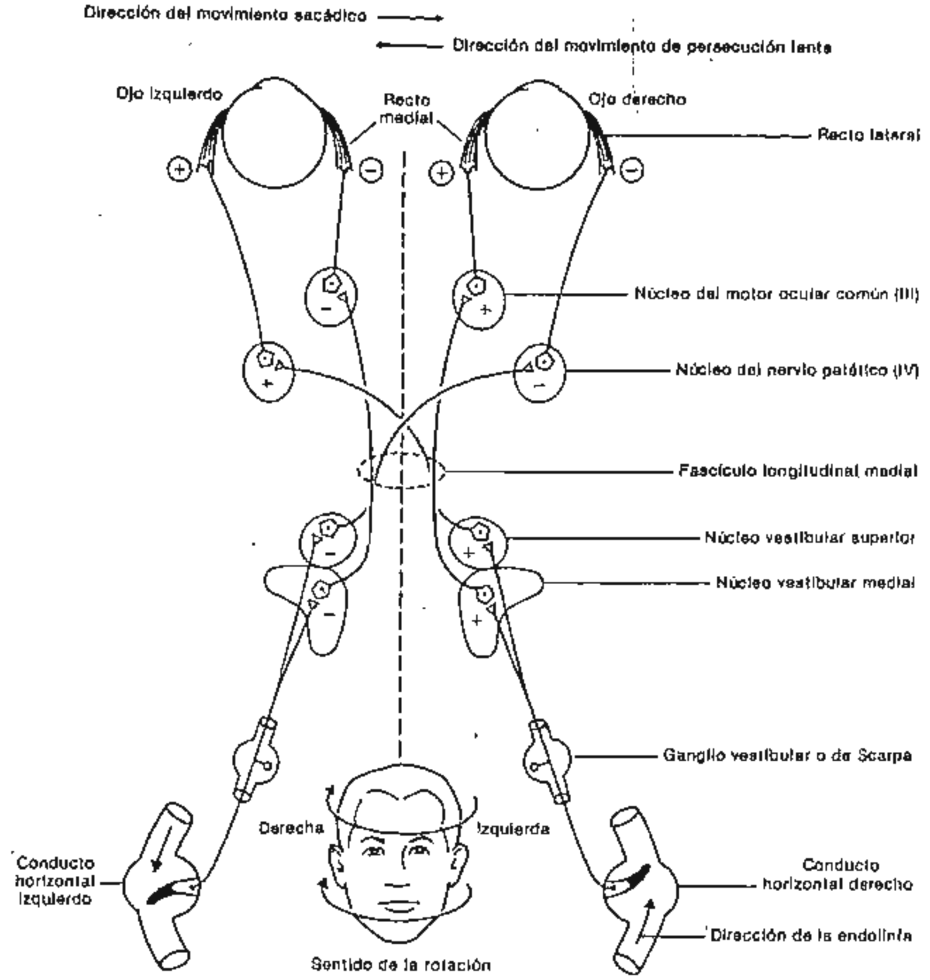

Dirección del movimiento sacádico
Dirección del movimiento de persecución lenta
Ojo izquierdo
Recto medial
Ojo derecho
Recto lateral
Núcleo del motor ocular común (III)
Núcleo del nervio patético (IV)
Fascículo longitudinal medial
Núcleo vestibular superior
Núcleo vestibular medial
Ganglio vestibular o de Scarpa
Derecha
Izquierda
Conducto horizontal izquierdo
Conducto horizontal derecho
Dirección de la endolinfa
Sentido de la rotación

Fig. 73-10. Bases neurales del reflejo vestibuloocular que origina un movimiento de persecución lento. En este ejemplo, la rotación de la cabeza de izquierda a derecha produce el desplazamiento lento de los ojos hacia el lado izquierdo como resultado de la estimulación de los músculos recto medial derecho y recto lateral izquierdo, con la consiguiente relajación de los antagonistas. Los signos + y − indican excitación e inhibición, respectivamente. (Adaptada de Kandel, E. R. y col., 1985.)

Es una representación bilateral, que además recibe aferencias propioceptivas y visuales. Estaría relacionada funcionalmente con la sensación de movimiento y posición. Su lesión determina trastornos de la conceptualización espacial, como, por ejemplo, defectos en el reconocimiento de la postura.

LESIONES VESTIBULARES

La *laberintectomía unilateral* produce trastornos posturales similares en todos los vertebrados, consistentes en desviación de la cabeza, de los ojos y del tronco hacia el lado de la lesión, flexión de los miembros del mismo lado

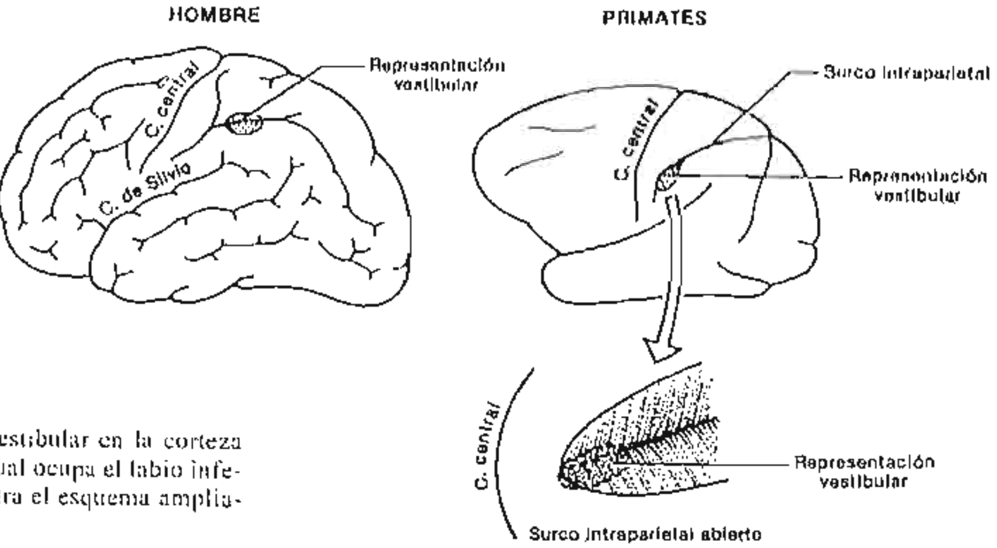

HOMBRE
PRIMATES
Representación vestibular
C. central
C. de Silvio
Surco intraparietal
C. central
Representación vestibular
C. central
Representación vestibular
Surco intraparietal abierto

Fig. 73-11. Representación del aparato vestibular en la corteza parietal del hombre y de los primates, la cual ocupa el labio inferior del surco intraparietal, como lo muestra el esquema ampliado que indica la flecha.

y extensión de los opuestos, así como marcha en círculo hacia el lado lesionado. Hay también nistagmo, con el componente rápido (movimiento sacádico) dirigido hacia el lado sano.

Estos trastornos posturales se deben al desequilibrio que crea la actividad tónica del vestíbulo sano, que no es compensada por el vestíbulo del lado opuesto. Esta diferencia es interpretada por el sistema nervioso central como rotación hacia el lado no lesionado, lo que pone en marcha los mecanismos compensatorios en sentido opuesto a la dirección del movimiento aparente.

Con el tiempo estos trastornos se atenúan y desaparecen como resultado de mecanismos de plasticidad neuronal, cuyo punto de partida son los *receptores visuales* y su responsable, el *lóbulo floculonodular* del cerebelo. Si al animal recuperado de la lesión vestibular se le destruye el otro laberinto, se establece un nuevo desequilibrio y aparecen los mismos signos, pero invertidos con respecto a la primera lesión. Estos también desaparecen con el tiempo, aunque queda como saldo una tendencia a la caída en caso de desplazamientos bruscos e inestabilidad en la marcha cuando se cubren los ojos.

En el ser humano la sintomatología es similar: hay tendencia a la caída en dirección de la lesión, sensación de giro o de movimiento (vértigo) y reacciones autonómicas como náuseas, vómitos y cambios de la presión arterial.

BIBLIOGRAFIA

Baker, R. and Berthoz, A.: Organization of vestibular nistagmus in oblique oculomotor system. J. Neurophysiol. 37:195-217, 1974.

Berne, R. M. and Levy, M. N.: Physiology. Mosby, St. Louis, 1993.

Blum, P. S.; Day, M. J.; Carpenter, M. B. and Gilman, S.: Thalamic components of the ascending vestibular system. Exp. Neurol. 64:587-603, 1979.

Brodal, P.: The Central Nervous System: Structure and Functions. Oxford University Press, 1992.

Courjon, J. H.; Jeannerod, M.; Ossuzio, I. and Schmid, R.: The role of vision in compensation of vestibuloocular reflex after hemilabyrinthectomy in the cat. Exp. Brain Res. 28:235-248, 1977.

Deecke, L.; Schwarz, D. W. F. and Fredrickson, J. M.: Nucleus ventroposterior inferior (VPI) as the vestibular thalamic relay in the rhesus monkey I: field potential investigation. Exp. Brain Res. 20:88-100, 1974.

Dieringer, N. and Precht, W.: Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. Exp. Brain Res. 36:311-341, 1979.

Goldberg, J. M. and Fernandez, C: Efferent vestibular system in the squirrel monkey: Anatomical location and influence on afferent activity. J. Neurophysiol. 43:986-1025, 1980.

Goldberg, J. M. and Fernandez, C.: Vestibular mechanisms. Annu. Rev. Physiol. 37:129-162, 1975.

Hillman, D. E.: Observations on morphological features and mechanical properties of the peripheral vestibular receptor system in the frog. Prog. Brain Res. 37:69-75, 1972.

Hotson, J. R. and Baloh, R. W.: Acute vestibular syndrome. N. Engl. J. Med. 339:680-685, 1998.

Kandel, E. R. et al.: Principles of Neural Science. Elsevier, 1991.

Moschovakis, A. K. and Highstein, S. M.: The anatomy and physiology of primate neurons that control rapid eye movements. Annu. Rev. Neurosci. 17:465-488, 1994.

Mountcastle, V. B.: Medical Physiology, vol. 1. Mosby, St. Louis, 1980.

Pritchard, T. C. et al.: Medical Neuroscience..Fance Creek Publ., 1999.

Schmidt, R. F. Fundamentals of Sensory Physiology. Springer-Verlag, New York, 1986.

Schwarz, D. W. F. and Fredrickson, J. M.: The clinical significance of vestibular projection to the parietal lobe: A review. Can. J. Otolaryng. 3:381-392, 1974.

Shiroyama, T. et al.: Projections of the vestibular nuclei to the thalamus in the rat. A *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin study. J. Comp. Neurol. 407:318-332, 1999.

Waele, C. et al.: Neurochemistry of the central vestibular pathways. Brain Res. Rev. 20:24-46, 1995.

Wilson, V. J.: The labyrinth, the brain and posture. Sci. Amer. 63: 325-332, 1975.

Wilson, V. J.; Gacek, R. R.; Maeda, M. and Uchino, Y.: Saccular and utricular input to cat neck motoneurons. J. Neurophysiol. 40:63-73, 1978.

Young, R. L.: Visual-vestibular interaction. In Talbot, E. R. and Humphrey, D. R. (eds.): Posture and Movements. Raven Press, New York, 1980, pp. 177-188.

Zigmon, M. J. et al.: Fundamental Neuroscience. Academic Press, 1999.

74

Fisiología de la postura

Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

INTRODUCCION

La *postura* puede ser definida como la relación que guardan entre sí las diferentes partes del cuerpo y éste con el espacio. Es una característica de cada especie, la cual obedece no sólo a una necesidad física de proyectar el centro de gravedad dentro de la superficie de apoyo determinada por las patas o pies, sino también a requerimientos fisiológicos. La estación bípeda del hombre, episódica en los grandes monos (gorila y chimpancé), desde el punto de vista mecánico es menos favorable que la de los cuadrúpedos, que tienen una base de sustentación mayor y un centro de gravedad más bajo. Por el contrario, en el ser humano, con una exigua área de apoyo y un centro de gravedad alto, cualquier desplazamiento, por mínimo que sea, mueve la proyección del centro fuera del polígono de sustentación. Es decir que, en última instancia, el control postural tiene por finalidad mantener dicha proyección dentro del área de apoyo del cuerpo, sea desplazando los pies o cambiando la configuración corporal. En la figura 74-1, *A* se puede observar que la proyección del centro de gravedad (*flecha entrecortada*) está dentro de la base de apoyo, mientras que en la figura *B* tiende a caer por fuera y en la figura *C* se modifica la configuración corporal mediante la flexión de la pierna derecha y la extensión de la izquierda para que la proyección del centro de gravedad se mantenga dentro del área de sustentación y el individuo no caiga.

La postura en los vertebrados es un mecanismo activo que se inicia, mantiene y restablece por una serie de reflejos originados a nivel de los propioceptores musculares y articulares, del laberinto, de los presorreceptores cutáneos y de los receptores visuales.

Unicamente durante el sueño, en que el cuerpo adquiere una posición estable, no se requiere control postural.

REFLEJOS POSTURALES

Reflejos posturales originados en propioceptores y presorreceptores cutáneos

Son respuestas posturales desencadenadas por las variaciones de la base de sustentación, al igual que los reflejos cervicales y vestibulares.

Los presorreceptores y los propioceptores informan acerca de la distribución del peso corporal en relación con los soportes de éste, lo que es equivalente a la relación entre la proyección vertical del centro de gravedad y el polígono de sustentación determinado por los pies. El mecanismo que se pone en marcha a partir de estos receptores es de tal naturaleza que provoca la extensión del miembro que recibe la mayor parte del peso corporal y la flexión del que recibe la parte menor o que no recibe ningún peso. Esto se ilustra en el ejemplo de la figura 74-1. En el caso *A* el peso está distribuido entre las dos piernas, que por ese motivo se hallan extendidas, pero en la situación *B*, por la inclinación del piso, la pierna izquierda soporta casi todo el peso del cuerpo (*flecha gruesa*); por lo tanto, se extiende (*reacción positiva de sostén*) mientras que la otra se flexiona (*reacción negativa de sostén*) (fig. 74-1, *C*).

La base de estos reflejos son los presorreceptores plantares y los propioceptores de los músculos flexores interóseos, que son estirados al apoyar el pie. Todo esto determina que el miembro se transforme en un soporte rígido, por la contracción simultánea de extensores, flexores, abductores y aductores alrededor de cada articulación. Por otra parte, la falta de estos estímulos o el estiramiento de los extensores por la flexión plantar provoca la *reacción negativa de sostén*. Otro ejemplo de *reacción positiva de sostén* se observa cuando un individuo es empujado lateralmente (fig. 74-2, *A*), lo cual provoca la extensión de la

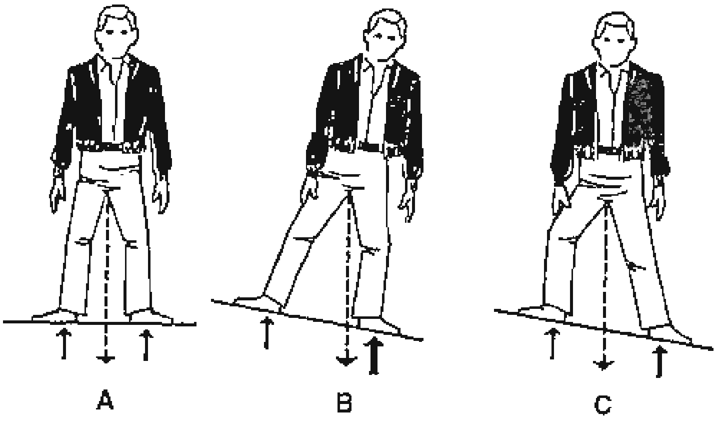


Fig. 74-1. Ajustes posturales reflejos para mantener la proyección del centro de gravedad (*flecha de líneas entrecortadas*) dentro del polígono de sustentación, delimitado por la superficie entre ambas piernas. *A*. El centro de gravedad cae dentro de la base de sustentación. *B*. Por la inclinación del piso, la proyección del centro de gravedad tiende a estar por fuera de la base de sustentación y la pierna izquierda soporta todo el peso del cuerpo (*flecha gruesa*), lo que desencadena el reflejo por el cual dicha pierna se extiende y la opuesta se flexiona (reacciones positiva y negativa de sostén), cuya finalidad es evitar la pérdida de la postura (*C*).

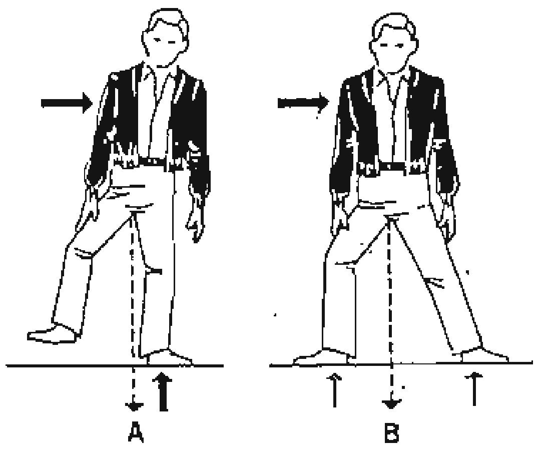


Fig. 74-2. Ajustes posturales reflejos frente a un desplazamiento del cuerpo que tiende a sacar la proyección del centro de gravedad fuera del polígono de sustentación (*A*). El excesivo peso en la pierna izquierda (*flecha gruesa*) desencadena los reflejos de sostén que llevan a una postura que tiene por finalidad restaurar la proyección de la gravedad dentro del área de sustentación (*B*).

pierna del lado hacia el que se inclina el cuerpo (reacción positiva) y la flexión de la opuesta (reacción negativa) (fig. 74-2, *B*).

Pero es evidente que, para conservar la postura erecta, no basta con mantener las piernas rígidas, sobre todo en la bipedestación, sino que es necesario que el tronco y la cabeza estén en línea con la proyección del centro de gravedad. Esto se obtiene por medio de *reflejos segmentarios* o *intersegmentarios* con punto de partida en los receptores anteriores.

En los cuadrúpedos es de particular importancia el llamado *reflejo de extensión cruzada*, que le permite a un gato, en respuesta al desplazamiento de la proyección de su centro de gravedad a raíz de una carga o presión excesiva en una pata —por ejemplo, en una posterior—, extender la pata anterior contralateral y así llevar el centro de gravedad a su posición adecuada. Este reflejo es importante en la marcha y en el hombre cuando corre, porque su centro de gravedad (su proyección) se va desplazando por delante del área de sustentación debido a la inclinación del cuerpo del corredor. Esto genera múltiples reflejos de extensión contralateral.

Otros reflejos posturales con punto de partida en presorreceptores cutáneos son los que se observan cuando a un animal laberintectomizado y con los ojos vendados se lo coloca acostado sobre el piso. El animal se levanta siguiendo una secuencia determinada: primero levanta la cabeza —*reflejo de enderezamiento corporal que actúa sobre la cabeza*—, luego endereza el tórax y por último la pelvis y el tren posterior —*reflejo cervical de enderezamiento*—.

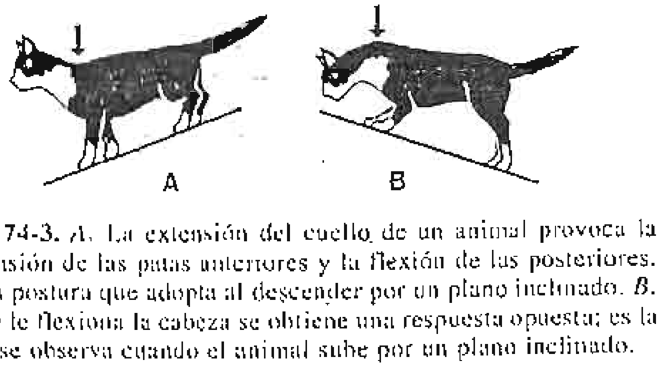


Fig. 74-3. *A*. La extensión del cuello de un animal provoca la extensión de las patas anteriores y la flexión de las posteriores. Es la postura que adopta al descender por un plano inclinado. *B*. Si se le flexiona la cabeza se obtiene una respuesta opuesta; es la que se observa cuando el animal sube por un plano inclinado.

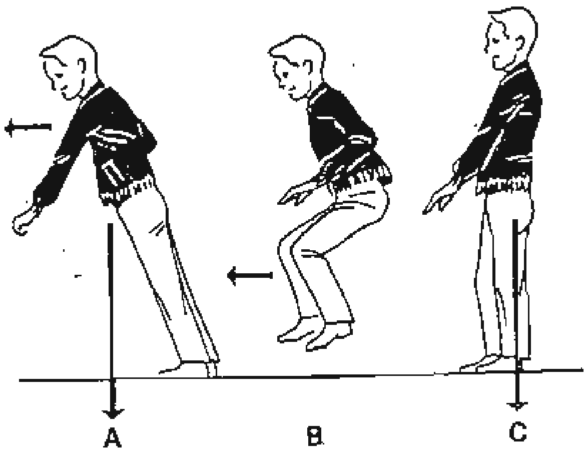


Fig. 74-4. Reacción de salto. La inclinación del cuerpo hacia adelante con las piernas juntas (*A*) provoca la flexión simultánea de ambas, que se levantan del piso (salto) (*B*) y se reubican en la dirección de la inclinación (*C*) para mantener la proyección del centro de gravedad (*flecha vertical*) dentro del plano de sustentación.

Si se le impide que levante la cabeza, el cuarto trasero igual se levanta —*reflejo de enderezamiento del cuerpo que actúa sobre el cuerpo*—. Estos reflejos de enderezamiento o de recuperación de la postura se suprimen si se presiona el lado libre del cuerpo, lo cual demuestra que son originados por la estimulación asimétrica de los presorreceptores cutáneos. También participan los propioceptores de los músculos del cuello, los cuales son estimulados por el enderezamiento de la cabeza —*reflejo cervicocervical* o *cervical de enderezamiento*—.

Reflejos tónicos cervicales. Estos reflejos tienen por finalidad *mantener la cabeza erecta y alineada con el cuerpo en relación con la fuerza de gravedad*. Se trata de una reacción postural que ajusta la extensión de los miembros cuando el ángulo entre la cabeza y el tronco se modifica (*reflejo cervicoespinal*) y que provoca la contracción de los músculos cervicales (*reflejo cervicocervical*). Su punto de partida son los receptores articulares de las primeras vértebras cervicales, en especial de la articulación occipitoatloidea y de la atloidoaxoidea, junto con los husos neuromusculares de los músculos del cuello. Se suprimen seccionando las raíces dorsales de los cuatro primeros nervios cervicales. Si a un animal laberintectomizado se le levanta la cabeza (dorsiflexión), extiende las patas anteriores y flexiona las posteriores (fig. 74-3, *A*). La flexión ventral provoca el efecto contrario (fig. 74-3, *B*). Por otra parte, la desviación lateral de la cabeza aumenta el tono extensor de los miembros del mismo lado y disminuye el del lado opuesto. A estos reflejos cervicoespinales se les suma el reflejo cervicocervical que ya vimos y cuyo objetivo es mantener la cabeza erguida.

Reflejos de posición y de salto. El primero tiene por finalidad adquirir sostén postural y se inicia en receptores de tacto. Si a un gato con los ojos vendados y suspendido en el aire se le pone el dorso de una pata, el mentón o las vibrisas en contacto con el borde de una mesa, levanta las patas para apoyarlas sobre ella.

La *reacción de salto*, por el contrario, trata de modificar la posición de los soportes (pies o patas) para que la proyección del centro de gravedad caiga dentro del área de sustentación. Uno puede demostrar esta reacción parándose en un pie e inclinando el cuerpo; inmediatamente, la pierna apoyada se flexiona y levanta (salta) y se reubica en dirección de la inclinación (fig. 74-4). Esta reacción tiene su origen en los propioceptores musculares, activados por el estiramiento muscular.

Los reflejos de posición y de salto dependen de la integridad de la parte superior del tallo cerebral.

Reflejos posturales originados en el aparato vestibular

Estos *reflejos vestibulares* tienen por finalidad mantener la cabeza erecta y en línea con el cuerpo en relación con la gravedad y estabilizar el campo visual en la retina. Son activados por cambios de la posición de la cabeza y actúan sobre los músculos del cuello *—reflejo vestibulocervical—*, sobre los músculos de los miembros *—reflejo vestibuloespinal—* y sobre los músculos oculares *—reflejo vestibuloocular—*. Su punto de partida es la información provista por el utrículo y el sáculo. Los conductos semicirculares prácticamente no intervienen sobre los reflejos espinales (vestibulocervical y vestibuloespinal) y actúan fundamentalmente en el reflejo vestibuloocular, para coordinar los movimientos de los ojos con los de la cabeza a fin de mantener la imagen sobre la retina.

Reflejos vestibulocervicales. Al inclinar la cabeza hacia adelante, sin flexionar el cuello para evitar que se active el reflejo cervicocervical, se contraen los músculos dorsales para mantener la cabeza erecta. Lo mismo ocurre ante desplazamientos de la cabeza en otras direcciones: se contraen los músculos que se oponen al movimiento de aquélla. En el ser humano y en los animales estos reflejos son sinérgicos con los reflejos cervicocervicales. Los reflejos vestibulocervicales se inician por la activación de los órganos otolíticos, y los cervicocervicales, por el estiramiento de los husos neuromusculares de los músculos de la nuca.

Reflejos vestibuloespinales. Pueden demostrarse en un animal colocado sobre su dorso; en tal caso estos reflejos provocan la extensión de las cuatro patas, mientras que si se lo coloca sobre su vientre las flexiona (fig. 74-5, *A* y *B*). Cuando su nariz mira hacia abajo, extiende las patas anteriores y flexiona las posteriores (fig. 74-5, *C*), y cuando mira hacia arriba, la reacción se invierte (fig. 74-5, *D*). Otro tanto ocurre si se lo empuja hacia un lado, circunstancia en la cual los miembros de ese lado se extienden y los opuestos se flexionan. Estos reflejos se superponen con el positivo y negativo de sostén (fig. 74-1). Como algunos de estos reflejos son opuestos a los iniciados a nivel cervical (reflejos cervicoespinales), el resultado final es una suma algebraica entre ellos. Un ejemplo de esto se observa cuando el animal come, situación en la que, al bajar la cabeza, por el *reflejo vestibuloespinal* debería extender las patas anteriores y flexionar las posteriores, lo cual le impediría alimentarse. Pero por el *reflejo cervicoespinal* adopta la posición correcta, es decir, patas anteriores flexionadas y posteriores extendidas. Como es obvio, en esta suma algebraica predominó el último de los reflejos mencionados.

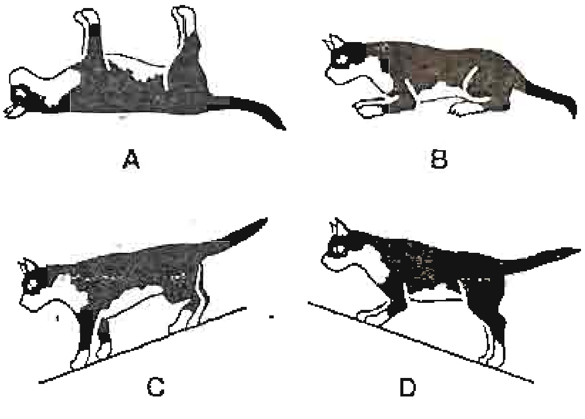


Fig. 74-5. Reflejos tónicos laberínticos. *A*. Al colocar un animal sobre su dorso, extiende sus cuatro patas. *B*. Si se lo coloca sobre su vientre, las flexiona. *C*. Cuando el animal tiene su nariz hacia abajo, se extienden sus patas anteriores y se flexionan las posteriores. *D*. Si la nariz apunta hacia arriba, las patas anteriores se flexionan y las posteriores se extienden.

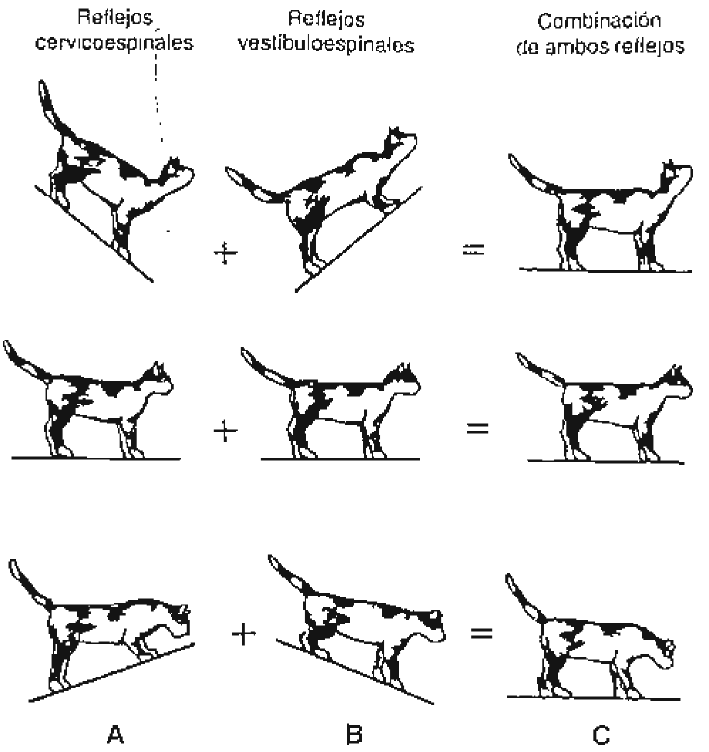

Reflejos cervicoespinales
Reflejos vestibuloespinales
Combinación de ambos reflejos
+
=
+
=
+
=
A
B
C

Fig. 74-6. Acción de los reflejos cervicoespinales (*A*) y vestibuloespinales (*B*) y su interacción en un animal normal (*C*).

En la figura 74-6 se puede observar esta interacción entre los reflejos cervicoespinales y vestibuloespinales.

Los reflejos vestibulares son los responsables de que un animal arrojado al aire se enderece y caiga con las cuatro patas extendidas.

Reflejos posturales cuando la base de sustentación no es fija y durante los movimientos voluntarios

Respuestas posturales cuando la base de sustentación se mueve. Cuando la base de sustentación sobre la cual está parado el individuo se desplaza hacia adelante, éste tiene tendencia a caer hacia atrás (fig. 74-7, *A*). Esto desencadena una serie de respuestas correctivas a fin de mantener el centro de gravedad dentro de la base de sustentación (determinada por los pies) y evitar que se pierda la postura erecta. La primera respuesta es la contracción del tibial anterior (flexor del tobillo) iniciada por su estiramiento, la cual presenta una latencia de aproximadamente 80 mseg. Le sigue la contracción del cuádriceps (extensor de la pierna) y luego la de los músculos abdominales.

Cuando el desplazamiento es hacia atrás, el individuo tiende a caer hacia adelante (fig. 74-7, *B*). En este caso la primera respuesta es la contracción del gastrocnemio (extensor del tobillo) a consecuencia de su estiramiento, con una latencia de alrededor de 80 mseg, a la que le sigue la

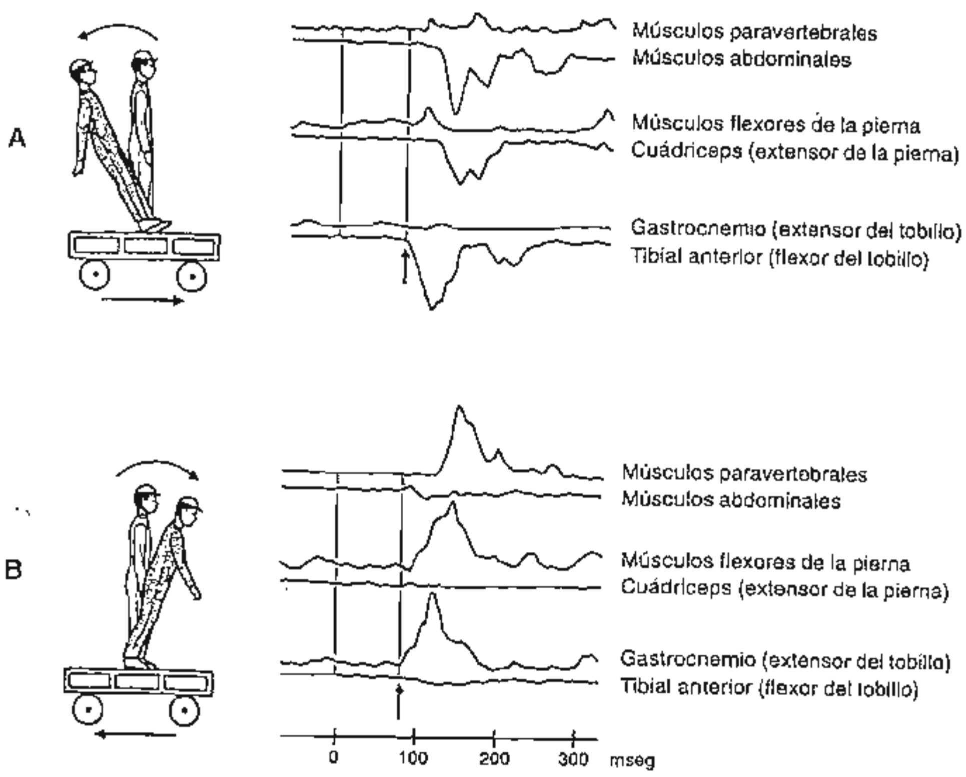


Fig. 74-7. Secuencia de activación muscular en respuesta al desplazamiento de la plataforma de soporte. *A.* Cuando la plataforma se desplaza hacia adelante, a tiempo cero, el primer músculo que se contrae es el tibial anterior, seguido por los músculos proximales. *B.* Cuando la plataforma se desplaza hacia atrás, primero se contrae el gastrocnemio, con una latencia de alrededor de 80 mseg, y luego los proximales. Las *flechas* indican el momento en que se contrae el primer músculo. La actividad EMG de los músculos fue integrada. (Adaptada de Horak, F. y Nashner, L., 1986.)

contracción de los flexores de la pierna y por último de los paravertebrales.

Esta secuencia de activación muscular desde la zona distal hacia la proximal, primero de los músculos del tobillo, luego de los de la pierna y por último de los del tronco, se conoce como *estrategia postural del tobillo.*

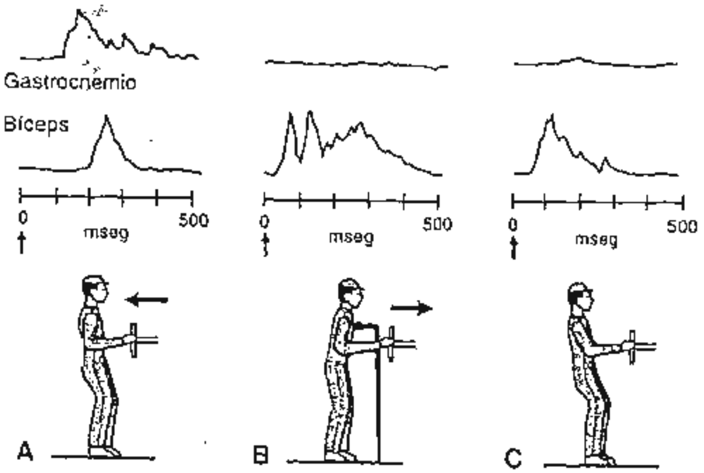


Fig. 74-8. Ajustes posturales durante la realización de movimientos voluntarios. *A.* El individuo debe tirar de la palanca lo más rápido que pueda. El primer músculo que se contrae no es el que tiene que ejecutar el movimiento, sino el gastrocnemio, que lo hace para asegurar una postura estable. Obtenida ésta, se contrae el bíceps y tira de la palanca. *B.* Caso similar, pero aquí el cuerpo del individuo está apoyado contra un soporte que impide que se desplace hacia adelante cuando tracciona de la palanca. Es decir, tiene una postura estable, y por ese motivo se contrae sólo el bíceps para mover la palanca. *C.* El individuo, al igual que en *A*, se prepara para tirar de la palanca, pero cuando va a hacerlo se le desplaza la base de sustentación hacia adelante. El gastrocnemio había comenzado a contraerse al igual que en *A*, pero al moverse la plataforma hacia adelante el cuerpo del sujeto tiende a irse hacia atrás. Esto extiende el bíceps, que se contrae reflejamente, y la contracción del gastrocnemio se inhibe ya que la postura estable se ha conseguido con la activación del bíceps. (Adaptada de Gahéry, Y. y Massion, J., 1981.)

Si en vez de desplazar la base de sustentación se la inclina hacia adelante, el individuo tiende a caer en esa dirección. En este caso se contraen primero los músculos de la cadera, lo que determina que la mitad superior del cuerpo se mueva hacia atrás y la cabeza hacia adelante. La mitad inferior del cuerpo se comporta del mismo modo que en el caso anterior, de tal manera que el centro de gravedad cae nuevamente en la base de sustentación. Esto se conoce como *estrategia postural de la cadera.*

Estas respuestas son iniciadas por tres tipos de receptores: inicialmente por los husos neuromusculares, que sensan la longitud y tensión de los músculos al ser estirados por el desplazamiento del cuerpo producido por el movimiento de la superficie de apoyo; luego por los receptores vestibulares, que detectan el movimiento de la cabeza, y por los receptores visuales, que indican el movimiento del campo visual.

Reflejos posturales durante la ejecución de movimientos voluntarios. La realización de movimientos tiende a desestabilizar el cuerpo, lo que debe ser previsto antes de ejecutar un movimiento voluntario para efectuar los ajustes necesarios y evitar la pérdida del equilibrio.

Un ejemplo de estos ajustes anticipatorios es provisto por la siguiente experiencia. Si un individuo debe tirar de una palanca, antes de contraer el bíceps para traccionar de ella contrae los músculos posturales de la pierna —el gastrocnemio y los extensores del muslo (fig. 74-8, *A*)— para evitar que su cuerpo sea desplazado hacia la palanca. Pero si el individuo tiene un soporte que le impide desplazarse hacia adelante, cuando tira de la palanca contrae únicamente el bíceps (fig. 74-8, *B*).

De lo anterior se deduce que el sujeto realiza ajustes posturales anticipados al movimiento que debe ejecutar de acuerdo con su experiencia previa o según lo que le indica el contexto. Es decir que la *respuesta postural anticipatoria* es esencial para proveer de una base estable al movimiento voluntario.

También es necesaria durante la marcha; por ejemplo, cuando un individuo desciende por una escalera, contrae el tibial anterior (flexor del tobillo) antes de apoyar el pie en el escalón siguiente.

Sin embargo, una apreciación errónea de la posible perturbación del equilibrio no necesariamente genera su pérdida. Por ejemplo, si un individuo está parado sobre una plataforma tomado de una manija y se desplaza la plataforma hacia adelante, acción que tiende a hacerlo caer hacia atrás, la esperada contracción del gastrocnemio no se produce, pero en cambio se contrae el bíceps (fig. 74-8, *C*). Esto indica que esas respuestas posturales se hallan bajo el control cortical, que modifica la actividad de los circuitos reflejos a instancia de la información propioceptiva que llega directa o indirectamente a la corteza.

Plasticidad postural. Además del papel del contexto o la circunstancia y de la experiencia previa para la elección de una estrategia postural, los reflejos posturales se adaptan gradualmente en el tiempo para un mejor desempeño. Así, los astronautas, después de estar en ingravidez durante mucho tiempo, al volver a la tierra tienen una postura inestable debido a que utilizan la visión como principal información para el mantenimiento de ésta. Si se los priva de ella pierden el equilibrio, y lo mismo ocurre si se los coloca en una plataforma móvil. Esto se debe a que las diferentes partes del cuerpo que intervienen en los reflejos posturales se activan con menor coordinación temporoespacial por la falta de uso de la información propioceptiva durante la ingravidez. No obstante, después de unos días pueden mantener el equilibrio en forma adecuada.

Reflejos visuales que contribuyen a la postura

El sistema visual provee información acerca de la posición de la cabeza en el espacio y de esta manera contribuye al mantenimiento de la postura. Su información se basa en el mundo visual que nos rodea, en especial en los elementos verticales y horizontales de aquél, que son usados como referencia. Esto se demuestra en un individuo al que se lo sienta en una silla cuya inclinación puede variar, colocada en una habitación cuyo horizonte puede ser modificado en forma independiente de la inclinación de la silla. En este individuo, el sentido de verticalidad de la cabeza se ubica entre la vertical verdadera y la verticalidad aparente de la habitación. Esto es el resultado de la interacción entre el sistema visual y el sistema vestibular.

El sistema visual interviene en el llamado *reflejo visual de enderezamiento*, que, al igual que el reflejo vestibulocervical, tiende a mantener erecta la cabeza. Esto se puede demostrar en un animal laberintectomizado (para suprimir el reflejo vestibulocervical) y en el que se han seccionado las raíces dorsales de los cuatro primeros nervios cervicales (para suprimir el reflejo cervicocervical). El animal en estas condiciones levanta la cabeza; en cambio, si se le cubren los ojos, no. A estos efectos *tónicos visuales* se les agregan los *dinámicos visuales*, sensibles al desplazamiento de los objetos en la retina. Cuando todo el campo visual se mueve, se informa al sistema nervioso que la cabeza se mueve; por ejemplo, cuando estamos sentados en un tren detenido en una estación y en la vía contigua comienza a marchar otro tren, tenemos la sensación de que somos nosotros los que nos movemos. Salvo esta circunstancia, la mayoría de las veces el desplazamiento de las imágenes del campo visual coincide con el movimiento de la cabeza y con la información que envían los conductos semicirculares, los cuales se complementan.

Interacción vestibuloocular. Ambos sistemas, como se señaló, proporcionan información relativa acerca de la posición de la cabeza en el espacio. El SNC evalúa esa información y toma una decisión, la cual, como en el caso de la silla inclinada, lleva a colocar la cabeza en una posición intermedia respecto de la verticalidad real. Esta correlación de los dos sistemas por parte del SNC depende del aprendizaje. Por ejemplo, en pacientes con lesión unilateral del vestíbulo se observan trastornos posturales severos que con el tiempo disminuyen o desaparecen debido a que el sistema visual le indica al SNC que las señales vestibulares son erróneas. Este aprendizaje se traduce, a nivel neurofisiológico, en una disminución de la actividad neuronal de los núcleos vestibulares intactos. Esta plasticidad depende del lóbulo floculonodular, cuya lesión la suprime.

En ciertos casos la información de ambos sistemas puede colisionar y provocar "mareo por movimiento". Cuando viajamos en automóvil mirando hacia afuera, la información visual y vestibular coinciden, pero si nos ponemos a leer, las señales de uno y otro sistema se contradicen: la información visual indica que estamos quietos y la vestibular que nos movemos, lo cual genera mareo. Algo similar ocurre en los viajes en barco cuando se mira el horizonte.

BIBLIOGRAFIA

Allum, J. H. J.: Organization of stabilizing reflex responses in tibialis anterior muscles following ankle flexion perturbations of standing man. Brain Res. 264:297-301, 1983.

Carpenter, R. H. S.: Neurophysiology. E. Arnold, London, 1984.

Courjon, J. H., Jeannerod, M.; Ossuzio, I. and Schmid, R.: The role of vision in compensation of vestibulooculär reflex after hemilaberynthectomy in the cat. Exp. Brain Res. 28:235-248, 1977.

Deecke, L.; Becker, W.; Jürgens, R. and Mergner, T.: Interaction of vestibular and somatosensory afferents for perception and postural control. V Symposium International de Posturographie. Aggressol. 21:179-184, 1980.

Dietz, V.: Neurophysiology of gait disorders: present and future applications. EEG 103:333-355, 1997.

Gahéry, Y. and Massion, J.: Coordination between posture and movement. TINS 4:199-202, 1981.

Horak, F. B. and Nashner, L. M.: Central programming of postural movements: Adaptation to altered support-surface configuration. J. Neurophysiol. 55:1369-1388, 1986.

Kandel, E. R. et al.: Principles of Neural Sciences. Elsevier, 1991.

Lauk M, et al.: Human balace out of equilibrium: Nonequilibrium statistical mechanisms in posture control. Phys. Rev. Lett. 80: 413-416, 1998.

Lindsley, D. F. and Holmes, J. E.: Basic Human Neurophysiology. Elsevier, New York, 1986.

Litvintsev, A. I.: System of man equilibrium control. III Symposium International de Posturographie. Aggresol. 17:73-79, 1976.

Massion, J.: Role of motor cortex in postural adjustments associated with movements. In Asanuma, H. and Wilson, V. J. (eds.): Integration of Nervous System. Igaku-Shoin, 1979, pp. 239-260.

Mori, S.: Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake freely moving cats. Prog. Neurobiol. 20:161-195, 1987.

Nashner, L. M.. Adaptative reflexes controlling the human posture. Exp. Brain Res. 26:59-72, 1976.

Oddosson, L. I. E.: Mechanisms for postural equilibrium during standing. Acta Physiol. Scand.-140, suppl. 595, 1990.

Schloon, H.; O'Brien, M. J.; Scholten, C. A. and Prechtl, H. F. R.: Muscle activity and posture behavior in newborn infants. Neuropädiat. 7:384-415. 1976.

Young, R. L.: Visual vestibular interaction. In Talbott, R. E. and Humphrey, D. R. (eds.): Posture and Movement. Raven Press, New York, 1980, pp. 177-188.

Zigmon, M. J. et al.: Fundamental Neuroscience. Academic Press, 1999.

75

Fisiología del hipotálamo

M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA HOMEOSTASIS: HIPOTALAMO

A partir de una variedad de observaciones clínicas y anatomopatológicas, ya a fines del siglo XIX se suponía que el hipotálamo desempeñaba un rol fundamental en la coordinación de acciones endocrinas, autonómicas y comportamentales relacionadas con la homeostasis. La influencia del hipotálamo se extiende a diversas actividades conductales y fisiológicas indispensables para la sobrevida del individuo y la especie, como la regulación del balance calórico y la composición corporal, el equilibrio hidroelectrolítico, la termorregulación y los comportamientos agresivo, de defensa y reproductivo. No debe resultar extraño entonces que el hipotálamo sea una estructura sumamente compleja, que dispone de fuentes diversas de información aferente, y que en determinadas circunstancias pueda gobernar no sólo la actividad endocrina y autonómica sino además alcanzar un control absoluto de la actividad conductal. La confluencia de tantas funciones en una estructura de tan pequeño tamaño explica los efectos devastadores que producen sus lesiones.

Reseña anatómica. El hipotálamo está constituido por una matriz laxa de neuronas que rodea al tercer ventrículo, dentro de la cual se destacan algunas agrupaciones densas de neuronas, los núcleos hipotalámicos. En general suele dividirse al hipotálamo en dos grandes regiones, una *lateral* y otra *medial*. Los principales núcleos hipotalámicos están representados en la figura 75-1.

Es importante destacar que existen en el hipotálamo una serie de estructuras periventriculares ubicadas por fuera de la barrera hematoencefálica. Ellas son el órgano vascular de la lámina terminal (OVLT), el órgano subfornical (OSF), el órgano subcomisural (OSC), la eminencia media y la neurohipófisis.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ACTH	Corticotrofina (hormona adrenocorticotrófica)
CRF	Factor liberador de corticotrofina
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas
OSC	Organo subcomisural
OSF	Organo subfornical
OVLT	Organo vascular de la lámina terminal
SGPA	Sustancia gris periacueductal
SRA	Sistema renina-angiotensina
SRAC	Sistema renina-angiotensina cerebral

El hipotálamo regula el medio interno a través de acciones autonómicas, endocrinas y conductales

Control de la función hipofisaria. Los axones de algunas neuronas hipotalámicas muy especializadas terminan en el espacio perivascular de los capilares de dos zonas carentes de barrera hematoencefálica: la neurohipófisis y la eminencia media. Dichas células liberan mediadores químicos en el espacio perivascular, desde donde pasan directamente a la circulación sanguínea (fig. 75-2), y pueden clasificarse en dos grandes poblaciones:

1) Las neuronas *magnocelulares*, que liberan oxitocina y hormona antidiurética en la neurohipófisis. Sus somas se encuentran en los núcleos supraóptico y paraventricular. En la neurohipófisis sus axones forman terminaciones que contienen grandes vesículas de centro denso, cargadas de hormona antidiurética y oxitocina. Las hormonas liberadas pasan directamente a la circulación sistémica para alcanzar sus tejidos blanco (riñón, útero, glándula mamaria).

2) Las neuronas *parvocelulares*, que liberan diversos mediadores químicos en la eminencia media. A diferencia de los capilares de la neurohipófisis, los de la eminencia media no drenan directamente en la circulación venosa sistémica, sino que confluyen formando un vaso porta que se dirige a la adenohipófisis. Allí se forma otro lecho capilar que permite una extensa comunicación entre las células endocrinas hipofisarias y la sangre. Esta formación vascular se denomina sistema porta hipofisario. Los péptidos liberados por las neuronas hipotalámicas, conocidos como *factores liberadores* o *inhibidores*, actúan sobre las células endocrinas adenohipofisarias modificando la secreción de diversas hormonas. Ciertas neuronas hipotalámicas no peptidérgicas también liberan su contenido en los capilares de la eminencia media, como las neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato que controlan la secreción de prolactina.

La liberación de mediadores químicos por estas neuronas se produce, como en el caso de cualquier neurona, por la descarga de potenciales de acción. Este tipo particular de transmisión de información entre una neurona y otra célula alejada, a la que el mediador químico accede a través de la sangre, se conoce como *transmisión neurohumoral*.

Regulación de la actividad del sistema nervioso autónomo. La estimulación eléctrica o la aplicación de sustancias químicas en regiones circunscritas del hipotálamo es capaz de evocar prácticamente cualquier respuesta autonómica conocida. De hecho, la estimulación de un único sitio hipotalámico puede inducir una serie de respuestas simpáticas y parasimpáticas coordinadas.

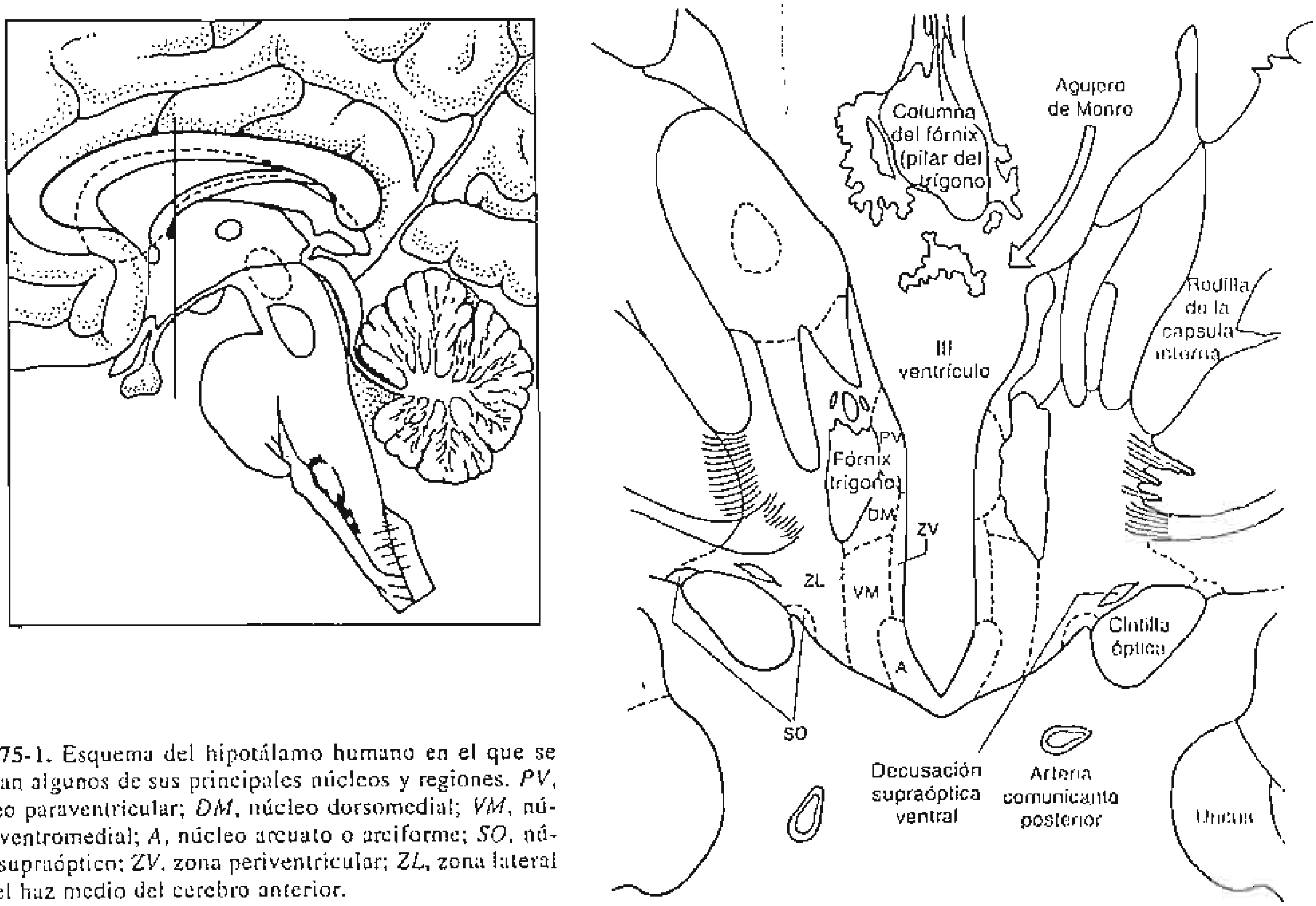

Columna del fórnix (pilar del trígono)
Agujero de Monro
Rodilla de la cápsula interna
III ventrículo
PV
Fórnix (trígono)
DM
ZV
ZL
VM
A
SO
Cintilla óptica
Decusación supraóptica ventral
Arteria comunicante posterior
Uncus

Fig. 75-1. Esquema del hipotálamo humano en el que se indican algunos de sus principales núcleos y regiones. *PV*, núcleo paraventricular; *DM*, núcleo dorsomedial; *VM*, núcleo ventromedial; *A*, núcleo arcuato o arciforme; *SO*, núcleo supraóptico; *ZV*, zona periventricular; *ZL*, zona lateral con el haz medio del cerebro anterior.

Las principales conexiones directas del hipotálamo con las neuronas preganglionares autonómicas nacen en los núcleos paraventricular y dorsomedial y en el hipotálamo lateral (fig. 75-3). Desde estas estructuras se han identificado proyecciones descendentes hacia los diversos grupos de neuronas preganglionares parasimpáticas del tronco encefálico y también hacia la columna intermediolateral de la médula espinal. Además existen conexiones indirectas, que se dirigen a algunas regiones del tronco encefálico que actúan como centros superiores de integración autonómica, tales como la sustancia gris periacueductal (SGPA), los núcleos parabraquiales, el núcleo del tracto solitario y el

Factores (hormonas) hipotalámicos reguladores de la función adehohipofisaria

Factor liberador de corticotrofina (CRF)
  u hormona liberadora de corticotrofina (CRH): corticoliberina
Factor liberador de gonadotrofinas (GnRF)
  u hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH o LHRH); gonadoliberina
Factor liberador de hormona del crecimiento (GHRF)
  u hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)
Factor inhibidor de la hormona de crecimiento (GHIF)
  u hormona inhibidora de la hormona de crecimiento (GHIH); somatostatina
Factor liberador de tirotrofina (TRF)
  u hormona liberadora de tirotrofina (TRH); tiroliberina
Factor inhibidor de la prolactina (PIF) (dopamina)

Hormonas neurohipofisarias

Oxitocina (OXT)
Vasopresina u hormona antidiurética (ADH)

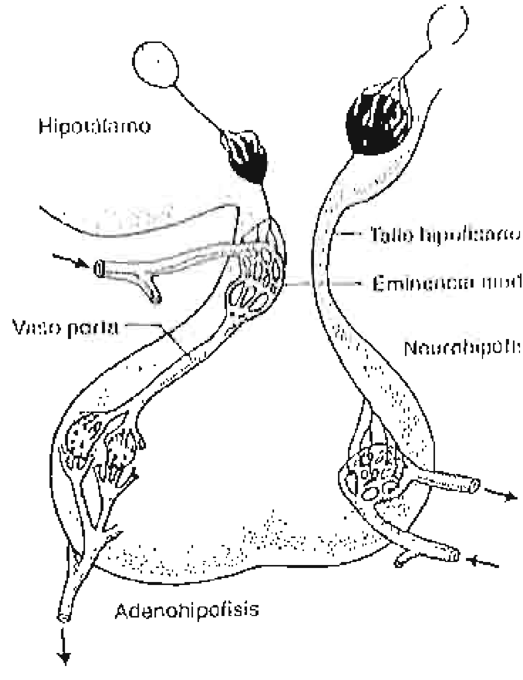

Hipotálamo
Tallo hipofisario
Eminencia media
Vaso porta
Neurohipófisis
Adenohipófisis

Fig. 75-2. Relaciones hipotalamohipofisarias. Las neuronas parvocelulares (*somas pequeños*) liberan mediadores químicos (péptidos, dopamina) en la circulación de la eminencia media, mientras que las neuronas magnocelulares (*somas grandes*) lo hacen hacia la circulación sistémica en la neurohipófisis. Ambos tipos de células neuroendocrinas reciben aferencias de neuronas centrales (*somas punteados*).

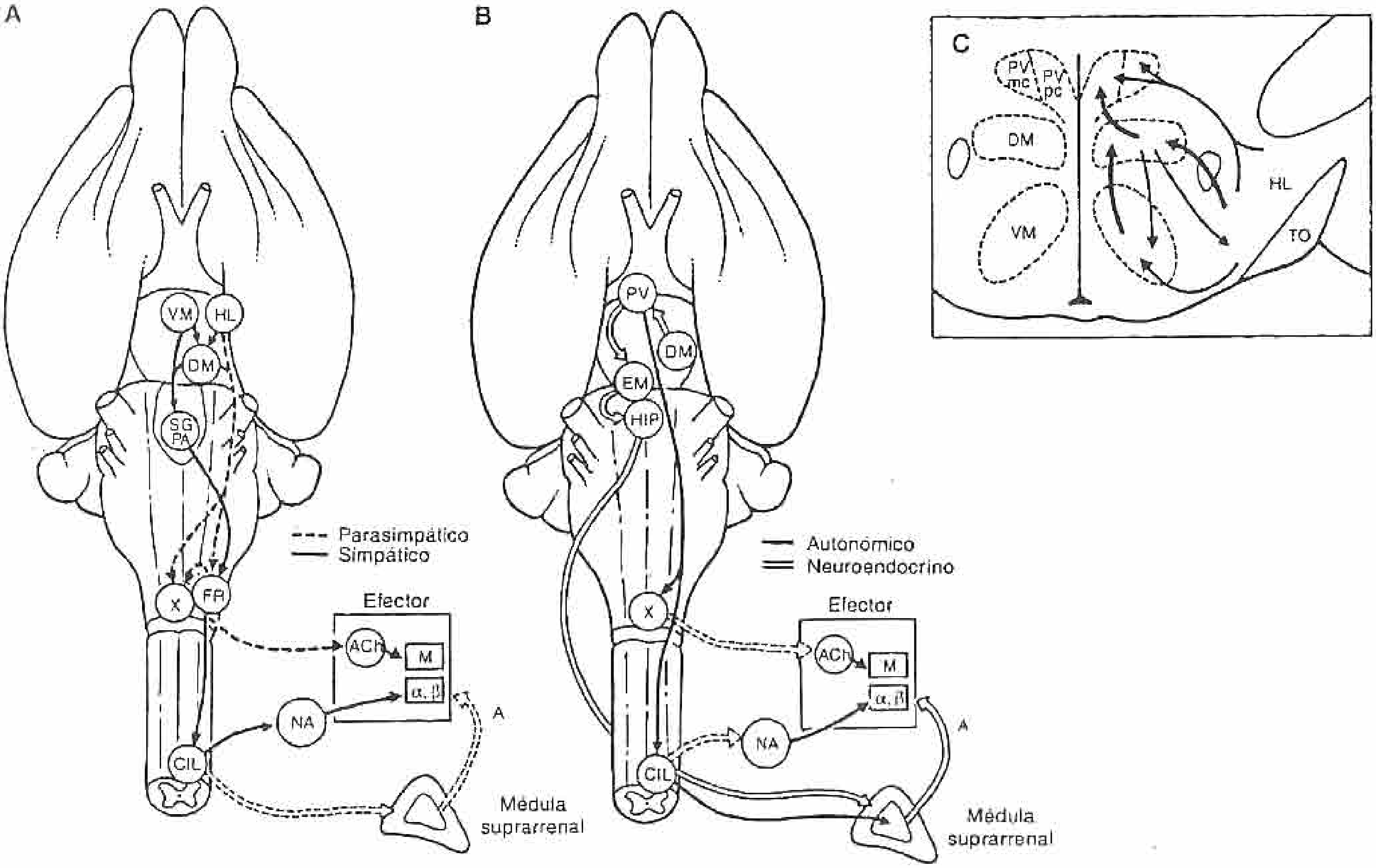


Fig. 75-3. *A* y *B*. Esquema del sistema nervioso de la rata en el que se pueden observar algunas de las conexiones directas e indirectas del hipotálamo con neuronas preganglionares autonómicas. *C*. Algunas de las principales conexiones entre los núcleos hipotalámicos. *CIL*, columna intermediolateral; *DM*, núcleo dorsomedial; *EM*, eminencia media; *f*, fórnix; *FR*, formación reticular; *HIP*, hipófisis; *HL*, hipotálamo lateral; *PVmc*, núcleo paraventricular magnocelular; *PVpc*, núcleo paraventricular parvocelular; *SGPA*, sustancia gris periacueductal; *TO*, tracto óptico; *VM*, núcleo ventromedial; *X*, núcleo dorsal del vago; *A*, adrenalina; *NA*, noradrenalina; *ACh*, acetilcolina; *M*, receptor muscarínico. (Modificada de Luiten y col., 1987.)

núcleo ambiguo, así como las zonas de la formación reticular involucradas en el control cardiovascular, respiratorio y digestivo.

Influencia del hipotálamo sobre la función sensorial y motora somática. La estimulación eléctrica del hipotálamo pone en marcha patrones complejos de comportamiento, como la ingesta de agua y comida, la huida, ataques dirigidos contra otros animales, etc. La actividad de las motoneuronas que inervan el músculo esquelético y el flujo de información sensorial hacia el tálamo y la corteza cerebral son modificados activamente por el hipotálamo durante dichos comportamientos. La influencia del hipotálamo sobre el sistema nervioso somático es ejercida a través de dos mecanismos diferentes: a) acciones específicas mediadas por conexiones neurales dirigidas a estructuras motoras y sensoriales somáticas particulares, o b) mediante la activación de los sistemas moduladores "inespecíficos" noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico y colinérgico.

Como ejemplo de las influencias específicas podemos mencionar la vocalización que acompaña a la ejecución de algunos patrones de comportamiento agresivo (siseo, gruñidos), que depende de conexiones que se dirigen desde el hipotálamo a la sustancia gris periacueductal, de ésta al núcleo retroambiguo y de allí a las motoneuronas de los músculos bucofaríngeos, laríngeos, intercostales y abdominales. La vocalización es la producción de sonidos "no verbales", como el llanto y la risa humanos. La vía neural que los media es completamente diferente de la que está involucrada en la ejecución del habla, que depende de la activación de los mismos grupos de motoneuronas, pero por influencia de fibras corticoespinales y corticobulbares. La existencia de vías paralelas que van hacia las motoneuronas involucradas en la vocalización y el habla podría explicar algunos hallazgos clínicos. Ocasionalmente se observa, ante lesiones del sistema nervioso central, que el habla resulta severamente afectada sin que se altere la capacidad de vocalizar. La modulación de la actividad de las vías difusas noradrenérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas, por otro lado, podría originar cambios del estado de alerta asociados con los comportamientos agresivo y defensivo.

El hipotálamo es sensible a señales provenientes del medio interno y de gran número de estructuras del sistema nervioso central

El hipotálamo posee neuronas sensibles a la temperatura, así como a la osmolalidad y a la concentración de glucosa del líquido extracelular. La temperatura corporal, la osmolalidad del plasma y la glucemia son algunas de las variables de mayor trascendencia fisiológica. Alteraciones importantes de cualquiera de ellas determinan la muerte en forma rápida. Las neuronas hipotalámicas sensibles a estos estímulos constituyen la principal fuente de información con que cuenta el organismo para su control.

Así, la aplicación de una solución hiperosmolar en algunas zonas del hipotálamo produce sed y secreción de hormona antidiurética, aunque el plasma tenga una osmolalidad normal.

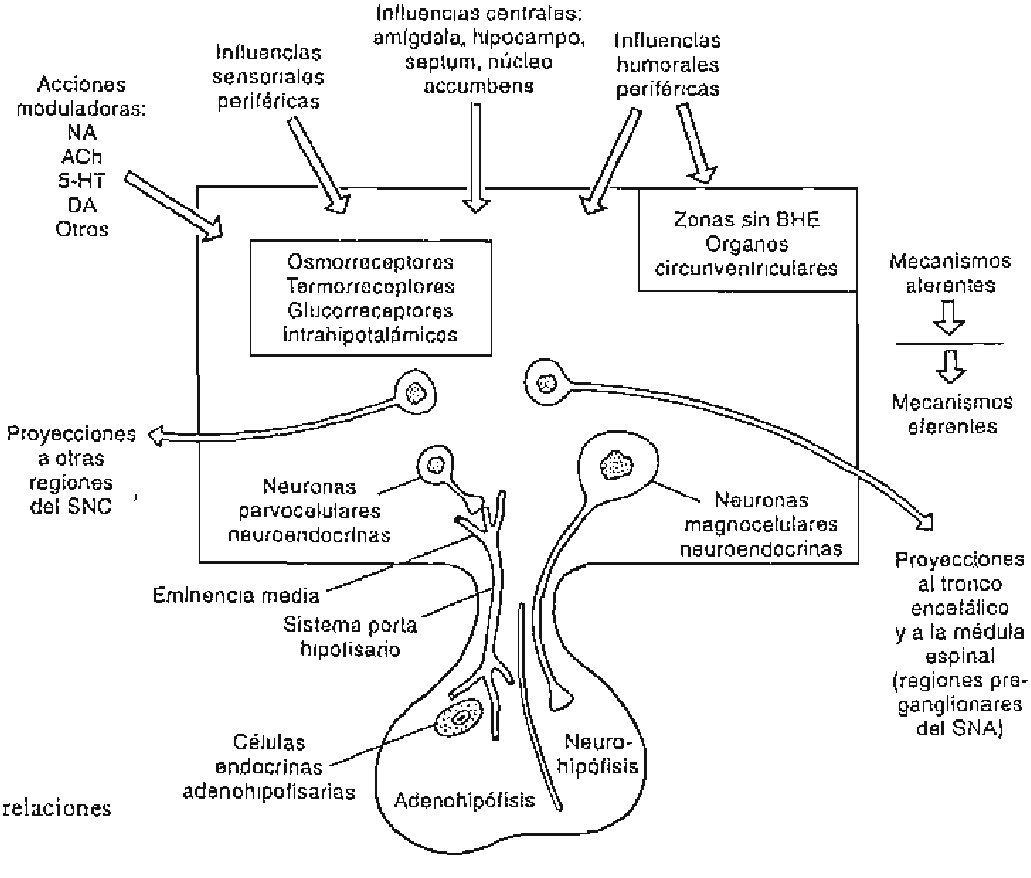
Muchas neuronas hipotalámicas poseen receptores para hormonas presentes en la circulación. Entre las neuronas hipotalámicas que poseen receptores para hormonas podemos diferenciar dos grupos. Están aquellas que participan en el control por retroalimentación de la función hipofisaria. Por ejemplo, las células del núcleo paraventricular que regulan la secreción de ACTH por la adenohipófisis poseen receptores para esteroides suprarrenales. La liberación de CRF en la eminencia media por las neuronas del núcleo paraventricular es seguida de un aumento de la secreción de ACTH por la hipófisis y de una elevación posterior de los niveles plasmáticos de cortisol. El cortisol actúa a nivel de las células del núcleo paraventricular reduciendo la secreción de CRF. Este tipo de mecanismos de retroalimentación es esencial para el funcionamiento normal de los ejes hormonales hipofisarios.

Otras neuronas hipotalámicas poseen receptores para hormonas que no están directamente relacionados con la función hipofisaria. Por ejemplo, existen neuronas con receptores para insulina, que estarían involucradas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. Otras poseen receptores para la angiotensina o para el péptido auricular natriurético, sustancias que actuarían como señales acerca del estado de la presión arterial, la presión venosa central o la volemia. Otra familia de sustancias circulantes para las cuales existen receptores localizados a nivel hipotalámico son las citocinas, conjunto de factores sintetizados y liberados por linfocitos y macrófagos que han sido activados por la presencia de sustancias extrañas al organismo (antígenos). Las citocinas actúan sobre el sistema nervioso central induciendo una serie de cambios importantes en la respuesta del organismo ante los procesos infecciosos.

El hipotálamo recibe información de aferentes nerviosos viscerales y somáticos. La estimulación eléctrica de nervios que contienen fibras aferentes viscerales produce la activación de neuronas localizadas en distintas regiones hipotalámicas. Entre otras aferencias, las provenientes de los quimiorreceptores periféricos, los presorreceptores aórticos y carotídeos y los barorreceptores auriculares producen alteraciones en la actividad de neuronas localizadas en amplias regiones del hipotálamo. También se han descrito neuronas que responden a la distensión gástrica y a la estimulación de diversos aferentes abdominales. El *núcleo del tracto solitario* es el principal grupo neuronal receptor de aferencias viscerales, y dicha información llegaría al hipotálamo a través de sus proyecciones ascendentes que se dirigen a los núcleos parabraquiales. El núcleo del tracto solitario recibe también información del *área postrema*, una zona quimiosensible carente de barrera hematoencefálica localizada en el piso del cuarto ventrículo, y de la *región ventrorrostrolateral del bulbo*, donde se encuentran los quimiorreceptores centrales.

Un número importante de células del hipotálamo lateral responden a la estimulación natural del bulbo olfatorio y de los aferentes gustativos. También hay células hipotalámicas que alteran su actividad ante cambios de la temperatura cutánea y la estimulación de nociceptores. Finalmente, cabe mencionar la existencia de una proyección directa de neuronas ganglionares retinianas hacia el núcleo supraquiasmático. Como se verá luego, este núcleo hipotalámico está relacionado con la generación de los ritmos circadianos de distintas variables fisiológicas y patrones comportamentales.

La función hipotalámica es modulada por diversas aferencias provenientes de otras regiones del sistema nervioso central. El hipotálamo recibe, además de las ya mencionadas, otras aferencias importantes provenientes del hipocampo, el área septal, la amígdala, el núcleo del



Influencias centrales: amígdala, hipocampo, septum, núcleo accumbens
Influencias sensoriales periféricas
Influencias humorales periféricas
Acciones moduladoras: NA ACh 5-HT DA Otros
Osmorreceptores Termorreceptores Glucorreceptores Intrahipotalámicos
Zonas sin BHE Organos circunventriculares
Mecanismos aferentes
Mecanismos eferentes
Proyecciones a otras regiones del SNC
Neuronas parvocelulares neuroendocrinas
Neuronas magnocelulares neuroendocrinas
Proyecciones al tronco encefálico y a la médula espinal (regiones preganglionares del SNA)
Eminencia media
Sistema porta hipofisario
Células endocrinas adenohipofisarias
Neurohipófisis
Adenohipófisis

Fig. 75-4. Resumen de las principales relaciones aferentes y eferentes del hipotálamo.

lecho de la estría terminal, el núcleo accumbens y las cortezas orbitofrontal y del cíngulo. Todas estas estructuras, junto con el hipotálamo, son los principales integrantes del *sistema límbico*. El término sistema límbico fue desarrollado por MacLean entre 1949 y 1952, con el propósito de agrupar un conjunto de estructuras corticales y subcorticales ubicadas en la cara medial de los hemisferios cerebrales que estarían relacionadas con la elaboración de la experiencia emocional y el control de una variedad de funciones viscerales. Sin embargo, y a pesar de que el término sigue siendo utilizado en forma amplia, no hay acuerdo sobre una definición funcional apropiada del sistema límbico e incluso existen severas discrepancias entre grupos de investigadores en lo que respecta a sus componentes anatómicos. Las funciones de algunas de las estructuras mencionadas y su influencia sobre la función hipotalámica son abordadas aquí y también en el capítulo 80.

Finalmente, debemos mencionar que el hipotálamo recibe una densa inervación noradrenérgica proveniente del tronco encefálico (especialmente del locus coeruleus), fibras serotoninérgicas de los núcleos del rafe y colinérgicas de la región parabraquial y del núcleo laterodorsal tegmental. Estas aferencias ejercen una importante acción moduladora sobre la función hipotalámica.

En la figura 75-4 se esquematizan los principales lazos que permiten la interacción del hipotálamo con otras regiones del sistema nervioso central y con el medio interno.

REGULACION DE LA INGESTA Y DE LA COMPOSICION Y EL PESO CORPORALES

Las lesiones bilaterales de algunas estructuras hipotalámicas producen cambios drásticos, de largo plazo, en la conducta alimentaria y la composición y el peso corporales. La destrucción del núcleo ventromedial provoca hiperfagia, la desviación de diversos procesos metabólicos hacia el anabolismo y un marcado incremento del peso corporal, mientras que la lesión del hipotálamo lateral produce cambios de signo opuesto (tabla 75-1). A partir de estos experimentos se desarrolló el concepto de los "centros" de la saciedad (hipotálamo ventromedial) y del hambre (hipotálamo lateral). De acuerdo con ese antiguo esquema, la destrucción de uno de estos centros produce un desequilibrio que lleva al dominio del otro y a las alteraciones del comportamiento alimentario y del peso corporal mencionadas. Actualmente se asigna una complejidad mucho mayor a los mecanismos de control de la ingesta y el peso corporal, y el viejo concepto de "centros hipotalámicos" ha sido abandonado, ya que otras estructuras hipotalámicas, como los núcleos dorsomedial y paraventricular, parecen desempeñar roles de gran importancia en la regulación de la ingesta y el peso corporal.

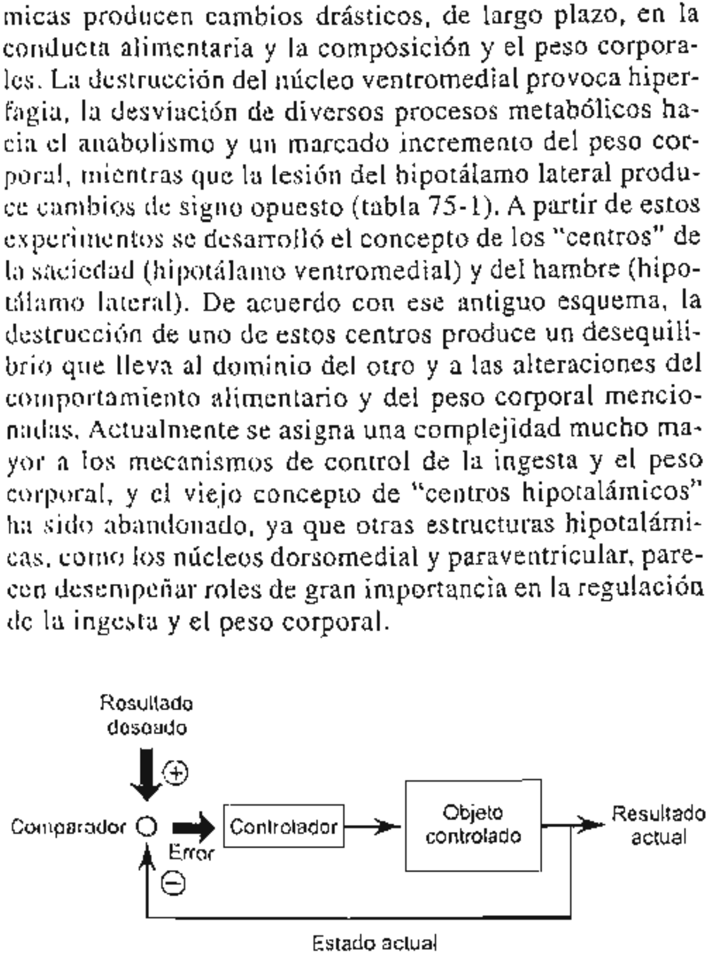


Fig. 75-5. Esquema general de un sistema regulado por un mecanismo de retroalimentación negativa.

Tabla 75-1. Algunos efectos de las lesiones del hipotálamo lateral y ventromedial

Hipotálamo lateral	*Hipotálamo ventromedial*
Hipofagia Hipodipsia	Hiperfagia
Hiperactividad y déficit sensoriomotores	Hipoactividad, agresividad
Aumento de catecolaminas en la sangre	Reducción de la secreción suprarrenal de catecolaminas
Hiperactividad de nervios simpáticos, reducción de la actividad vagal	Hiperactividad parasimpática, reducción de la actividad de nervios simpáticos
Disminución de insulina en plasma	Aumento de insulina en plasma
Aumento del consumo de oxígeno y de la temperatura corporal	Reducción del consumo de oxígeno
Aumento de la excreción de creatinina y del nitrógeno urinario	Disminución de la excreción de creatinina y del nitrógeno urinario
Reducción de los depósitos hepáticos de glucógeno	Glucogenogénesis
Aumento de la glucemia	Hipoglucemia
Lipólisis, reducción del tejido adiposo	Lipogénesis, aumento del tejido adiposo, obesidad
Reducción de ácidos grasos libres en plasma	Hipertrigliceridemia, aumento de ácidos grasos libres en plasma

La conducta alimentaria es un fenómeno extremadamente complejo (véase cap. 45), que varía en sus características de acuerdo con el estado de hambre o saciedad, el sabor de los alimentos, el tamaño de las raciones, el tiempo de ayuno previo, el estado nutricional, y además es influida por factores de índole social (por ejemplo, dietas para adelgazar). Sin embargo, también puede ser considerada simplemente como un acto conductal destinado a satisfacer las necesidades de los tres tipos mayores de nutrientes requeridos por el metabolismo celular: glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. Desde este punto de vista, su importancia radica en mantener constante la composición química del organismo en el largo plazo. El proceso de estabilización de los niveles plasmáticos de dichos sustratos metabólicos debe ser considerado una de las funciones más importantes del hipotálamo.

Los modelos corrientes de regulación de la ingesta y el peso corporal se fundamentan en mecanismos de *control por retroalimentación*. En estos mecanismos de control, un elemento denominado *comparador* recibe información relevante sobre la variable que se desea controlar, junto con una señal externa que le indica cuál es el estado deseado de dicha variable (punto de ajuste [*set point*]). El comparador genera una *señal de error* cada vez que el valor real de la variable que se desea controlar se desvía del valor deseado. Dicha señal de error es recogida por un elemento llamado *controlador*, que pone en marcha los mecanismos necesarios para mantener la variable dentro del rango deseado (fig. 75-5). En general, se acepta la existencia de al menos dos mecanismos de control diferentes en el caso que nos ocupa: 1) uno de "corto plazo", que tiene que ver con

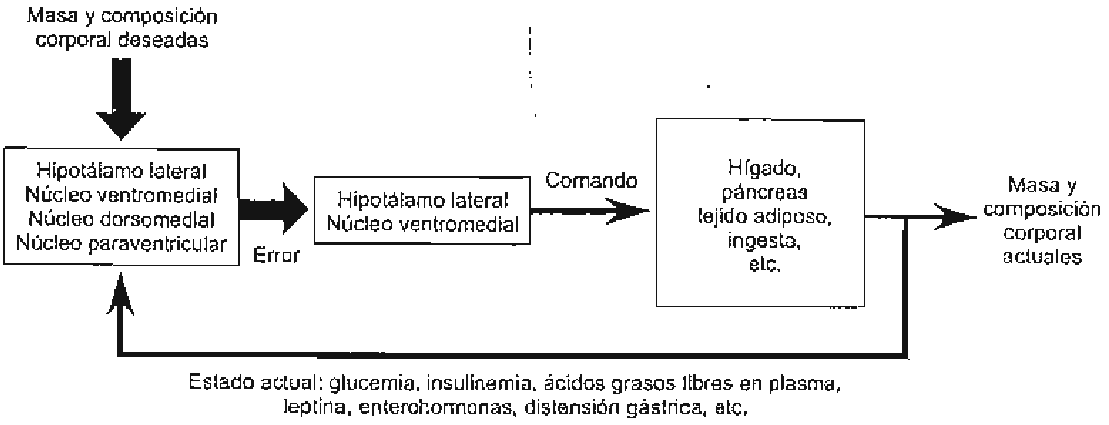

Masa y composición corporal deseadas
Hipotálamo lateral
Núcleo ventromedial
Núcleo dorsomedial
Núcleo paraventricular
Error
Hipotálamo lateral
Núcleo ventromedial
Comando
Hígado, páncreas tejido adiposo, ingesta, etc.
Masa y composición corporal actuales
Estado actual: glucemia, insulinemia, ácidos grasos libres en plasma, leptina, enterohormonas, distensión gástrica, etc.

Fig. 75-6. Mecanismos de retroalimentación implicados en el control de la ingesta, la masa y la composición corporales.

la adecuación de la conducta alimentaria al gasto energético diario, y 2) otro de "largo plazo", necesario para el mantenimiento constante del peso corporal y la composición del organismo durante largos períodos de tiempo.

Señales de corto plazo de hambre y saciedad. Los niveles de glucosa en sangre tendrían gran importancia en la regulación de corto plazo de la ingesta (*teoría glucostática*). Existen neuronas hipotalámicas que actúan como "glucorreceptores", sensibles a los niveles de glucosa en el líquido extracelular. Las *neuronas glucorreceptoras* son de dos tipos: unas, localizadas en el núcleo ventromedial, aumentan su descarga de potenciales de acción cuando son expuestas a la glucosa y a la insulina; otras, localizadas en el hipotálamo lateral, reducen su actividad en presencia de glucosa. Ambos tipos están presentes en el núcleo dorsomedial del hipotálamo. De acuerdo con la teoría glucostática, una reducción del nivel de glucosa en el líquido extracelular actuaría como señal de hambre de corto plazo a nivel del hipotálamo lateral y el núcleo dorsomedial. Durante la ingesta, el nivel de glucosa en sangre aumenta y estimula a su vez la secreción de insulina por el páncreas. El incremento conjunto de la glucemia y la insulinemia actuaría como estímulo para las neuronas glucorreceptoras del hipotálamo ventromedial y dorsomedial y constituiría una señal de saciedad de corto plazo (fig. 75-6). Esta descripción es compatible con la existencia de funciones antagónicas del hipotálamo lateral y ventromedial: el primero detecta el déficit de glucosa e inicia la ingesta, en tanto que el otro sensa las señales de saciedad que llevan a su finalización.

La respuesta a la glucosa presente en algunas neuronas glucorreceptoras hipotalámicas dependería del control de canales de K^+ sensibles al ATP. Estos canales se cierran en presencia de niveles elevados de ATP intracelular, lo cual determina la despolarización de la neurona y la descarga de potenciales de acción. El descenso de los niveles de ATP que se produce ante una disminución del aporte de glucosa lleva a la apertura de los canales y da lugar a una hiperpolarización (señal de hambre) (fig. 75-7).

Existen otros factores que parecen actuar como señales de hambre o saciedad de corto plazo. En el hígado existen glucorreceptores que sensan la concentración de glucosa en la sangre de la vena porta. Se ha observado que la infusión de glucosa en la vena porta produce cambios en la actividad neuronal a nivel del hipotálamo lateral, que podrían actuar como señal temprana de saciedad. La distensión gástrica modula la actividad neuronal del núcleo ventromedial y también actúa como señal temprana de saciedad. Algunas enterohormonas liberadas durante la ingestión de alimentos parecen actuar como señales de saciedad de corto plazo a nivel del hipotálamo, en particular la colecistocinina, que sería detectada por los núcleos dorsomedial y/o paraventricular. Finalmente, se ha observado que diversos péptidos producidos por neuronas hipotalámicas tienen efectos orexígenos o anorexígenos; entre ellos cabe mencionar al neuropéptido Y, cuya liberación aumenta a nivel del núcleo paraventricular antes de las comidas, y que posee un potente efecto promotor de la ingesta.

Señales de largo plazo. Los mecanismos involucrados en la regulación de largo plazo son menos conocidos. Se supone que una señal proveniente del tejido adiposo, o capaz de regular la masa de tejido adiposo, debe cumplir un rol importante en la regulación del peso y la composición corporales (*teoría lipostática*). Durante muchos años los principales candidatos a cumplir este rol han sido la insulina y los ácidos grasos que se generan a consecuencia de la degradación de los lípidos almacenados. La insulina posee un potente efecto regulador de la masa de tejido adiposo, y existen además receptores específicos en distintos núcleos hipotalámicos. Por otro lado, los ácidos grasos formados durante la lipólisis producen cambios electrofisiológicos en las neuronas glucorreceptoras del hipotálamo.

Recientemente se identificó un gen que codifica una

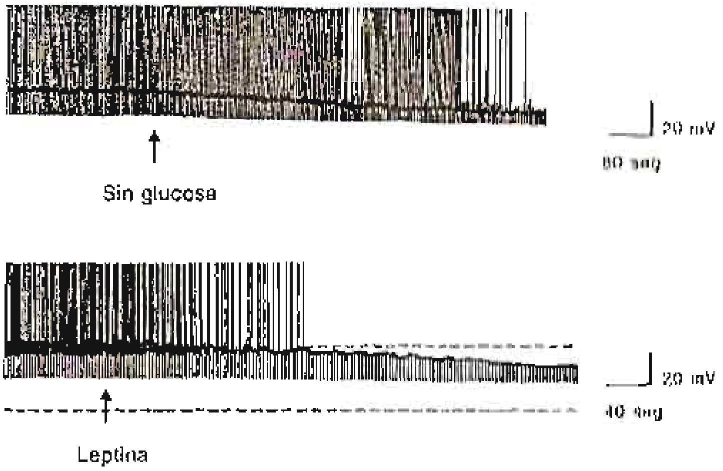


Fig. 75-7. Efectos de la glucosa y de la leptina sobre las neuronas glucorreceptoras hipotalámicas. *A.* La falta de glucosa hiperpolariza la neurona hipotalámica y reduce la probabilidad de descarga de potenciales de acción. *B.* La aplicación de leptina produce una hiperpolarización que reduce la probabilidad de descarga de potenciales de acción de la neurona glucorreceptora. Estos efectos dependen del control ejercido por la glucosa y la leptina sobre canales de K^+ dependientes de la concentración intracelular de ATP. (Modificada de Spanswick y col., 1997.)

proteína de secreción (*leptina*) que se expresa selectivamente en el tejido adiposo (gen *ob*). El gen *ob* está alterado en cepas de ratones obesos, y la administración de leptina por vía sistémica o directamente en los ventrículos cerebrales los hace bajar de peso. Las mutaciones de la proteína receptora de la leptina, que se expresa en algunos núcleos hipotalámicos, también producen obesidad. Estos hechos sugieren fuertemente que la leptina actúa como una señal de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo (fig. 75-6). La leptina actuaría sobre las neuronas glucorreceptoras hipotalámicas regulando la actividad de los canales de K^+ sensibles al ATP.

Acciones conductales, autonómicas y hormonales del hipotálamo relacionadas con el control del peso corporal. La regulación hipotalámica del peso y la composición corporales no estriba únicamente en el control de la conducta alimentaria. El siguiente experimento servirá como ejemplo. Se comparan dos grupos de ratas, uno normal y otro con una lesión del hipotálamo lateral. Como es de esperar, los animales lesionados muestran hipofagia y pierden peso rápidamente. A los animales normales sólo se les permite comer la misma cantidad de alimento que ingieren espontáneamente las ratas lesionadas, es decir, una dieta que resulta hipocalórica para el animal normal. Si bien las ratas normales pierden peso a consecuencia de la dieta hipocalórica, la pérdida de peso es mayor en las ratas lesionadas a pesar de que están ingiriendo una dieta calóricamente equivalente. Este fenómeno se explica por la influencia del hipotálamo en el metabolismo de los glúcidos, lípidos y proteínas. En los animales con lesión del hipotálamo lateral, la pérdida de peso se debe tanto a la reducción de la ingesta como a un incremento de los procesos catabólicos tisulares.

La influencia hipotalámica sobre el metabolismo se ejerce fundamentalmente a través del SNA. Las regiones hipotalámicas lateral y ventromedial, que poseen efectos antagónicos sobre la conducta alimentaria, también poseen efectos opuestos sobre diversos procesos metabólicos y constituyen un sistema de control de la utilización de energía por los tejidos.

El hipotálamo lateral afecta los procesos metabólicos incrementando la actividad parasimpática vagal y reduciendo la descarga de los nervios simpáticos. Estimula la secreción de insulina, primordialmente a través del estímulo vagal, aunque también se ha postulado que liberaría un factor humoral no adrenérgico no colinérgico que podría actuar directamente a nivel del páncreas. Así, el hipotálamo lateral coordina una serie de fenómenos fisiológicos y metabólicos (aumento de la secreción y motilidad gástrica e intestinal, glucogenogénesis e inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, lipogénesis) complementarios de la ingesta de alimentos.

El hipotálamo ventromedial, por otro lado, estimula la acción simpática y reduce la descarga vagal, fenómenos que llevan a una disminución de la liberación pancreática de insulina. Estos cambios son fisiológicamente útiles durante los períodos de ayuno, ya que favorecen la liberación de glucosa al plasma desde el hígado y la lipólisis, que brinda ácidos grasos libres como sustrato energético. No se han descrito conexiones directas del hipotálamo ventromedial con las neuronas preganglionares autonómicas, de modo que su influencia debe de ejercerse indirectamente, a través de conexiones con otros núcleos hipotalámicos o estructuras del tronco encefálico, como la SGPA.

Rol de las aferencias extrahipotalámicas en el control de la ingesta y el metabolismo. Aferencias extrahipotalámicas de diverso origen parecen cumplir un papel importante en la regulación de la ingesta y el metabolismo. Entre ellas, las fibras noradrenérgicas provenientes del tronco encefálico merecen atención especial. La aplicación de noradrenalina en el hipotálamo lateral induce la conducta alimentaria y los cambios autonómicos, endocrinos y metabólicos asociados, mientras que la lesión selectiva de las fibras catecolaminérgicas tiene un efecto similar al de la destrucción completa del hipotálamo lateral, hecho que demuestra la importancia de las catecolaminas endógenas en la regulación de la ingesta y del peso corporal.

Considerando que las características sensoriales de la dieta (textura, sabor, olor) tienen una notable influencia sobre la ingesta alimentaria, podríamos esperar que existan aferencias trigeminales, gustativas y olfativas hacia el hipotálamo. Las aferencias gustativas y trigeminales provienen del núcleo del tracto solitario y del núcleo espinal del trigémino, y llegan al hipotálamo indirectamente a través de la región parabraquial y la formación reticular mesencefálica. Las aferencias olfatorias lo hacen a través de los núcleos amigdalinos.

Finalmente, cabe mencionar que los mecanismos relacionados con la ingesta están involucrados en procesos de aprendizaje que son importantes para la supervivencia. A través de la asociación entre las características sensoriales de los alimentos y sus efectos sobre el organismo se adquieren comportamientos aversivos indispensables para evitar la ingestión de sustancias potencialmente nocivas (*respuestas condicionadas aversivas ante estímulos gustativos*). El complejo amigdalino y sus conexiones con las áreas hipotalámicas relacionadas con el control de la ingesta parecen estar involucrados en la adquisición y mantenimiento de este tipo de comportamiento.

Consideraciones fisiopatológicas. Desde el punto de vista médico, suele considerarse obesa a la persona cuyo peso excede en un 20% el valor promedio para su edad y estatura o superficie corporal. La obesidad así definida se acompaña de un incremento del riesgo de sufrir algunas patologías cardiovasculares así como de una disminución de la expectativa de vida. Si bien en muchos casos la obesidad se debe a factores socioculturales, en ocasiones existen factores biológicos relacionados. Muy raramente la obesidad se explica por lesiones del hipotálamo medial debidas, por ejemplo, a tumores hipofisarios. La lesión determina un cambio comportamental severo, con marcado incremento de la ingesta calórica durante cierto período de tiempo, hasta alcanzar un nuevo peso corporal que se mantiene relativamente estable. Este fenómeno parece indicar que la falla inducida por la lesión consiste en una alteración del punto de ajuste, que se ubica en un valor de peso corporal superior al normal, lo que determina un aumento de la ingesta y una reducción del consumo metabólico. Recientemente se han descrito algunos raros casos genéticos de obesidad humana caracterizados por mutaciones del gen *ob*. Los pacientes no poseen niveles detectables de leptina en sangre.

Algunos fármacos que incrementan la liberación de catecolaminas, como las anfetaminas, poseen efecto anorexígeno. Si bien se supone que actúan a nivel hipotalámico, el mecanismo no está del todo claro ya que, como hemos visto, la aplicación de noradrenalina en algunas estructuras hipotalámicas *induce* la conducta alimentaria.

La *pérdida obligatoria de agua* que ocurre a través de la orina, la piel, la materia fecal y los pulmones nos llevaría a una muerte segura si no ingiriéramos una cantidad suficiente para reponerla. Gracias a un mecanismo conductal *predictivo*, bebemos más agua que la necesaria y el excedente es excretado en la orina. Una rata seguirá bebiendo hasta aproximadamente un tercio del volumen de agua que ingiere habitualmente aun cuando se la esté sobrehidratando mediante una sonda ubicada en el estómago. Algunos investigadores sostienen que existe una necesidad básica de beber que no está destinada a satisfacer alteraciones de variables fisiológicas como la osmolalidad del plasma o la sequedad de la mucosa bucal, sino que tiene por propósito prevenir desviaciones de dichas variables. La extrema importancia de mantener constante la composición hidroelectrolítica del organismo justifica la existencia de otros mecanismos fisiológicos muy sensibles, destinados a detectar un déficit de agua y corregirlo. Ante un déficit de agua se ponen en marcha mecanismos que reducen su pérdida a nivel renal. En una persona sana normalmente hidratada, la osmolalidad del plasma es de 287 mOsm/kg H_2O y la concentración de hormona antidiurética en plasma, de 2 a 2,5 pg/ml; en estas circunstancias, la concentración de la orina es de 600 mOsm/kg H_2O. Recuérdese que la hormona antidiurética representa el principal mecanismo de regulación de la concentración de la orina (véase cap. 38). Su acción a nivel renal reduce la diuresis y aumenta la concentración urinaria. Una reducción del agua corporal de sólo un 2% lleva la osmolalidad del plasma a 294 mOsm/kg H_2O y se asocia a niveles máximos de concentración urinaria (1.200 mOsm/kg H_2O), con un nivel plasmático de hormona antidiurética de 5 pg/ml. Sin embargo, debemos excretar diariamente una cantidad mínima de solutos en la orina, que requieren no menos de 500-600 ml de agua (pérdida obligatoria renal), y las pérdidas inevitables fecal, respiratoria y cutánea pueden sumar un litro diario más. Es comprensible que entonces aparezca la sed, y que a medida que la deshidratación progresa, ésta se haga cada vez más urgente, hasta dominar absolutamente el comportamiento. La *ingesta de agua* y la *concentración de la orina* son las dos variables fisiológicas de mayor importancia en la regulación del agua corporal, y ambas están gobernadas por el hipotálamo. Cuando a la pérdida de agua se agrega la depleción de sodio del líquido extracelular, el *apetito específico por el sodio* puede desempeñar también un papel importante en la homeostasis.

Las células de los núcleos supraóptico y paraventricular como modelo para el estudio de los mecanismos de secreción neuroendocrina. La hormona antidiurética y la oxitocina son secretadas hacia la circulación sistémica desde la neurohipófisis por neuronas cuyos somas se encuentran en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Estas células poseen características especiales que las diferencian claramente tanto de las células endocrinas como de las neuronas típicas (fig. 75-8, *A*). Por un lado, poseen dendritas sobre las que terminan axones aferentes que forman sinapsis típicas. Las aferencias neurales constituyen un importante mecanismo de control de su funcionamiento, hecho que las diferencia de las restantes células endocrinas del organismo, que responden principalmente a mecanismos de control humoral. Por otro lado, su axón no termina formando una sinapsis química sobre otra neurona, célula muscular o sensorial. Ante la llegada de un potencial de acción, el contenido de las vesículas del terminal es liberado sobre la pared de un capilar, desde donde pasa a la circulación general.

Desde el punto de vista bioquímico, las neuronas magnocelulares neurohipofisarias son semejantes al resto de las neuronas secretoras de péptidos presentes en el sistema nervioso. En el cuerpo neuronal se sintetiza un propéptido de gran tamaño (peso molecular aproximado de 80 kDa), que es transportado hasta los terminales axónicos neurohipofisarios (transporte anterógrado rápido) en vesículas. Durante el viaje el propéptido es clivado en un nonapépti-

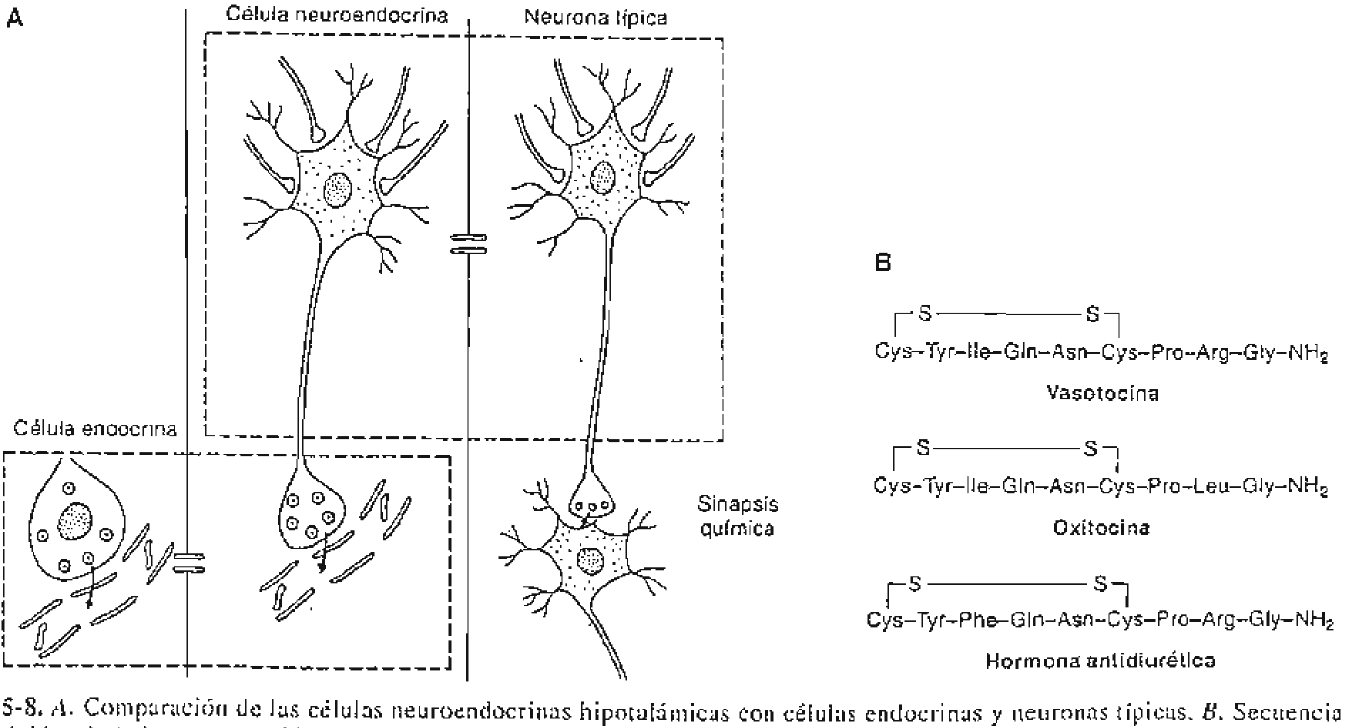


Fig. 75-8. *A*. Comparación de las células neuroendocrinas hipotalámicas con células endocrinas y neuronas típicas. *B*. Secuencias de aminoácidos de la hormona antidiurética, la oxitocina y la vasotocina. Esta última se encuentra en anfibios y peces, y parece ser un antecesor filogenético de las otras dos.

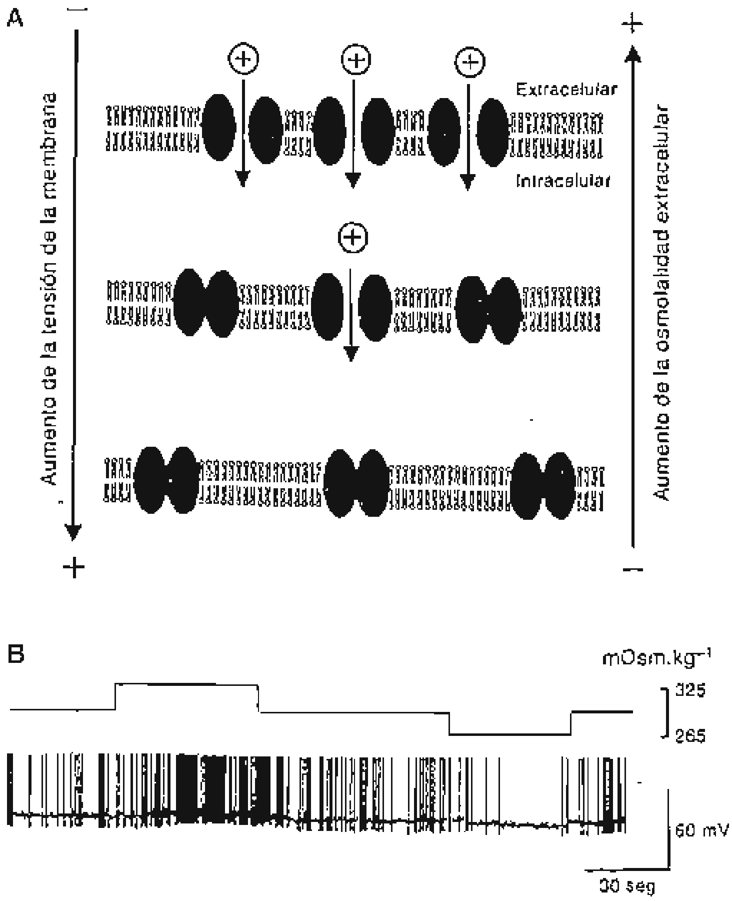

A
Extracelular
Intracelular
Aumento de la tensión de la membrana
Aumento de la osmolalidad extracelular
+
−
B
mOsm.kg⁻¹
325
265
60 mV
30 seg

Fig. 75-9. Mecanismo de transducción en las células osmorreceptoras hipotalámicas. *A*. Ante un aumento de la osmolalidad del líquido extracelular, la neurona osmorreceptora hipotalámica disminuye de volumen (por flujo osmótico de agua hacia el líquido extracelular), y la tensión que soporta la membrana se reduce. Los canales que registran la tensión que soporta la membrana se encuentran abiertos y la neurona se despolariza y descarga potenciales de acción (*B*). (Modificada de Oliet y Bourque, 1994.)

do activo (hormona antidiurética u oxitocina) más una secuencia peptídica larga (peso molecular aproximado de 10 kDa) llamada *neurofisina*. De este modo, en el terminal neurohipofisario cada hormona está coalmacenada en las vesículas secretorias con una neurofisina diferente. La hormona y su neurofisina respectiva se liberan juntas. Este proceso es muy similar al que sufre la proinsulina en las células B del páncreas, que da origen a la hormona insulina y al péptido C (véase cap. 46).

La hormona antidiurética y la oxitocina, así como sus respectivas neurofisinas, poseen secuencias de aminoácidos muy semejantes, aunque no idénticas. Este hecho hizo pensar que han evolucionado a partir de un gen ancestral común. De hecho, en los anfibios y peces se encuentra el nonapéptido vasotocina, que parece estrechamente relacionado tanto con la hormona antidiurética como con la oxitocina (fig. 75-8, *B*).

La deshidratación celular en la regulación de la ingesta de agua y la secreción de hormona antidiurética. Ya mencionamos que la ingesta de agua y la concentración de la orina son las dos variables fisiológicas de mayor importancia en la regulación del agua corporal. Cambios en distintas variables fisiológicas regulan la sed y la secreción de hormona antidiurética, los dos principales mecanismos de control del agua corporal. La pérdida de agua libre de solutos lleva a una elevación de la osmolalidad del plasma. Un incremento de esta última de sólo 1 a 2% produce sed y un importante aumento de la secreción de hormona antidiurética. El incremento de la osmolalidad del plasma, cuando se debe a la presencia de solutos que no atraviesan la membrana plasmática, produce pérdida de agua celular (*deshidratación celular*), fenómeno que afecta a todas las células del organismo, incluidas las neuronas osmorreceptoras localizadas en el hipotálamo. La reducción de tamaño de estas neuronas determina la apertura de canales mecanosensibles presentes en la membrana y un aumento inespecífico de la conductancia a cationes, lo que produce su despolarización y la descarga de potenciales de acción (fig. 75-9). La presencia de canales mecanosensibles en la membrana no es la única característica de las neuronas osmorreceptoras que explica su capacidad de sensar la osmolalidad del plasma. Todas las células del organismo son capaces de corregir rápidamente los cambios de volumen debidos a la pérdida de agua (mediante la síntesis de moléculas osmóticamente activas llamadas *osmolitos*). La falta de estos mecanismos en las neuronas osmorreceptoras determina la ausencia de una adaptación rápida a los cambios de osmolalidad plasmática. Las neuronas osmorreceptoras se localizan en el OVLT, el OSF, la región preóptica medial y lateral, el hipotálamo lateral y los núcleos supraóptico y paraventricular (estos últimos incluyen a las células secretoras de oxitocina y vasopresina). La activación de los osmorreceptores determina la secreción de hormona antidiurética y la aparición de sed. La disminución de la diuresis acompañada del aumento de la ingesta de agua llevan la osmolalidad plasmática a los valores normales, de modo que cesa el estímulo de los osmorreceptores. Así, la secreción de hormona antidiurética y la ingesta de agua son controladas por un mecanismo de retroalimentación negativa (fig. 75-10).

La secreción de oxitocina, al igual que la de vasopresina, aumenta y disminuye cuando la osmolalidad del plasma sube y baja, respectivamente. La oxitocina, además de su conocido rol en la eyección de leche por la mama y la contracción uterina, posee una acción natriurética de importancia fisiológica. Ante un déficit de agua, la acción natriurética de la oxitocina es otro factor que contribuye a reducir la osmolalidad del plasma.

La hipovolemia estimula la sed y la secreción de hormona antidiurética, y aumenta nuestro deseo de ingerir sal. En ciertas circunstancias (hemorragia, diarrea intensa, deficiencia severa de sodio) puede producirse una pérdida importante de agua y solutos sin cambios de la osmolalidad plasmática. En estas condiciones los osmorreceptores no responden, ya que no se produce deshidratación celular. Sin embargo, la marcada reducción del volumen extracelular induce la secreción de hormona antidiurética y sed, sumada a un apetito específico por el sodio (el apetito específico por el sodio debe entenderse de la siguiente manera: en condiciones de déficit del ion un individuo elegirá, entre las que estén disponibles, la comida o bebida que contenga mayor concentración de sodio).

En las venas, las arterias y el corazón existen mecanorreceptores de estiramiento capaces de responder a cambios del volumen de las cavidades en cuya pared se encuentran (barorreceptores auriculares, presorreceptores aórticos y carotídeos). Estos receptores cardiovasculares de estiramiento son los que sensan el volumen del líquido extracelular y desencadenan las respuestas fisiológicas adaptativas mencionadas arriba. En la hipovolemia se produce una reducción del volumen de las grandes venas y de la aurícula derecha y un descenso de la presión arterial, que se refleja en una disminución de la descarga de potenciales de acción en las fibras aferentes sensoriales provenientes de sus receptores de estiramiento. Esto determina la liberación de las estructuras hipotalámicas responsables de generar la secreción de hormona antidiurética y la ingesta de agua. Se supone que los mismos receptores cardiovasculares son responsables de desencadenar el apetito específico por el sodio, pero también se ha postulado la existencia de receptores hipotalámicos específicos que sensarían la concentración de sodio en el líquido cefalorraquídeo. Los mecanismos de control de la sed y la secreción de hormona antidiurética en caso de hipovolemia se resumen en la figura 75-11.

Sistema renina-angiotensina (SRA) y regulación del balance hidroelectrolítico. La administración de renina o angiotensina II por vía intracarotídea o intracerebral produce sed, liberación de hormona antidiurética y apetito específico por el sodio. La renina es una enzima secretada por el riñón ante la caída de la presión de perfusión y de la carga filtrada de sodio, como sucedería en caso de hipovolemia. Actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, y genera un péptido llamado angiotensina I, que luego es clivado por la enzima convertidora localizada en los capilares pulmonares, para dar como producto activo la angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor merced a su acción directa a nivel vascular, pero además es capaz de producir aumento de la presión arterial, sed y secreción de hormona antidiurética al ser administrada directamente en el hipotálamo. Hay neuronas hipotalámicas que poseen receptores para angiotensina en el OVLT y el OSF, dos zonas carentes de barrera hematoencefálica. Ade-

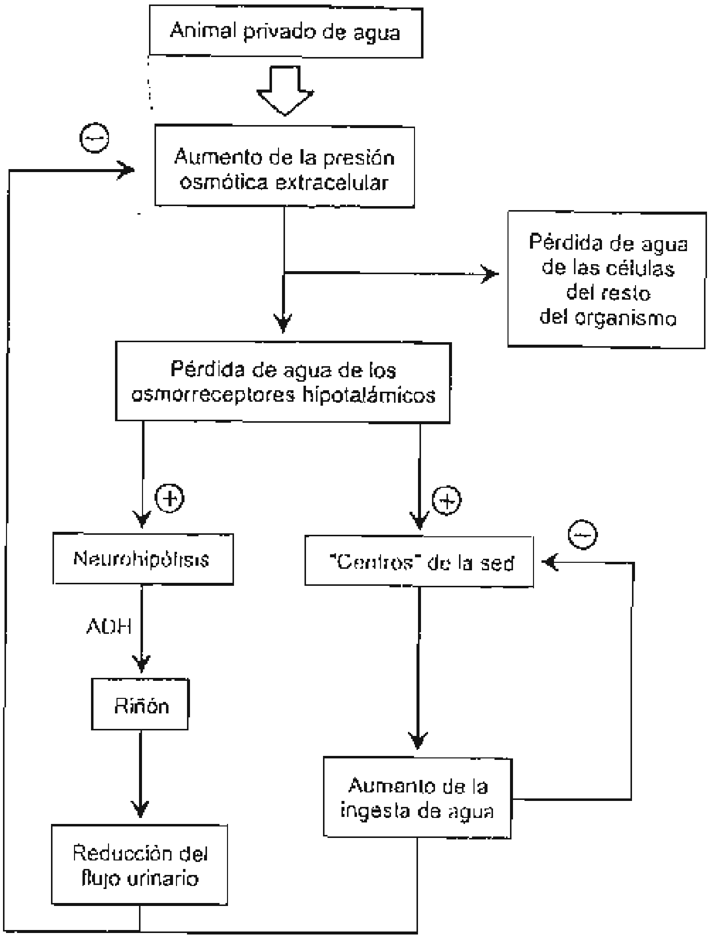

Animal privado de agua
⊖
Aumento de la presión osmótica extracelular
Pérdida de agua de las células del resto del organismo
Pérdida de agua de los osmorreceptores hipotalámicos
⊕
⊕
⊖
Neurohipófisis
"Centros" de la sed
ADH
Riñón
Aumento de la ingesta de agua
Reducción del flujo urinario

Fig. 75-10. Principales mecanismos de retroalimentación negativa involucrados en el control de la osmolalidad plasmática. (Modificada de Fitzsimons, 1992.)

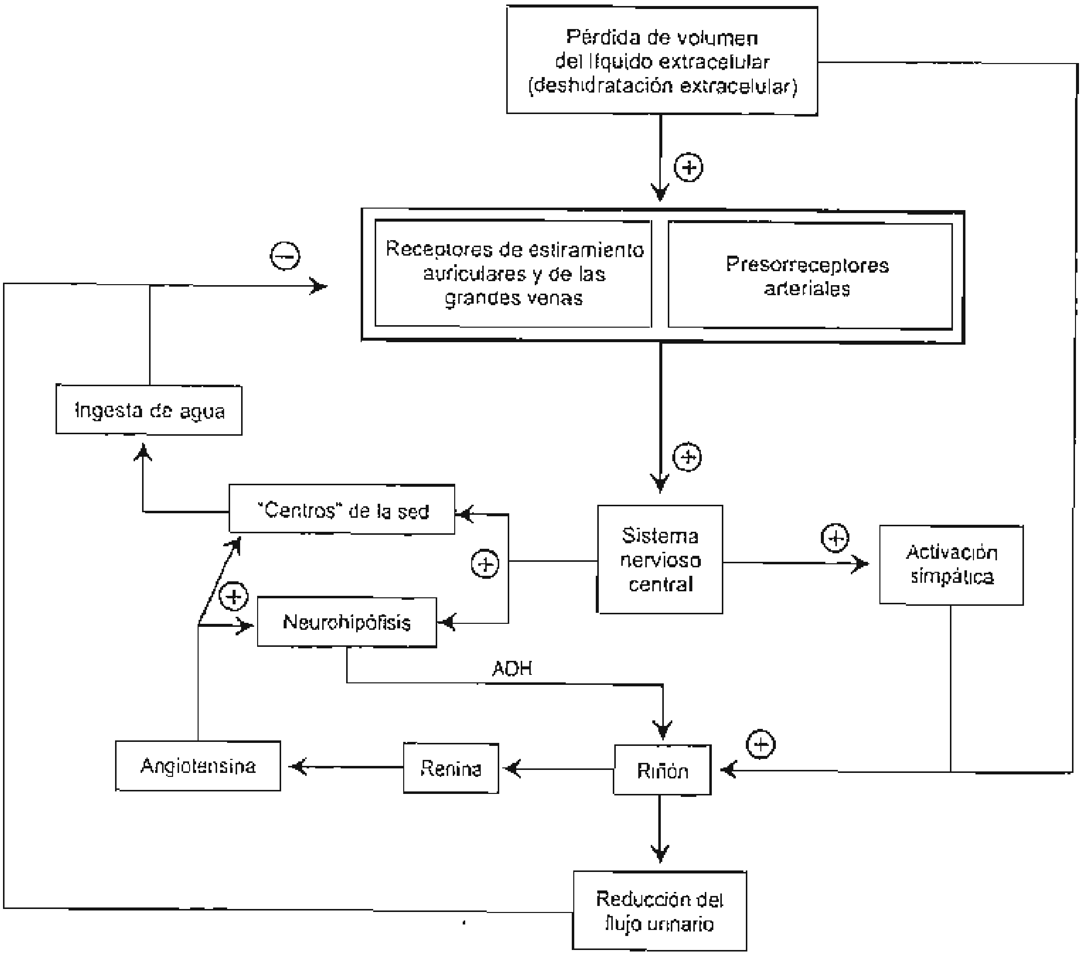

Pérdida de volumen del líquido extracelular (deshidratación extracelular)
⊕
⊖
Receptores de estiramiento auriculares y de las grandes venas
Presorreceptores arteriales
Ingesta de agua
⊕
"Centros" de la sed
⊕
Sistema nervioso central
⊕
Activación simpática
⊕
Neurohipófisis
ADH
Angiotensina
Renina
Riñón
⊕
Reducción del flujo urinario

Fig. 75-11. Principales mecanismos hipotalámicos de control del volumen del líquido extracelular. (Modificada de Fitzsimons, 1992.)

más, hay neuronas hipotalámicas con receptores para angiotensina que están separadas de la circulación sanguínea por la barrera hematoencefálica, por ejemplo, en el núcleo paraventricular. De hecho, se ha comprobado la existencia de todos los componentes del SRA en diversas regiones del sistema nervioso; constituyen el sistema renina-angiotensina cerebral (SRAC). Los componentes del SRAC, especialmente el núcleo paraventricular, están relacionados con los mecanismos de regulación de la secreción de hormona antidiurética, la sed, el apetito específico por el sodio y la presión arterial. El aumento de la presión arterial inducido por la administración de angiotensina en el núcleo paraventricular y los órganos circunventriculares se debe a la liberación de hormona antidiurética (que posee acción vasoconstrictora además de su efecto antidiurético) y a la activación del sistema simpático. Recuérdese que el núcleo paraventricular posee conexiones directas con las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal.

El corazón es también un órgano endocrino. La pared auricular secreta a la corriente sanguínea péptidos natriuréticos (véase cap. 22). La distensión auricular produce la liberación de los péptidos natriuréticos, que actúan a nivel renal aumentando la pérdida de sodio y agua, inhibiendo la secreción de renina y aldosterona y produciendo venodilatación, efectos que tienen por finalidad reducir la tensión en las aurículas. En años recientes se han localizado receptores para péptidos natriuréticos y neuronas que utilizarían a éstos como neurotransmisores en distintas regiones del hipotálamo. La estimulación de receptores para péptidos natriuréticos en el hipotálamo reduce la secreción de hormona antidiurética y la ingestión de sodio y aumenta la frecuencia cardíaca, todas acciones coherentes con sus efectos periféricos tendentes a reducir la presión auricular.

Otras estructuras extrahipotalámicas relacionadas con el control del balance hidroelectrolítico. La ingesta de agua, como la de alimentos, también es modulada por aferencias sensoriales gustativas y olfatorias y por receptores específicos periféricos, en particular, mecanismos osmorreceptores localizados en la vena porta hepática. Las catecolaminas endógenas tienen también un rol importante. La destrucción de las neuronas noradrenérgicas que inervan el hipotálamo reduce la respuesta conductal y la secreción de hormona antidiurética inducidas por la hiperosmolalidad del plasma o por la administración de angiotensina II.

Consideraciones fisiopatológicas. La *polidipsia* es comúnmente consecuencia de una pérdida excesiva de agua, y en este caso es sólo un síntoma que representa la puesta en marcha de mecanismos fisiológicos de compensación. En raras ocasiones puede observarse polidipsia como alteración primaria debida a la lesión del hipotálamo por tumores o traumatismos de cráneo. La *polidipsia neurogénica primaria* se acompaña de una sed irresistible, que parece ser cualitativamente diferente de la sed que aparece como síntoma de deshidratación. También se ha descrito la *hipodipsia* por lesión hipotalámica.

Algunas alteraciones del sistema nervioso central pueden causar el *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética*, que se caracteriza por una osmolalidad plasmática baja con hiponatremia, asociada a niveles elevados de hormona antidiurética, orina concentrada y aumento de la ingesta de agua a pesar de la hipoosmolalidad del plasma. En estos casos se supone que el punto de ajuste hipotalámico para el control de la osmolalidad plasmática está alterado y toma un valor inferior al normal. Entonces, se secreta una cantidad excesiva de hormona antidiurética y aparece la sed, lo que lleva a una reducción estable de la osmolalidad del plasma. En otras ocasiones, el mismo cuadro se observa cuando existe una fuente extraña que secreta hormona antidiurética, como puede serlo un tumor funcional, muchas veces localizado en tejidos alejados (pulmón, por ejemplo). Para explicar por qué la ingesta de agua se mantiene elevada a pesar de la hipoosmolalidad del plasma se ha sugerido que la hormona antidiurética misma podría tener un efecto dipsogénico (generador de sed) a nivel hipotalámico.

La *diabetes insípida* se presenta clínicamente con excreción excesiva de orina hipotónica (*poliuria hipotónica*) acompañada de una necesidad exagerada de beber, y puede deberse a una falla de la secreción de hormona antidiurética. La secreción de hormona antidiurética puede evaluarse midiendo la osmolalidad urinaria y los niveles plasmáticos de hormona en respuesta a la deshidratación o a la administración intravenosa de soluciones hipertónicas. En algunos pacientes se observa una respuesta secretoria de hormona reducida o nula ante cualquier estímulo, debido a la destrucción de la neurohipófisis por un proceso tumoral, por ejemplo. Además, la neurohipófisis puede ser dañada durante una cirugía hipofisaria; sin embargo, la función suele recuperarse pocos días después del procedimiento, siempre y cuando la lesión no haya afectado la porción más proximal del tallo hipofisario, lo que permite la regeneración de los axones de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular. También puede existir un déficit genético que afecta la síntesis de hormona antidiurética, como ocurre en una cepa de ratas (*Brattleboro*). En otros pacientes con diabetes insípida no hay respuesta hormonal ante la administración de soluciones hipertónicas, pero sí ante la hipovolemia. En estos casos se supone que existe una alteración en el mecanismo osmorreceptor hipotalámico. Finalmente, existe un grupo de pacientes que muestran respuesta hormonal sólo ante cambios exagerados de la osmolalidad plasmática; en ellos se sospecha una alteración del punto de ajuste hipotalámico o una disminución de la sensibilidad de los osmorreceptores. La diabetes insípida también puede deberse a una reducción de la sensibilidad renal a la hormona antidiurética. Los pacientes con esta última alteración no presentan alteraciones hipotalámicas.

COMPORTAMIENTO AGRESIVO, DE DEFENSA Y REPRODUCTIVO

Ya a fines del siglo XIX se observó que los animales decorticados respondían a estímulos ambientales insignificantes con una reacción agresiva desmedida. Con posterioridad se determinó que esta reacción conductal, conocida como *furia fingida*, estaba presente siempre que el hipotálamo y las estructuras del tronco encefálico permanecieran intactas y desconectadas de otras estructuras diencefálicas y telencefálicas. Estos resultados llevaron a pensar que el hipotálamo sería un centro integrador fundamental de la actividad emocional, y que se encuentra normalmente subordinado a una influencia inhibidora proveniente de "centros superiores".

Durante la primera mitad del siglo XX se desarrolló una técnica que permite la estimulación eléctrica de regiones circunscritas del sistema nervioso central en animales conscientes. La aplicación sistemática de este método posibilitó evocar respuestas conductales diversas (lucha, huida, actividad alimentaria o sexual) a partir de distintas zonas del sistema nervioso central.

La estimulación eléctrica o química del hipotálamo y otras regiones del SNC produce patrones de comportamiento complejos. La capacidad de localizar anatómicamente el sitio a partir del cual se obtiene una respuesta conductal al estimular eléctricamente el sistema nervioso central es limitada, ya que el estímulo eléctrico no sólo activa los cuerpos de las neuronas que están cerca del electrodo sino también los axones que pasan por esa región, que pueden provenir de sitios muy distantes. En la actualidad, para reducir este problema, se recurre a la estimulación química del sistema nervioso: las drogas sólo actúan sobre los receptores específicos que se encuentran en los cuerpos neuronales o en los terminales presinápticos. La estimulación química o eléctrica del hipotálamo ha permitido observar patrones conductales típicos de agresividad, defensa y actividad reproductiva en diversas especies, muy semejantes a los que se presentan en condiciones naturales.

Tomemos como ejemplo la agresividad predatoria en el gato. Ante la estimulación de las zonas lateral o perifornical del hipotálamo, el gato se acerca agazapado a la presa (que puede ser una rata anestesiada), luego la inmoviliza apoyando una pata sobre su lomo y finalmente la muerde en la nuca. Si hay otros objetos disponibles para ser atacados, el gato elegirá de todos modos a la rata. Esta respuesta también puede ser obtenida estimulando la región ventral de la SGPA, que recibe aferencias directas del hipotálamo lateral y perifornical.

Existe cierta especificidad anatómica respecto de los sectores hipotalámicos implicados en distintas respuestas conductales. Las respuestas de tipo defensivo obtenidas por estimulación hipotalámica en gatos son de tres tipos: ataques defensivos (similares a la *furia fingida*), inmovilidad (o quiescencia) y huida. Los ataques defensivos (como los que se producen cuando un animal debe defenderse de un ataque en condiciones naturales) se obtienen por estimulación de la región preóptica medial, del hipotálamo medial y de la región dorsolateral de la SGPA. Las respuestas de inmovilidad y huida, por otro lado, se evocan principalmente desde la región preóptica medial, el hipotálamo dorsomedial y la zona ventrolateral de la SGPA.

Los fenómenos conductales inducidos por estimulación hipotalámica se acompañan de los componentes somáticos, autonómicos y endocrinos específicos que ocurren en circunstancias naturales. Las respuestas defensivas constituyen un claro ejemplo. Durante los ataques defensivos hipotalámicos los gatos muestran analgesia, midriasis, piloerección, taquicardia, ascenso de la presión arterial, aumento del flujo sanguíneo facial, reducción del flujo visceral, secreción adrenal de catecolaminas, retracción de las orejas, siseo y gruñidos, y el animal generalmente ataca con sus miembros, con las uñas expuestas. En las respuestas de huida los cambios son similares, con ciertas excepciones. Así, la redistribución del flujo sanguíneo es diferente, ya que no aumenta en la región facial sino en los músculos de los miembros. Esto se explica porque los gruñidos y el siseo son parte del patrón conductal de un ataque defensivo, pero no de una respuesta de huida. En las respuestas defensivas de inmovilidad o quiescencia (como las que se observan en un animal herido o que fue derrotado), hay bradicardia y descenso de la presión arterial.

A diferencia de las respuestas de agresión y de defensa, la conducta sexual ha sido mejor estudiada en las ratas. Las regiones más sensibles para producir un comportamiento típico de receptividad en la hembra, llamado *lordosis* (elevación de la cadera y extensión de las patas traseras para exponer su región genital), son el área preóptica medial del hipotálamo y la región dorsomedial de la SGPA, que recibe fibras directamente de la anterior. Mediante el uso de anticuerpos específicos se han detectado neuronas que expresan receptores para estrógenos en ambas zonas. La lordosis, en condiciones naturales, es inducida en forma refleja por el macho cuando toma a la hembra desde atrás, y sólo se presenta cuando la hembra está en el momento adecuado de su ciclo hormonal. La aplicación de sustancias que actúan sobre receptores para el GABA en la región preóptica medial del hipotálamo o en la SGPA induce lordosis en las ratas hembras, con una efectividad que es modulada por los estrógenos. La aplicación de GnRH en las mismas zonas también produce lordosis, sólo en la hembra. De este modo, las neuronas involucradas en la génesis de la respuesta de receptividad en la rata hembra parecen estar bajo el control de los mismos mecanismos hormonales que actúan a nivel hipofisario y gonadal. Vale la pena recordar que la región preóptica medial posee además la mayor parte de los somas de las neuronas que liberan GnRH en la eminencia media, es decir, domina la regulación de la secreción adenohipofisaria de gonadotrofinas (véase cap. 53). La región preóptica medial también estaría involucrada en el control del comportamiento sexual masculino.

El hipotálamo es capaz de modular la actividad refleja somática y visceral. Una característica interesante de las respuestas inducidas por estimulación hipotalámica es su adecuación a las circunstancias ambientales. Tomemos nuevamente el ejemplo del ataque predatorio del gato. La flexibilidad de la respuesta obtenida, que se manifiesta en la selección adecuada de la presa y la efectividad de los movimientos dirigidos a ella, indica que el hipotálamo ajusta el funcionamiento de algunos procesos de integración sensoriomotora de modo tal que ante el estímulo ambiental adecuado se desencadene una respuesta motora efectiva. Así, en un gato doméstico es difícil obtener un ataque si estimulamos suavemente la comisura labial con un cepillo; el animal no intentará morderlo. Si pasamos el cepillo por el dorso de su pata anterior, sólo ocasionalmente tratará de aplastarlo. Pero el mismo animal, durante la estimulación de algunas zonas críticas del hipotálamo, atacará vigorosamente el cepillo que toca la comisura labial (y no cualquier otro objeto cercano). De hecho, se observa que el tamaño de la zona receptiva cutánea que induce estas respuestas motoras reflejas aumenta durante la estimulación eléctrica del hipotálamo (fig. 75-12). Aparentemente, el hipotálamo es capaz de sensibilizar algunos mecanismos sensoriales de modo que los estímulos ambientales adecuados desencadenen una cascada de respuestas motoras apropiadas que permitan culminar la acción conductal exitosamente. La dependencia de los estímulos sensoriales queda claramente demostrada en experimentos realizados en animales privados de su inervación trigeminal facial. En ellos, un ataque predatorio inducido por estimulación hipotalámica termina cuando el animal toca con su boca la presa: ante la falta de sensibilidad táctil, el gato frota enérgicamente la boca y la nariz contra la presa, pero finalmente no la muerde.

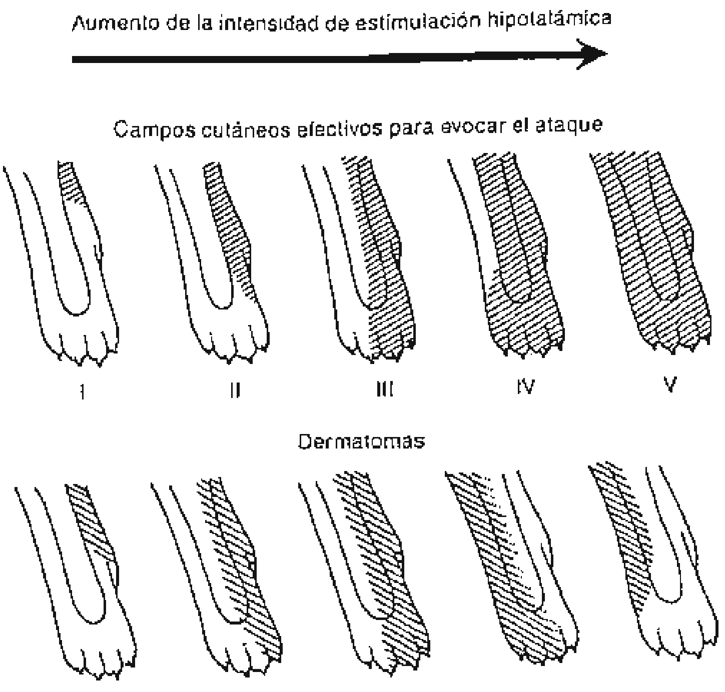

Aumento de la intensidad de estimulación hipotalámica
Campos cutáneos efectivos para evocar el ataque
I
II
III
IV
V
Dermatomas
C5
C6
C7
C8
T1

Fig. 75-12. *Arriba.* La zona receptiva cutánea del miembro anterior capaz de evocar un ataque (*zona rayada*) en el gato aumenta de tamaño a medida que aumenta la intensidad de estimulación eléctrica del hipotálamo. *Abajo.* Como puede observarse, el aumento de la zona receptiva cutánea que induce la respuesta de ataque puede involucrar a distintos dermatomas. (Modificada de Bandler, 1982.)

La lordosis desencadenada en la rata hembra por la manipulación del macho es otro ejemplo de adaptación conductal a estímulos sensoriales en que los factores hormonales cumplen un rol fundamental. La estimulación de la hembra sólo produce lordosis si los niveles de estrógenos en sangre son suficientemente elevados. Los niveles elevados de estrógenos en sangre determinan cambios en las neuronas de la región preóptica medial y la SGPA, que las hacen más sensibles a los neurotransmisores que desencadenan la lordosis (como la GnRH).

Durante la estimulación hipotalámica, la actividad de diversos reflejos viscerales también se modifica. Como dijimos antes, los ataques defensivos y las respuestas de huida se acompañan de manifestaciones autonómicas típicas, notablemente un aumento de la presión arterial asociado a taquicardia (fig. 75-13). Estos cambios autonómicos pueden resultar difíciles de comprender desde el punto de vista de la fisiología cardiovascular: el reflejo de los presorreceptores arteriales debería oponerse a semejante variación. En efecto, ante un aumento de la presión arterial el reflejo presorreceptor debería producir una reducción compensadora de la frecuencia cardíaca. Se ha demostrado que la estimulación de las regiones hipotalámicas que inducen respuestas defensivas inhibe el reflejo presorreceptor. Este fenómeno es mediado por una vía descendente que actúa a nivel del núcleo del tracto solitario, sitio donde terminan los aferentes provenientes de los presorreceptores. Las neuronas del núcleo del tracto solitario son inhibidas durante la estimulación hipotalámica y dejan de responder a las aferencias excitatorias de los presorreceptores.

La sustancia gris periacueductal (SGPA) como centro coordinador de la ejecución de respuestas conductales instintivas. Los estudios de estimulación de la SGPA han mostrado que esta estructura se relaciona con: 1) el sistema endógeno de analgesia; 2) la regulación de la función cardiovascular; 3) la ejecución de patrones motores de comportamiento defensivo, sexual y agresivo. Si bien estas acciones pueden obtenerse individualmente al estimular la SGPA, cabe suponer que están íntimamente relacionadas, dado que los cambios cardiovasculares y la analgesia acompañan las conductas naturales de defensa, agresión y reproducción.

La aplicación de pequeñas cantidades de neurotransmisores directamente en la SGPA ha permitido definir una organización columnar. Cada columna de neuronas se orienta paralelamente al acueducto de Silvio, y constituiría un módulo funcional que al ser activado genera un patrón conductal específico, acompañado de sus cambios cardiovasculares y de algún tipo de analgesia (fig. 75-14). Las diversas columnas parecen estar relacionadas anatómicamente con las áreas hipotalámicas que les corresponden funcionalmente. Así, los sitios hipotalámicos que generan respuestas defensivas se proyectan sobre las regiones de la SGPA que participan en el mismo tipo de respuesta. Además, la SGPA recibe aferencias de otras regiones del sistema nervioso central que tienen que ver con los patrones de comportamiento instintivos, como el núcleo central de la amígdala y el área septal, y también recibe aferencias de las vías ascendentes que conducen información nocicepti-

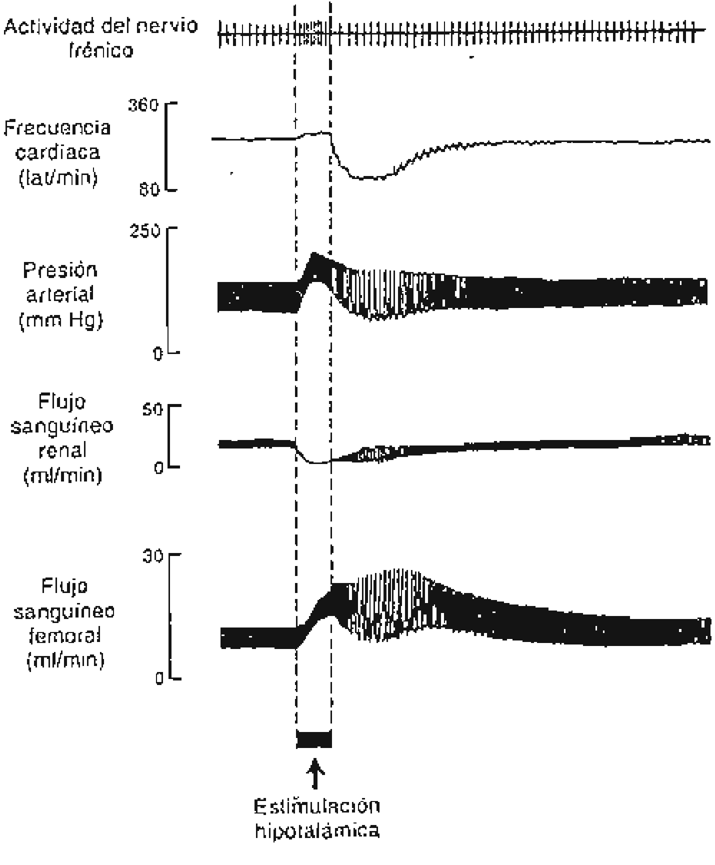


Fig. 75-13. Cambios cardiovasculares y respiratorios durante un ataque defensivo en el gato. Puede observarse cómo, durante la estimulación hipotalámica capaz de inducir un ataque defensivo, aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El aumento de la presión arterial se debe fundamentalmente a la vasoconstricción esplácnica (ejemplificada en la figura por la reducción del flujo sanguíneo renal). Existe además una redistribución del flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético (aumento del flujo en la arteria femoral) y un incremento de la ventilación (actividad del nervio frénico). Estos cambios son similares a los que se observan durante los ataques defensivos que ocurren naturalmente. (Modificada de Spyer, 1994.)

va. Por otro lado, posee conexiones descendentes con las zonas de origen de los sistemas reticuloespinales y con otras regiones de la formación reticular involucradas en el control cardiovascular. La SGPA parece constituir el más bajo de los escalones jerárquicos en la expresión de los comportamientos de defensa, agresión y reproducción.

Las respuestas conductales inducidas por estimulación hipotalámica o de la SGPA son moduladas por diversas estructuras centrales. La influencia del hipotálamo y de la SGPA sobre el comportamiento agresivo, defensivo y reproductivo se encuentra, obviamente, sujeta a la modulación de diversas aferencias extrahipotalámicas, en particular las fibras catecolaminérgicas y serotoninérgicas provenientes del tronco encefálico y las conexiones aferentes de la región amigdalina, el área septal, el estriado ventral y algunas zonas corticales (ínsula, corteza orbitofrontal, prefrontal y del cíngulo, corteza perirrinal).

Los efectos moduladores de las vías ascendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas son sumamente complejos y no están muy bien estudiados aún. Resulta de interés la acción moduladora de la serotonina sobre las conductas de agresión y defensa. Las vías serotoninérgicas ascendentes poseen un efecto inhibitorio sobre ambas. Los animales en los que se han destruido los núcleos del rafe presentan una agresividad muy elevada, tanto en su comportamiento predatorio como en las respuestas de ataque defensivo. Por otro lado, algunos fármacos que inhiben la recaptación de serotonina (como el antidepresivo imipramina) y aumentan su concentración en el espacio sináptico poseen un efecto inhibitorio sobre las respuestas predatorias y defensivas.

EL HIPOTALAMO Y LA COMUNICACION ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO E INMUNE

En años recientes, la vieja creencia que sostenía que el sistema inmune posee una actividad y regulación completamente independientes de los sistemas nervioso y endocrino ha cambiado. Las pruebas que indican la existencia de mecanismos recíprocos de comunicación y regulación entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso provienen de los campos de la psiquiatría experimental, la neurofisiología, la endocrinología y la inmunología.

Los fenómenos de interacción entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune han recibido mucha atención en los últimos años debido a su rol en una serie de fenómenos patológicos. Existe interés por comprender: a) cómo se producen la adaptación conductual y los cambios fisiopatológicos asociados a un proceso infeccioso generalizado (por ejemplo, fiebre, hipoactividad, anorexia): cabría esperar que una serie de mediadores químicos periféricos relacionados con los procesos inflamatorios e inmunológicos modifiquen la función del sistema nervioso, quizá como parte de una respuesta adaptativa que involucra a todo el organismo; b) qué relación existe entre determinadas afecciones psiquiátricas y algunas alteraciones somáticas (susceptibilidad a infecciones o tumores) que señalan una influencia importante del sistema nervioso sobre el funcionamiento inmunológico: existen numerosos estudios epidemiológicos que demuestran una mayor incidencia y mortalidad por enfermedades infecciosas, autoinmunes y tumores en personas expuestas a ambientes estresantes o circunstancias psicosociales adversas.

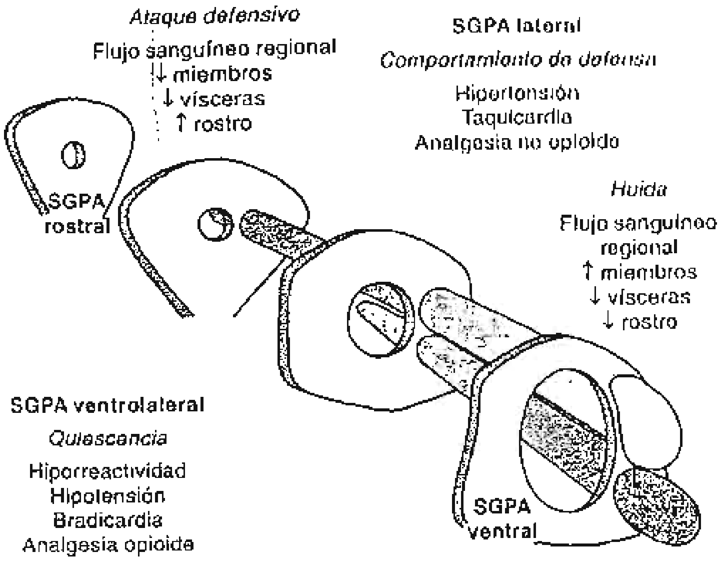


Fig. 75-14. Organización modular dentro de la sustancia gris periacueductal (véase la descripción en el texto). (Modificada de Bandler y Sibley, 1994.)

Los diversos mecanismos de interacción entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso se resumen en la figura 75-15. A continuación intentaremos resumir los conocimientos actuales en esta área.

Las lesiones del hipotálamo y otras regiones del sistema nervioso central pueden alterar la capacidad de respuesta inmunológica. Estudios realizados en animales demuestran un cambio de ciertas respuestas inmunológicas después de sufrir lesiones del sistema nervioso central. Las lesiones del hipotálamo pueden acompañarse de una reducción de la capacidad proliferativa, de la síntesis de anticuerpos y de las propiedades citotóxicas de los linfocitos ante diversos antígenos. En cambio, las lesiones de la amígdala o del hipocampo suelen acompañarse de un incremento de la actividad inmunológica. Además, la administración de sustancias antigénicas (lipopolisacáridos bacterianos), de algunas hormonas (CRF, cortisol) y de algunas citocinas (sustancias producidas por células del sistema inmune) directamente en regiones circunscritas del sistema nervioso central es capaz de producir cambios inmunológicos generalizados.

Existen dos vías de comunicación por medio de las cuales el sistema nervioso central puede influir sobre el sistema inmunitario: a) una vía neuroendocrina, a través de los ejes hipotalamohipofisoglandulares; b) mediante la inervación directa de tejidos inmunes por el sistema nervioso autónomo.

Vía neuroendocrina: distintas hormonas hipofisarias ejercen efectos tróficos sobre los órganos linfoides y modulan el funcionamiento inmunológico. La extirpación de la hipófisis produce una reducción de la capacidad de respuesta inmunológica: involución del timo, del bazo y de los ganglios linfáticos, reducción del número de linfocitos en la sangre y de la capacidad de las células inmunes de proliferar y sintetizar anticuerpos, y alteración de la respuesta de rechazo de injertos. Estas alteraciones pueden revertirse mediante un tratamiento de sustitución con diversas hormonas hipofisarias: hormona de crecimiento, prolactina, tirotrofina. Aparentemente estas hormonas son necesarias durante el desarrollo del sistema inmune y para el mantenimiento de su actividad normal en el adulto.

El eje hipotalamohipofisosuprarrenal es el candidato obvio en la mediación de los cambios inmunológicos aso-

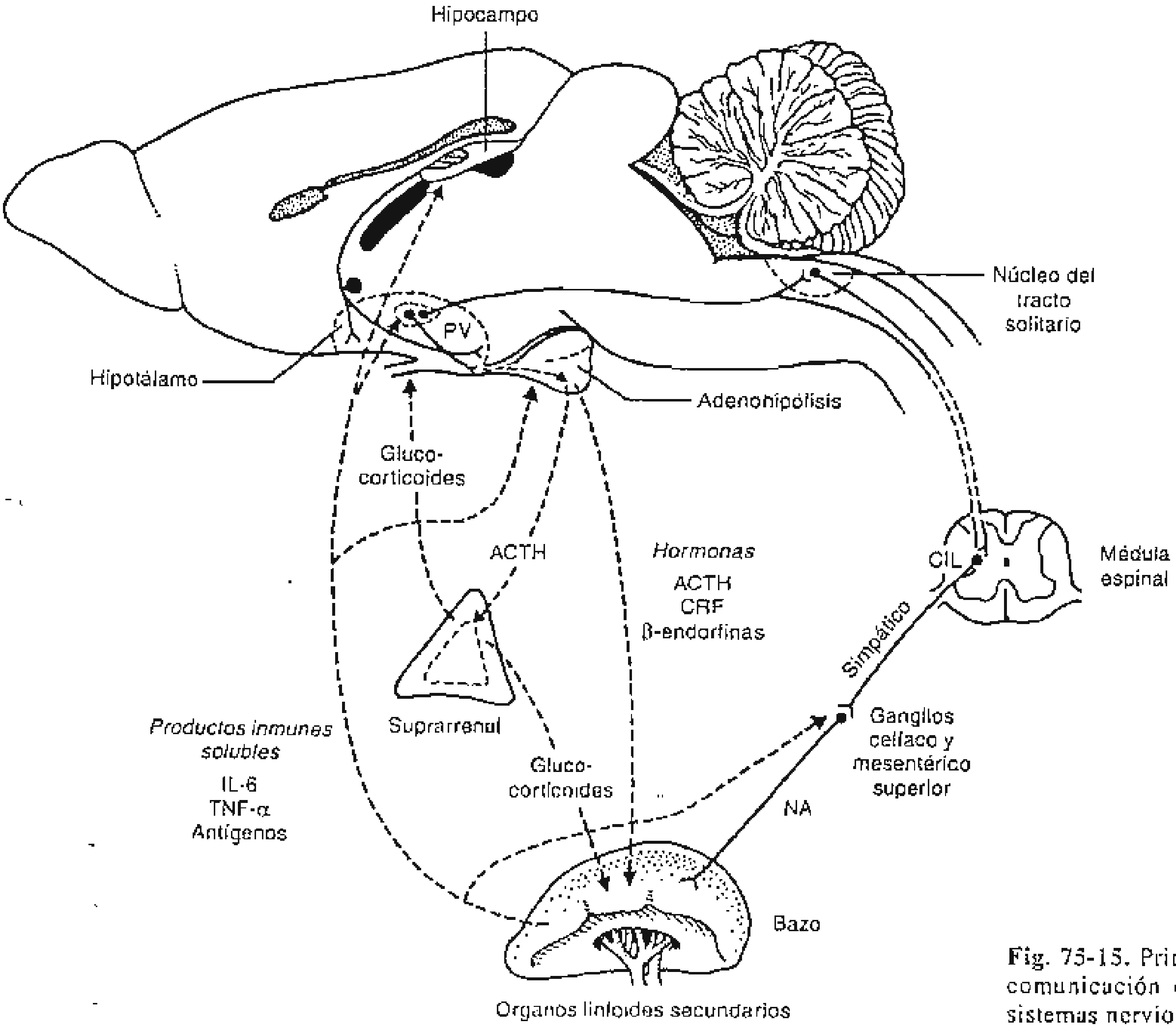


Fig. 75-15. Principales mecanismos de comunicación e interacción entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune.

ciados con el estrés. Ya sabemos que el estrés se acompaña de una elevación de los niveles plasmáticos de ACTH y glucocorticoides. Los niveles elevados de estas hormonas que se observan después de un estímulo estresante se correlacionan con el grado de inmunosupresión asociado: cuanto mayor es el nivel de cortisol, menor es la magnitud de la respuesta inmune. No todos los efectos inmunorreguladores del eje hipotalamohipofisosuprarrenal pueden atribuirse al cortisol. La ACTH y otros derivados de la propiomelanocortina hipofisaria (hormona melanocitoestimulante, β-endorfina), el CRF y otro derivado esteroide suprarrenal, la dehidroepiandrosterona, podrían tener efectos directos sobre el sistema inmune. De hecho, los linfocitos T y B poseen receptores para ACTH, péptidos opioides y CRF. Las acciones de distintas hormonas sobre la función inmunológica se resumen en la tabla 75-2.

Recientemente se observó que algunas células inmunes, en circunstancias especiales, sintetizan los derivados de la proopiomelanocortina, encefalinas y CRF. Este hallazgo sugiere que estas sustancias podrían ser liberadas durante la respuesta inmune y que actuarían a nivel local, en forma autocrina o paracrina. De este modo, las mismas hormonas podrían participar en fenómenos regulatorios que afectan al organismo en su totalidad (activación del eje hipotalamohipofisosuprarrenal) o participar en mecanismos locales, circunscritos, de modulación inmunológica.

El sistema nervioso autónomo: la inervación noradrenérgica y peptidérgica de los órganos linfoides regula el funcionamiento del sistema inmune. En el timo, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos se observan fibras nerviosas noradrenérgicas y peptidérgicas que se ramifican y muestran varicosidades sinápticas muy cerca de las células linfoides. Los somas de las neuronas que inervan los órganos linfoides se encuentran en los ganglios simpáticos laterovertebrales y preaórticos. Por otro lado, los linfocitos B y T, los macrófagos y los neutrófilos poseen en su membrana receptores β-adrenérgicos. La acción de la noradrenalina sobre los tejidos linfoides es compleja y no puede caracterizarse como inhibitoria o activadora de la respuesta inmune. Por otro lado, a los efectos de la noradrenalina sobre los tejidos linfoides hay que sumar los de diversos péptidos, como sustancia P, somatostatina, polipéptido intestinal vasoactivo, neuropéptido Y, etc., que coexisten con la noradrenalina en las fibras simpáticas o están presentes en terminaciones nerviosas sensoriales, y que ejercerían complejos efectos sobre las células inmunitarias.

Los sistemas nervioso y endocrino reciben señales que informan sobre la actividad inmunológica periférica. Un fenómeno inflamatorio o inmunológico de cierta magnitud se acompaña de cambios generalizados de variables fisiológicas así como de cambios del comportamiento. Entre ellos pueden mencionarse la fiebre, cambios de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, alteraciones del funcionamiento gastrointestinal, activación del eje hipotalamohipofisosuprarrenal, anorexia, somnolencia, analgesia, reducción de la actividad exploratoria y sexual. La comunicación desde el sistema inmune hacia los sistemas nervioso y endocrino es mediada por sustancias liberadas por las células inmunes (citocinas) y podría establecerse a tres niveles diferentes:

1) *Algunas citocinas podrían ser liberadas en la periferia y alcanzar a través de la circulación sanguínea el hipotálamo y la hipófisis.* Los principales candidatos para cumplir este rol son la interleuquina 6 (IL-6) y el factor necrosante tumoral α (TNF-α), cuya liberación por las células inmunes y su concentración en sangre se incrementan en presencia de antígenos. Podrían actuar directamente sobre los órganos circunventriculares libres de barrera hematoencefálica y sobre la hipófisis. La aplicación de interleuquinas o TNF-α en el sistema nervioso central produce activación del eje hipotalamohipofisosuprarrenal, reducción de la actividad exploratoria, anorexia, fiebre, etc., todas respuestas asociadas a procesos infecciosos severos.

2) *Algunos antígenos podrían llegar a través de la circulación sanguínea al hipotálamo.* La administración de antígenos por vía sanguínea es capaz de alterar la actividad electrofisiológica de las neuronas hipotalámicas, con aumento de la descarga de potenciales de acción en el núcleo ventromedial, en el paraventricular y en la región preóptica e hipotalámica anterior. Como existen en el hipotálamo neuronas y células gliales que sintetizan IL-1, y su liberación local aumenta por la exposición a antígenos, se ha sugerido que la IL-1 sintetizada y liberada en el hipotálamo actuaría como nexo entre las señales provenientes de la periferia y el sistema nervioso central.

3) *La producción periférica de citocinas puede modificar directamente, en el mismo sitio en que ocurre la respuesta inmune, el funcionamiento de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas y/o la expresión de receptores para catecolaminas u hormonas en las células inmunes.* Se ha observado que algunas citocinas pueden alterar la síntesis y liberación de noradrenalina y neuropéptidos por las neuronas simpáticas y sensoriales, y aumentar la expresión de receptores β-adrenérgicos en las células inmunes de modo que sean más sensibles a la noradrenalina. También se ha descrito que algunas células inmunes sintetizan los derivados de la proopiomelanocortina y otros péptidos sólo después de ser expuestas a determinadas citocinas. Todos estos mecanismos constituirían circuitos de retroalimentación cortos y ultracortos que regulan a nivel local la respuesta inmune.

EL NUCLEO SUPRAQUIASMATICO Y LOS RITMOS CIRCADIANOS

El concepto de "constancia del medio interno", formulado por Claude Bernard a mediados del siglo XIX, ha tenido una influencia importantísima en la práctica médica tal como la conocemos en la actualidad. De acuerdo con el concepto de homeostasis, nuestro organismo cuenta con una serie de mecanismos compensatorios capaces de mantener diversas variables fisiológicas dentro de rangos estrechos, compatibles con la vida. Muchas veces el diagnóstico de una enfermedad depende de la medición de esas variables a fin de constatar sus desviaciones respecto de los valores normales, cuyo rango depende de la variabilidad interindividual.

Tabla 75-2. Efectos de diversas hormonas sobre la función inflamatoria e inmunológica (modificada de Madden y Felten, 1995)

Glucocorticoides	Apoptosis de linfocitos Inhibición de la proliferación de células T Inhibición de la producción de IL-1 e IL-2 Estimulación de la producción de IL-4 (los efectos requieren la presencia de macrófagos)
ACTH	Reduce la producción de anticuerpos *in vitro* Reduce la producción de interferón γ Aumenta la actividad de células NK
Dehidroepiandrosterona	Bloquea los efectos de los glucocorticoides Restablece la actividad inmunológica en animales viejos
α-MSH	Inhibe la actividad quimiotáctica de linfocitos Previene la activación espontánea de neutrófilos Bloquea las acciones de IL-1
β-Endorfina y otros péptidos opioides	Reducen la proliferación linfocitaria inducida por la fitohemaglutinina Estimulan la actividad de los neutrófilos Reducen la producción de anticuerpos Podrían actuar como factor quimiotáctico
Esteroides gonadales (responsables de las diferencias intersexuales en la incidencia de enfermedades autoinmunes)	Estrógenos: Inducen la diferenciación extratímica de linfocitos T Aumentan la producción de autoanticuerpos Aumentan la producción de anticuerpos policlonales Aumentan la proliferación inducida por antígenos Testosterona: Inhibe la producción de anticuerpos policlonales
TRH, TSH, T_3 y T_4	TRH: induce la síntesis de TSH por los linfocitos TSH: aumenta la producción de anticuerpos La tiroidectomía reduce las respuestas linfocitarias *in vitro*; *in vivo*, reduce el peso de los órganos linfoides y la cantidad de linfocitos circulantes T_3 y T_4: restablecen los déficit
Prolactina	Restaura la reactividad inmunológica en animales hipofisectomizados Necesaria para la acción proliferativa de IL-2 Incrementa la respuesta proliferativa inducida por antígenos *in vitro*
Vasopresina y oxitocina	Inducen la producción de interferón γ Localizadas en el timo
Hormona de crecimiento	El déficit se acompaña de hipotrofia de órganos linfoides primarios y secundarios, especialmente del timo Restaura la reactividad inmunológica en animales hipofisectomizados

Para adecuar más estos conceptos a la realidad, es necesario observar la evolución de las variables fisiológicas a lo largo del tiempo. Prácticamente todas las variables fisiológicas muestran cambios cíclicos, con un período (tiempo requerido para completar un ciclo) de duración variable. Así, mientras la concentración plasmática de gonadotrofinas en la mujer responde a un ciclo de unos 28 días de duración, la temperatura corporal presenta en varones y mujeres un ciclo cada 24 horas (fig. 75-16). Los valores "normales" de las variables fisiológicas dependen entonces del momento del ciclo que elijamos para hacer la medición. Las variaciones más comunes presentan un pe-

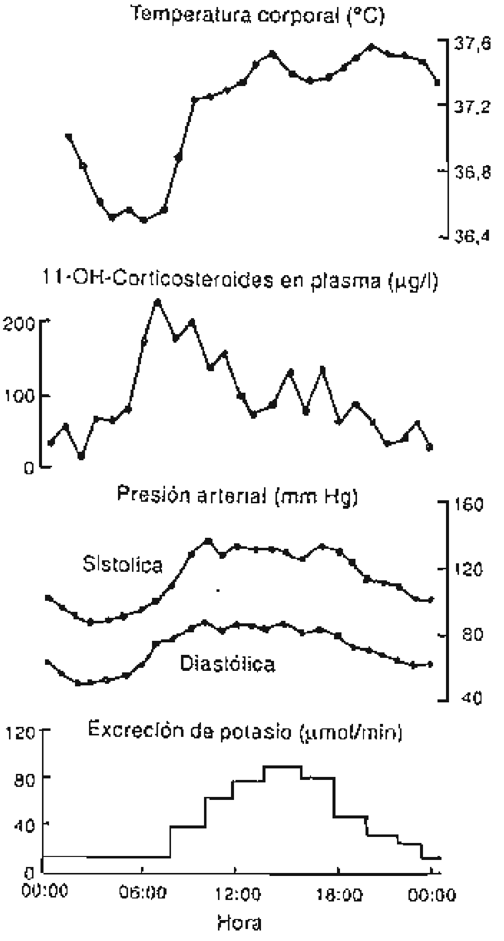


Fig. 75-16. Ritmo circadiano de diversas variables fisiológicas en seres humanos. (Modificada de Minors y Waterhouse, 1986.)

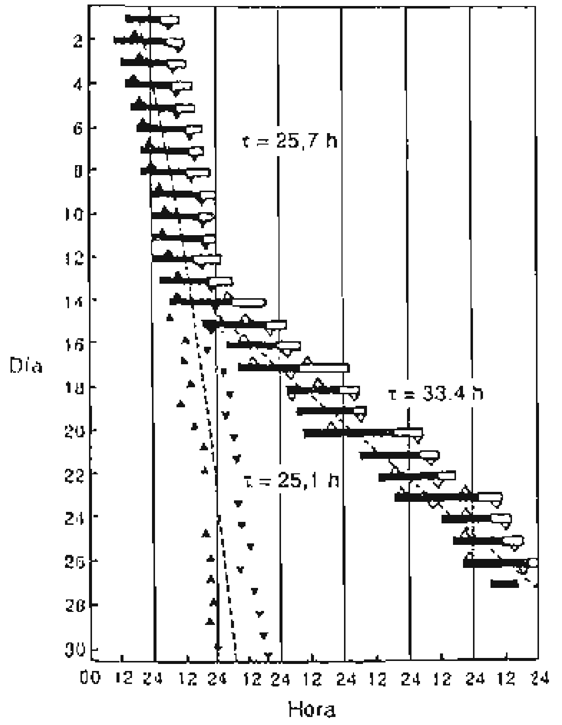


Fig. 75-17. Ritmos sueño-vigilia y de temperatura corporal de un sujeto en condición de aislamiento. La *banda negra* indica el período de actividad, la *clara* el de sueño, y las *puntas de flecha negras* los momentos de temperatura corporal máxima y mínima. Puede observarse un desfase de ambos ritmos en forma conjunta durante los primeros 14 días de aislamiento (período de 25,7 horas). A partir del día 15 cada ritmo continúa con un período diferente. Se indica la duración promedio del ciclo de cada variable en cada período de tiempo (τ). (Modificada de Minors y Waterhouse 1986.)

ríodo de 24 horas, igual a la duración del día solar, y se las conoce como *ritmos circadianos* (entre 18 y 30 horas). Existen ritmos *infradianos* (cuya duración es de más de un día), como el ciclo menstrual, y *ritmos ultradianos* (cuyo período es menor de un día), como la aparición de los episodios de sueño paradójico durante la noche.

A lo largo de este capítulo hemos visto ejemplos de variables fisiológicas que se encuentran bajo control hipotalámico a través de mecanismos de retroalimentación negativa. Si bien estos mecanismos de control suelen ser muy eficientes, muchas veces puede ser más útil *prevenir* una modificación de una variable fisiológica que esperar a que cambie para intentar compensarla. Cuando un cambio fisiológico es predecible porque está asociado a cambios rítmicos ambientales como el ciclo luz-oscuridad, el organismo puede realizar una preadaptación. Si se observa la figura 75-18, se notará que los niveles plasmáticos de corticoides, la temperatura corporal y la presión arterial comienzan a elevarse antes de despertar. ¿Representan estos cambios mecanismos preadaptativos, que nos preparan para enfrentar el día de actividad que comienza?

La ritmicidad diaria de las variables fisiológicas depende de la existencia de un oscilador (reloj) endógeno. Los cambios circadianos de una variable fisiológica bien podrían ser consecuencia de las oscilaciones ambientales diarias: la temperatura corporal sería más alta durante el día que durante la noche, porque de día estamos activos y comemos. Esta posibilidad ha sido descartada realizando experimentos en los que se pone a un individuo durante varios días en un ambiente de características constantes, sin información sobre la hora, sin saber si es de día o de noche, indicándole que duerma y coma cuando lo desee. En estas condiciones, el ritmo sueño-vigilia y otros ritmos circadianos se mantienen (fig. 75-17). Si los ritmos circadianos se mantienen en ausencia de información ambiental sobre el transcurso del tiempo, debemos admitir que existe un oscilador endógeno que la provee.

La actividad del reloj endógeno es ajustada a un ritmo de 24 horas merced a la influencia de factores ambientales. En condiciones de aislamiento, los ritmos circadianos dejan de estar en fase con el día solar (fig. 75-17). Esto se debe a que el período que marca el reloj endógeno no es exactamente de 24 horas. Aunque existen variaciones individuales importantes, cuando se deja "correr libremente" al oscilador endógeno, los ritmos circadianos muestran un período promedio de unas 25 horas. Así, un individuo que se dormía habitualmente a las 20 horas, al cabo de 12 días en condiciones de aislamiento se dormirá a las 8 horas. En un individuo particular, el período del reloj endógeno en condiciones de aislamiento es muy estable a lo largo del tiempo.

Para que los ritmos circadianos en condiciones ambientales normales tengan un período de 24 horas, el período intrínseco del reloj endógeno debe ser sincronizado con el día solar por algún factor ambiental (del mismo modo que debemos poner en hora un reloj de pulsera que atrasa). Los factores ambientales que ponen en fase al reloj endógeno se conocen como *Zeitgeberen* (del alemán *Zeit*, tiempo, y *Geber*, dador); para los mamíferos, la alternancia diaria entre luz y oscuridad parece ser el más importante.

Es difícil imaginar un *Zeitgeber* más adecuado que el patrón diario de estimulación fótica de nuestras retinas, que en definitiva depende del movimiento relativo de la tierra respecto del sol. La duración del día depende de la velocidad de rotación de la tierra, mientras que los momentos del amanecer y atardecer y la relación horas de luz/horas de oscuridad dependen además de la inclinación del eje de rotación de la tierra y de la distancia a la que nos encontramos del sol, que varía a lo largo del año. Todos estos cambios son absolutamente predecibles y ocurren muy lentamente. Otros cambios del patrón de estimulación fótica, debidos a alteraciones climáticas o factores sociales, se presentan en forma aleatoria, sin relación con los cambios impuestos por los factores geofísicos. De este modo, la porción del sistema visual dedicada a sincronizar el oscilador endógeno debe poseer características muy especiales, que la hagan poco sensible a los cambios bruscos de luminosidad ambiental y a las variaciones de gran magnitud que se presentan en un intervalo corto de tiempo.

La luz es efectiva como sincronizador del reloj sólo durante la noche. El efecto sincronizador de la luz puede ser estudiado en animales mantenidos en oscuridad constante. En estas condiciones, la aplicación de un estímulo luminoso producirá diferentes cambios en los ritmos circadianos según cuál sea el momento de aplicación del estímulo respecto del ciclo. Los estímulos aplicados durante la fase del ciclo que corresponde al "día subjetivo" no producen ningún cambio en los ritmos. Cuando la exposición a la luz tiene lugar en la parte inicial de la "noche subjetiva", se produce un atraso de fase del reloj endógeno, mientras que un estímulo aplicado en la porción final de la noche subjetiva produce un adelanto de fase (fig. 75-18).

La efectividad de los estímulos luminosos en este tipo de experimentos depende de su duración y su intensidad. Cuanto más largo y más intenso es el estímulo, mayor será el cambio de fase que produzca. Esto indica que, de algún modo, el sistema visual circadiano es capaz de integrar información fótica durante largos períodos de tiempo. El umbral de este subsistema visual es mucho mayor que el informado en los estudios de la vía visual primaria (véase cap. 66).

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo es el principal oscilador endógeno. La importancia del núcleo supraquiasmático en la generación de los ritmos circadianos ha sido comprobada de la siguiente forma: a) la destrucción de las neuronas del núcleo supraquiasmático determina la pérdida de ritmicidad circadiana (de la locomoción, de la ingesta de comida y agua, del comportamiento sexual, de la temperatura corporal, del ritmo sueño-vigilia, y de ritmos hormonales como los del cortisol y la melatonina); b) algunos de esos ritmos se pueden restablecer en los animales lesionados trasplantándoles células del núcleo supraquiasmático de otro animal.

Estos experimentos no sólo demuestran la participación del núcleo supraquiasmático en la generación de los ritmos circadianos; además sugieren que al menos una parte de su efecto sobre otras estructuras neurales es mediado por algún factor difusible más que por conexiones axónicas directas. Es poco probable que en los animales trasplantados las células del dador hayan desarrollado una conexión nueva suficiente para restablecer la ritmicidad endógena. La hipótesis de la existencia de un factor difusible es avalada por otro hallazgo experimental: en animales en los que se desconecta quirúrgicamente el núcleo supraquiasmático del resto de las estructuras neurales, algunos ritmos circadianos se mantienen; en cambio, la capacidad de la luz de sincronizar el reloj se pierde, hecho que indica la existencia de una aferencia indispensable para que este último fenómeno ocurra. Algunos ritmos, como el de secreción de melatonina por la glándula pineal (véase más adelante), dependen directamente de vías neurales específicas que parten del núcleo supraquiasmático, y se pierden cuando éste es aislado quirúrgicamente.

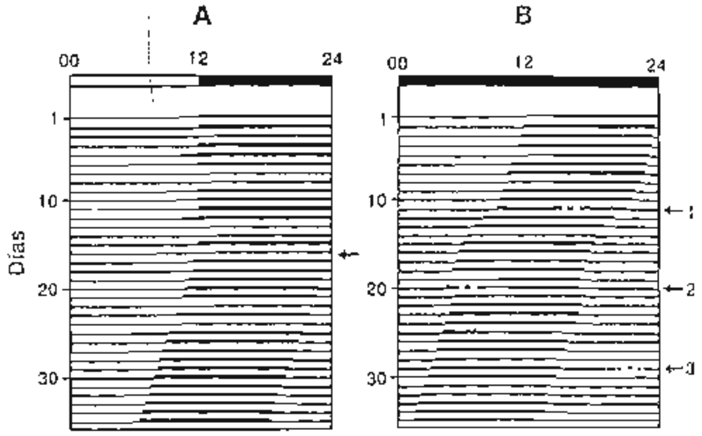


Fig. 75-18. Efectos de pulsos de luz aplicados en distintos momentos de la jornada "subjetiva" de un ratón mantenido en oscuridad constante. *A*. Se observa el ritmo normal de actividad en fase con el ritmo luz-oscuridad ambiental hasta el día indicado con una flecha, momento en que comienza el régimen de oscuridad constante (nótese que el ratón está activo en la fase oscura). *B*. Se observan los efectos de los pulsos de luz. Los *asteriscos* indican el momento de su aplicación. Si se realiza durante la segunda mitad de la noche subjetiva (*1*) determina un "adelantamiento" de la fase de actividad en los días siguientes, pero produce un retraso si se aplica en la primera mitad de la noche subjetiva (2). La luz carece de efecto sobre el ritmo durante el día subjetivo del ratón (*3*). (Modificada de Meijer y Rietveld, 1989.)

Otro hallazgo importante ha sido la demostración de que la aplicación de tetrodotoxina (bloqueador de los canales de sodio) en el núcleo supraquiasmático *in vivo* suprime los ritmos circadianos. Esto indica que la generación de potenciales de acción es indispensable para el control de los ritmos circadianos. Durante estos experimentos se ha observado otro fenómeno de gran interés: al finalizar el efecto de la tetrodotoxina, los ritmos reaparecen *sin cambio de fase*. Esto indica que el núcleo supraquiasmático mantuvo su capacidad endógena de oscilar: el reloj aún funcionaba, pero había perdido su capacidad de controlar los ritmos circadianos.

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo muestra una actividad oscilatoria autónoma. El núcleo supraquiasmático *in vivo* muestra cambios circadianos en el consumo de 2-desoxiglucosa y otros marcadores bioquímicos, así como en la frecuencia de descarga de potenciales de acción, aun en animales en los que ha sido aislado quirúrgicamente del resto del sistema nervioso. Incluso en estas condiciones podríamos pensar que existe una influencia humoral sobre sus células, responsable de generar el ritmo. Esta posibilidad queda descartada por los trabajos realizados *in vitro*. Si se registra la actividad electrofisiológica del núcleo supraquiasmático en rodajas (*slices*) de tejido neural, se observa que la frecuencia de descarga de potenciales de acción cambia con un ciclo de aproximadamente 24 horas, y es máxima a la hora correspondiente a la mitad de la fase de luz. Si la rodaja se obtiene de un animal cuyos ritmos circadianos habían sido previamente desfasados del ciclo ambiental de luz-oscuridad, la actividad electrofisiológica estará correlacionada con la "fase subjetiva" del ciclo en la que se encontraba el animal sacrificado.

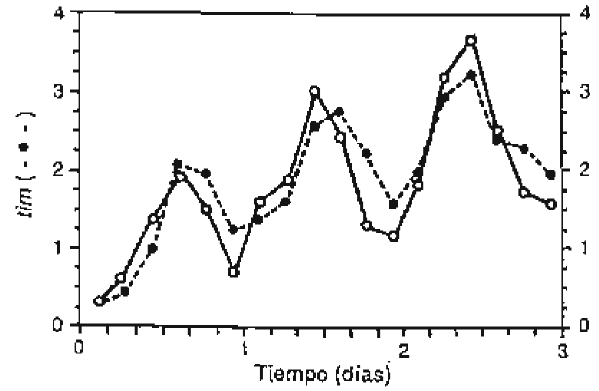


Fig. 75-19. Cambios circadianos en la concentración de los mRNA codificados por los genes *per* y *tim* en la *Drosophila*, en condiciones de oscuridad constante. Se observa que la expresión de ambos genes es periódica, con un ritmo de 24 horas, en moscas normales. Modificado de Sehga y col. 1995.

El núcleo supraquiasmático posee una organización interna compleja. Existen dos mecanismos posibles mediante los cuales un grupo de neuronas podría genera una actividad rítmica circadiana. Por un lado, cada célula podría poseer toda la maquinaria necesaria para generar el ritmo; la otra posibilidad es que la oscilación circadiana surja como consecuencia de interacciones entre neuronas, y que cada unidad del generador carezca de capacidad oscilatoria circadiana intrínseca cuando está aislada. Los datos experimentales actuales sugieren que la primera opción es la correcta. Recientemente se ha detectado un ritmo circadiano en las propiedades bioeléctricas de células retinianas de un molusco marino (*Bulla*) mantenidas en microcultivos de células únicas. Lamentablemente, no existe una evidencia definitiva de este tipo en células de mamíferos. Sin embargo, existen pruebas indirectas que sugieren la presencia de oscilaciones circadianas intrínsecas en las células del núcleo supraquiasmático. El ciclo circadiano de consumo de glucosa por el núcleo supraquiasmático está presente en una etapa muy temprana del desarrollo embrionario, cuando no existen aún contactos sinápticos entre sus neuronas.

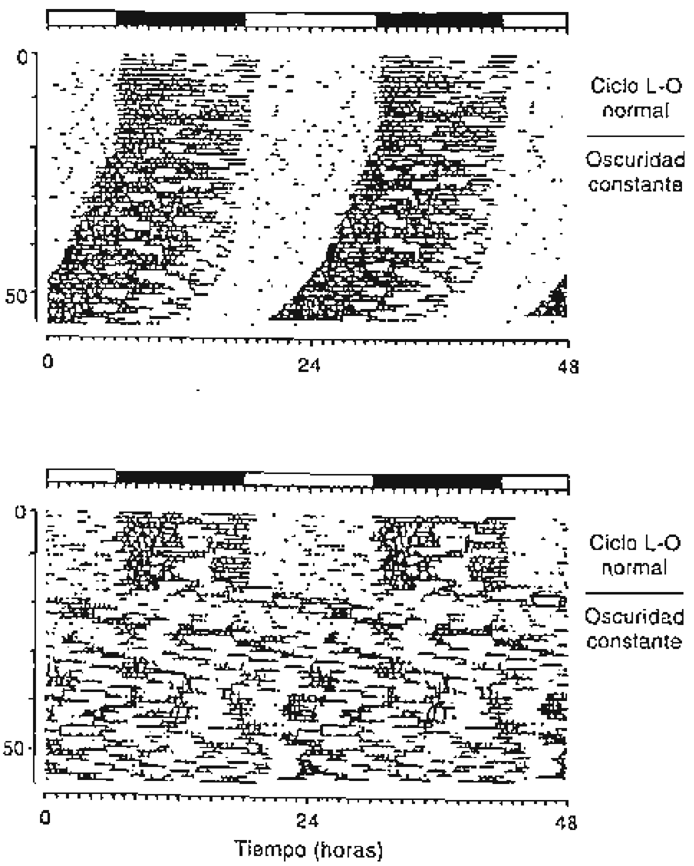


Fig. 75-20. Ciclo de actividad de un ratón con una mutación del gen *clock* mantenido en oscuridad constante. El aptograma superior es el de un ratón normal, que muestra un desfase a partir de la entrada en oscuridad constante. El aptograma inferior corresponde a un animal con deficiencia homocigota del gen *clock*. Se observa una completa desorganización del ritmo circadiano a partir del momento en que el animal es privado de información ambiental. (Modificada de Takahashi, 1995.)

Sin embargo, el núcleo supraquiasmático posee una estructura interna relativamente compleja. La mayor parte de sus neuronas son gabaérgicas, pero además expresan algún péptido neurotransmisor. Los péptidos más importantes, detectados en poblaciones diferentes de células, son la vasopresina, el péptido intestinal vasoactivo y la somatostatina. Estas poblaciones celulares están altamente interconectadas, pero poseen escasas proyecciones dirigidas fuera del núcleo supraquiasmático. Entre ellas, cabe mencionar conexiones eferentes recíprocas entre los núcleos supraquiasmáticos de ambos hemisferios, y otras de escasa magnitud dirigidas al núcleo retroquiasmático, al núcleo ventromedial y al hipotálamo lateral y anterior. Por otro lado, se conocen tres aferencias importantes del núcleo supraquiasmático, provenientes de la retina, del cuerpo geniculado lateral y de los núcleos del rafe.

La actividad oscilatoria circadiana depende de la expresión de genes específicos. Se han descrito varias mutaciones génicas que producen alteraciones de la ritmicidad circadiana. Los primeros estudios de este tipo fueron realizados en *Drosophila*, y llevaron al descubrimiento del primer *gen reloj*. Las mutaciones del gen *per* (*period*) producen ciclos circadianos más cortos o más largos, o aun una pérdida completa de la ritmicidad. La expresión de *per* es circadiana, y se mantiene en condiciones de oscuridad constante. Más tarde fue descrito, también en *Drosophila*, el gen *tim* (*timless*). La expresión de *tim* posee las mismas características que las de *per*. De hecho, ambos genes, *tim* y *per*, son interdependientes e indispensables para la ritmicidad circadiana normal, que parece requerir algún tipo de interacción entre las proteínas que codifican (fig. 75-19).

El estudio sistemático de ratones con mutaciones génicas inducidas por fármacos llevó al descubrimiento de animales que presentaban ciclos muy prolongados (de 28 horas en oscuridad constante), y que perdían totalmente la actividad circadiana después de dos semanas de exposición a oscuridad constante (fig. 75-20). El gen responsable fue llamado *clock*, y constituye el mayor avance en el área hasta el momento en los mamíferos.

La acción sincronizadora de la luz depende de una vía retinohipotalámica y de cambios en la expresión de genes en el núcleo supraquiasmático. La existencia de una vía directa retinohipotalámica ha sido verificada en todos los mamíferos, incluido el hombre. Los axones de menos del 1% de las células ganglionares de la retina hacen sinapsis con neuronas del núcleo supraquiasmático. Las células ganglionares que originan esta proyección podrían ser del tipo "W", y se supone que utilizan como neurotransmisor N-acetilaspartilglutamato, de efecto excitatorio, y también sustancia P.

Cuando la proyección retinohipotalámica es interrumpida, los ritmos circadianos se comportan como si estuvieran "corriendo libremente", como sucede cuando los animales se someten a un régimen de oscuridad constante. En cambio, la destrucción de las otras proyecciones retinianas (al tálamo, al tubérculo cuadrigémino superior) no impiden la acción sincronizadora de la luz. Estos resultados indican que la vía retinohipotalámica es *necesaria y suficiente* para que el ciclo luz/oscuridad actúe como *Zeitgeber*.

La estimulación lumínica de la retina produce cambios electrofisiológicos (excitatorios o inhibitorios) en aproximadamente un 30% de las neuronas del núcleo supraquiasmático. Los campos receptivos de las neuronas de este núcleo son grandes, carecen de la típica organización centro-periferia, y requieren una estimulación lumínica prolongada e intensa para obtener una respuesta. Los antagonistas de los receptores para aminoácidos excitatorios bloquean la respuesta de las células del núcleo supraquiasmático a la luz, así como su capacidad de modificar la fase de los ritmos circadianos en animales mantenidos en oscuridad constante. Recientemente se observó que pulsos de luz capaces de producir cambios de fase en los ritmos circadianos inducen una fuerte expresión del gen *c-fos*. El gen *c-fos* forma parte de la familia de "genes inmediatos/tempranos" (*immediate-early genes* [IEG]), que codifican factores reguladores de la expresión de otros genes de expresión tardía, y constituyen un enlace fundamental entre los receptores celulares de membrana y la regulación de la expresión de diversos genes.

¿Existe actividad oscilatoria intrínseca circadiana en otros lugares del sistema nervioso? Además del núcleo supraquiasmático, se ha demostrado que otras dos estructuras poseen actividad circadiana intrínseca: la retina y la glándula pineal.

La ritmicidad circadiana de la pineal parece ser autónoma en las aves, pero en los mamíferos la glándula es gobernada por aferencias provenientes del ganglio cervical superior. La pineal secreta melatonina con un ritmo circadiano que muestra su pico durante la noche. La secreción de melatonina es inhibida por la luz, fenómeno que parece depender de la vía visual circadiana que pasa por el núcleo supraquiasmático (fig. 75-21). El ritmo circadiano de secreción de melatonina en los mamíferos depende de la actividad oscilatoria del núcleo supraquiasmático. Además, el núcleo supraquiasmático posee una elevada densidad de receptores para melatonina, por lo que se supone que la hormona podría intervenir en un mecanismo de retroalimentación que regula la función del reloj.

Se han descrito variaciones circadianas de diversos marcadores bioquímicos retinianos en mamíferos, entre ellos, la melatonina. Entre las variaciones circadianas retinianas descritas, la de mayor interés parece ser el ritmo de recambio del segmento externo de los bastones, que se mantiene en oscuridad constante y aun en animales con destrucción del núcleo supraquiasmático. Este ritmo retiniano también responde a la acción sincronizadora de la luz. Estos resultados sugieren que la retina puede comportarse como un verdadero oscilador endógeno, que participa en el procesamiento de la información sincronizadora visual en un paso previo a su arribo al núcleo supraquiasmático.

Algunos resultados de tipo fisiológico sugieren la existencia de otros osciladores endógenos además del núcleo supraquiasmático en el hombre y los primates. En los monos, el ritmo circadiano de la temperatura corporal persiste después de la lesión del núcleo supraquiasmático, mientras que otros ritmos desaparecen (actividad locomotora y alimentaria). En los experimentos humanos en que se ha dejado "correr libremente" al oscilador endógeno durante períodos prolongados de tiempo, se ha observado un fenómeno llamado *desincronización interna espontánea:* dos ritmos continúan oscilando, pero con períodos diferentes. En el caso de la figura 75-17, se observa que los ritmos de temperatura y actividad se desincronizan uno de otro a partir del día 14 y siguen períodos diferentes *sin relación de fase*. En estos casos, el ritmo de temperatura es el que respeta un período más cercano a las 24 horas, y se considera que es generado por un *oscilador fuerte*. El ritmo de actividad permanece enganchado con el de temperatura durante los primeros días en los experimentos de aislamiento, y después se separa siguiendo el período de un *oscilador débil*.

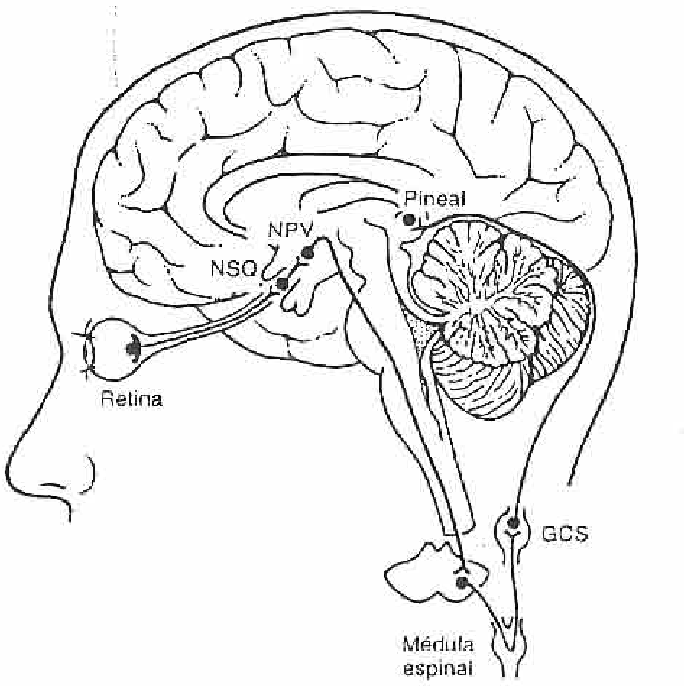


Fig. 75-21. La vía visual circadiana y su relación con la glándula pineal. *NSQ*, núcleo supraquiasmático; *NPV*, núcleo paraventricular; *GCS*, ganglio cervical superior.

Consideraciones fisiopatológicas. Como señalamos al comienzo de este parágrafo, muchas variables fisiológicas sufren cambios circadianos importantes que deben tenerse en cuenta al considerar su significación patológica (por ejemplo, temperatura corporal, presión arterial, niveles plasmáticos de cortisol). La sensibilidad de nuestro organismo a diversos fármacos de uso médico (como los anestésicos) también cambia en forma circadiana.

Además, una alteración de los ritmos circadianos puede constituir un problema primario de salud. Cuando una persona vuela desde su lugar de residencia habitual a otro atravesando muchos husos horarios, puede sufrir un cuadro de insomnio con excesiva somnolencia diurna conocido como *jet lag*, que puede durar varios días, según la diferencia horaria. Durante esos incómodos días, su oscilador endógeno está sufriendo el lento proceso de sincronización al nuevo ciclo luz/oscuridad ambiental. Algunas personas ciegas también pueden sufrir un cuadro de insomnio que aparece en forma periódica, porque su oscilador endógeno está "corriendo libremente" debido a la ausencia del efecto sincronizador de la luz. Algunos ciegos mantienen ritmos cir-

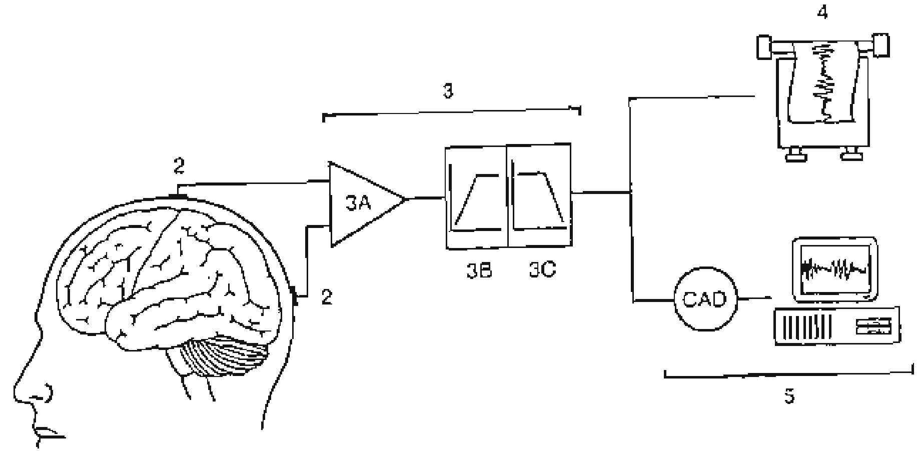


Fig. 76-1. Diagrama en bloques de un canal de electroencefalografía para su registro y/o procesamiento computarizado. Los potenciales bioeléctricos cerebrales (*1*) son captados por un par de electrodos (2), los cuales son conectados a la etapa de acondicionamiento (*3*). En este bloque la diferencia de potencial fluctuante en el tiempo es amplificada (amplificador diferencial [*3A*]) y filtrada para eliminar las frecuencias bajas (filtro pasaaltos [*3B*]) y altas (filtro pasabajos [*3C*]). Así, las señales, acotadas en frecuencia y sin artificios, pueden ser registradas sobre papel (polígrafo [*4*]) y/o procesadas en computadora (*5*). Para llevar a cabo esta última etapa, previamente hay que digitalizar las señales analógicas por medio de un conversor analógico-digital (*CAD*). De tal manera, los potenciales cerebrales se almacenan en la memoria de la computadora y pueden ser tratados matemáticamente para obtener distintas formas de representaciones del EEG (espectros de potencia, mapas cerebrales, etc.).

pliamente utilizando nuevos y más sofisticados instrumentos. A partir de esa década comenzó a utilizarse la técnica del EEG en clínica humana. Otro hito fundamental fueron las investigaciones de Magoun y Moruzzi (Moruzzi y Magoun, 1949) sobre el sistema reticular ascendente y los efectos de su estimulación sobre el EEG cortical. A finales de la década de 1940 se introdujeron los registros intracerebrales o electrogramas profundos. En la década de 1950 se desarrollaron los registros con microelectrodos y se abrió una nueva etapa: la relación entre la actividad neuronal y los registros del EEG, comenzándose a establecer el origen de las ondas bioeléctricas registradas sobre el cerebro. También en esa década, Kleitman, Aserinsky y Dement, entre otros, demostraron la fundamental importancia del EEG en el estudio del sueño humano normal y patológico (véase cap. 77).

Otro avance fundamental fue el análisis automatizado del EEG. Cooley y Tukey (1965) introdujeron el análisis de frecuencias por medio de la "transformada rápida de Fourier", herramienta fundamental para la cuantificación del EEG. En la década de 1970, las técnicas de los potenciales provocados irrumpieron en la escena de la neurofisiología y neurología. En la de 1980, el desarrollo de la informática y la sofisticación de los instrumentos electrónicos permitieron la aplicación de técnicas automáticas de registro y análisis del EEG, lo cual desembocó en el mapeo cerebral (Orrison y col, 1995). Sin embargo, como afirma Niedermeyer (1993), "*otra vez, éste es el viejo EEG con nuevas ropas: sólo puede ser entendido por un experto en EEG convencional*".

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CAD	Conversor analógico-digital
ECoG	Electrocorticograma
EEG	Electroencefalograma
EP	Espectro de potencia
GABA	Acido γ-aminobutírico
GAD	Glutamato-descarboxilasa
MEG	Magnetoencefalograma
PP	Potencial provocado
PRCE	Potencial relacionado con eventos
PPSE	Potencial postsináptico excitatorio
PPSI	Potencial postsináptico inhibitorio
RTC	Células de relevo talamocorticales

TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOELECTRICA CEREBRAL

Se requiere una serie de pasos para llegar desde la actividad bioeléctrica neuronal hasta el registro y/o procesamiento del electrograma. Estos pasos se pueden resumir por medio de un diagrama de bloques (fig. 76-1):

1. *Tipos de potenciales de los centros nerviosos*. Según la técnica de registro utilizada, los potenciales se dividen en dos categorías:

a) potenciales de campo: se registran a partir de una población neuronal; éstos pueden ser los llamados potenciales lentos de corriente continua (CC) o los potenciales con polaridad alternante, de los cuales el EEG es un ejemplo típico;

b) potenciales unitarios o multiunitarios: expresan la actividad de una o varias neuronas.

2. *Captación de los potenciales*. Los potenciales son captados por medio de electrodos, los cuales se conectan a través de cables a la siguiente etapa.

3. *Acondicionamiento de las señales*. Las señales eléctricas obtenidas mediante los electrodos son de baja magnitud, del orden de los microvoltios (μV), y a menudo aparecen contaminadas con artificios originados por movimientos, contracciones musculares, etc. Es necesario amplificarlas y filtrarlas para lograr una tensión eléctrica final adecuada al elemento registrador o procesador.

4. *Registro*. En este paso se monitorea y/o se grafica en papel el electrograma para su posterior estudio o almacenamiento.

5. *Procesamiento*. Las señales se procesan digitalmente para obtener resultados analíticos o estadísticos, para quitar el "ruido" o bien para almacenarlas en la memoria de una computadora.

La actividad eléctrica también puede registrarse sin que el sujeto estudiado esté unido por cables al aparato de registro. Esto se logra con transmisores telemétricos, que transforman la dP en ondas de radio que se emiten al medio y permiten el libre desplazamiento del hombre o de los animales (incluso a grandes distancias del centro de registro), sin perturbación y con la ventaja de estudiarlos en condiciones muy cercanas a las naturales. Una vez que las señales llegan al receptor, por medio de una interfase se vuelcan a una computadora en la cual pueden ser procesadas mediante programas especiales.

Los avances en electrónica e informática, unidos a la introducción y refinamiento de modernos instrumentos y a la evolución del marco teórico en el que se sustentan, dieron lugar a un explosivo desarrollo de las técnicas de registro y procesamiento del EEG y otras señales cerebrales. Es importante comprender las nociones básicas y las limitaciones de la moderna instrumentación (el lector interesado puede consultar a Cadwell y Villarreal, 1992; Niedermeyer y Lópes da Silva, 1993; Ferrero y Ferrero, 1995).

Posición de los electrodos y derivaciones. La forma como se capta la señal electroencefalográfica a partir de los electrodos se denomina montaje o derivación. Para la clínica, la posición de los electrodos se estandariza de acuerdo con normas dictadas por la Federación Internacional de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica. El sistema recomendado se denomina Internacional 10/20 (fig. 76-2) y se basa en una distribución proporcional de los electrodos según las medidas anteroposteriores del cráneo. Esto permite que los electrodos capten la actividad de las mismas áreas corticales independientemente del tamaño y de la forma del cráneo.

Se distinguen dos clases de derivaciones:

a) Derivaciones bipolares: son aquellas en que la salida de cada canal de registro corresponde a la dP existente entre dos electrodos activos ubicados sobre el cuero cabelludo cerca de la corteza. Se entiende por electrodo activo aquel que está situado en un punto donde se quiere registrar actividad bioeléctrica.

b) Derivación monopolar o referencial común: se registra la dP entre un electrodo activo cerca de la corteza y una referencia común o electrodo de referencia para todos los canales de registro (incorrectamente llamado indiferente) que se ubica lejos de aquél. El electrodo de referencia puede situarse en el tórax, la nariz, el mentón o la apófisis mastoides.

Adquisición y procesamiento computarizado del EEG. Tanto el EEG como cualquier electrograma son función del tiempo y, por ser fenómenos alternos, pueden caracterizarse por su amplitud y frecuencia. Cuando este registro se obtenía con el electroencefalógrafo, sólo podía llevarse a cabo una inspección visual de él. En la actualidad, la comunión entre EEG e informática permite realizar procesamientos digitales de las señales adquiridas en tiempos reales. La primera operación obligada para que la computadora pueda tratar adecuadamente señales analógicas (continuas en el tiempo), como el EEG o cualquier electrograma, es la adquisición de dicha señal y su posterior conversión analógico-digital. Esta tarea la realiza el llamado conversor analógico-digital (CAD) (fig. 76-1).

Análisis de frecuencia del EEG. Analizando visualmente un registro electroencefalográfico se pueden reconocer variaciones de tensión complejas, en las que se trata de encontrar ondas completas. Estas últimas se pueden definir desde que cruzan la línea de base hasta que la vuelven a cruzar. *Un análisis de frecuencias muestra la totalidad de los componentes de frecuencia de dicha señal compleja, así como también su grado de abundancia.* A partir de la digitalización del EEG se puede aplicar el análisis de frecuencias con computadoras. Una vez que la señal es acondicionada y digitalizada, se la procesa del siguiente modo:

a) Selección o edición de las muestras: la señal del EEG varía considerablemente con el tiempo, lo que depende, entre otras cosas, de los estados neurofisiológicos del individuo que se estudia. Se debe tener máximo cuidado en la selección de las porciones de señales que van a estudiarse para que éstas no incluyan al mismo tiempo las señales de distintos estados fisiológicos. Así, se seleccionan los segmentos de señal digitalizada de interés y se eliminan los contaminados por artificios (a criterio visual del investigador entrenado).

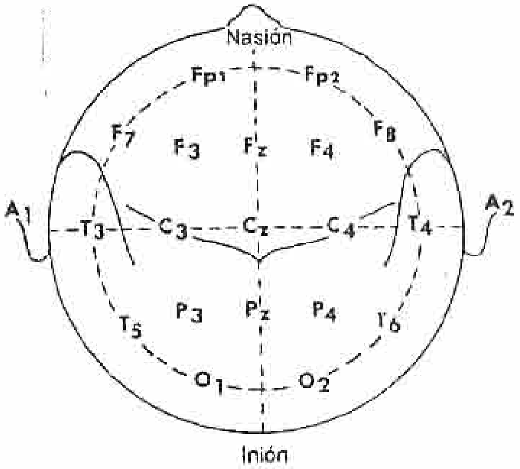


Fig. 76-2. Posición de los electrodos para electroencefalografía según el sistema 10/20. El cuero cabelludo se representa desplegado en un solo plano. El círculo de líneas entrecortadas (que en la cabeza representa un plano) está a un 10% de la distancia entre el nasión y el inión. C_z se ubica en el punto medio y F_z y P_z a 20% de la distancia entre el nasión y el inión.

b) Estimación espectral: se aplican métodos que utilizan el llamado teorema de Fourier a épocas de 2-4 seg de EEG. El teorema de Fourier sostiene que una serie temporal, como lo es el EEG, puede ser considerada la suma de un conjunto de ondas senoidales de diferentes frecuencias, amplitudes y fases. En el caso de la señal del EEG ya acondicionada, como la señal está limitada a un rango de frecuencias finito, puede representarse por un conjunto finito de ondas senoidales, a partir de las cuales puede reconstruirse la señal original. La enorme cantidad de cálculos necesarios hizo que sólo la llegada de la informática permitiera su aplicación corriente en el análisis del EEG. Se adopta como criterio la promediación de todas las épocas que componen el período de tiempo que se va a analizar, para disminuir la variabilidad del resultado. Los detalles teóricos y prácticos sobre los procedimientos pueden consultarse en Gotman (1990) y Ferrero y Ferrero (1995).

El resultado alcanzado constituye el llamado espectro de potencia (EP) para cada canal, en el cual están representados los componentes frecuenciales (abscisas), con sus respectivas potencias (ordenadas). Así, dejando atrás la familiar onda (por ejemplo, variación del voltaje) en función del tiempo, se obtiene un gráfico o espectro en el cual se pueden advertir los rangos de frecuencia o bandas electroencefalográficas predominantes para cada canal (fig. 76-3).

Esto suministra una mayor apreciación de las señales EEG, porque describe mejor sus modalidades de fluctuación. Ello se debe a que cada valor de amplitud dentro del espectro representa

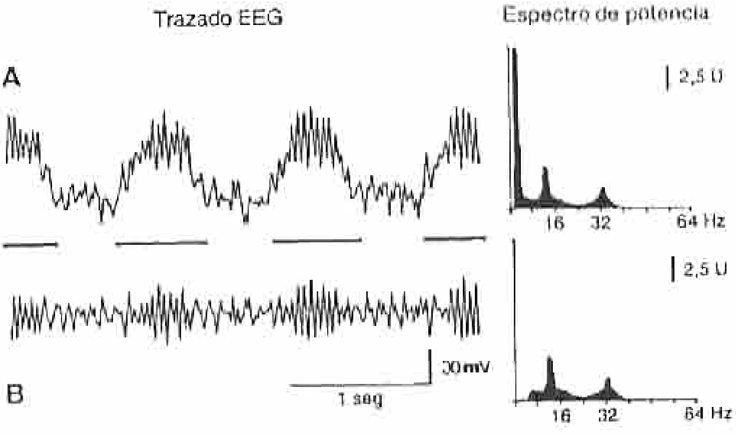


Fig. 76-3. Trazado del EEG de la actividad bioeléctrica del bulbo olfatorio del armadillo. A la derecha, el correspondiente espectro de potencia (EP) obtenido luego de la digitalización del EEG y aplicación de la estimación espectral (véase el texto). ***A.*** En el EP las frecuencias principales están representadas por picos de potencia correspondientes a la actividad lenta, al ritmo de 12 Hz entre dos ondas lentas y a la actividad rápida montada sobre cada onda lenta, respectivamente. ***B.*** Por medio de filtros se han eliminado los componentes menores de 4 Hz (*barras horizontales*). La ausencia del pico correspondiente a las bajas frecuencias se observa en el respectivo EP. (Modificada de Cervino, 1997.)

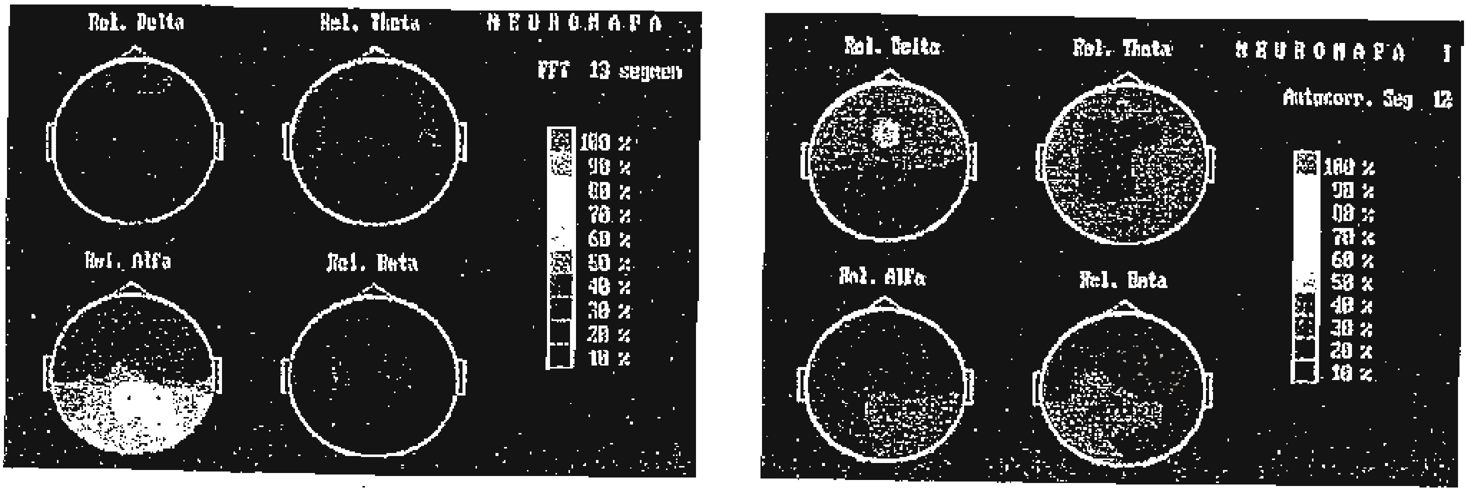


Fig. 76-4. El mapeo cerebral permite representar topográficamente la actividad bioeléctrica cerebral sobre el cuero cabelludo. Las señales son tomadas a través de electrodos (21 o más) y procesadas digitalmente. Efectuando interpolaciones se representa, por medio de una escala de grises o de colores, la distribución de parámetros asociados a la cuantificación del EEG por computadora. Nótese cómo varía la potencia relativa alfa (*Rel. Alfa*) cuando un individuo con los ojos cerrados (*izquierda*) los abre sin parpadear (*derecha*). (Cortesía del Dr. A. Ferrero.)

un modelo temporal de fluctuación a lo largo de toda la época. En cambio, en la señal EEG original, cada valor de amplitud describe solamente un instante del tiempo total.

La aplicación del análisis de frecuencias a la electroencefalografía es una herramienta sumamente útil y poderosa, ya que permite transformar la información obtenida desde el dominio temporal al dominio frecuencial y posibilita evaluar con mayor detalle y en forma resumida lo ocurrido en una determinada porción de registro. Por otro lado, la obtención de parámetros numéricos (por ejemplo, potencia total o por banda electroencefalográfica) desde el EEG (EEG cuantificado) permite realizar análisis estadísticos de los datos y ver la significación de las variaciones medidas. Sin embargo, todas estas ventajas pueden tener inconvenientes si no se tiene la precaución de realizar un análisis visual previo de las señales registradas. En efecto, la transformación de los datos puede enmascarar sucesos (morfología de la señal, secuencia de aparición de los distintos eventos, cambios temporales, etc.) que pueden llevar a conclusiones erróneas sobre los datos registrados.

Análisis espacial: el mapeo cerebral. El uso clínico del EEG trata de reconocer ciertas formas de onda con relevancia diagnóstica, así como detectar actividades localizadas en ciertos focos relacionadas con patologías también focales. Esto confiere importancia a la elaboración de "mapas" que expresen la distribución de las actividades en la superficie del cuero cabelludo.

Se han desarrollado varias técnicas destinadas a medir y representar gráficamente las características topográficas del EEG (Petsche y Shaw, 1972; Orrison y col, 1995; Ferrero y Ferrero, 1995). Existen instrumentos que proyectan los datos de potencial eléctrico sobre un sistema especial de coordenadas que puede estructurarse como un mapa sencillo de la cabeza con sus actividades. Se usan tres tipos de métodos:

a) aplicación a todos los canales de cualquiera de los métodos de análisis descritos: si esto se hiciese con el EP, se obtendría un mapa de los EP de las distintas regiones, y así con otros métodos analíticos;

b) transformaciones del EEG que indiquen el lugar y la distribución de los modelos de actividad bajo la forma de mapas de contorno;

c) elaboración de mapas que representen la distribución de potenciales y de frecuencias absolutas y relativas sobre un área determinada en un instante determinado (mapeo cerebral) (fig. 76-4). Este procedimiento ofrece la ventaja de permitir observar rápidamente los valores y sus variaciones en el tiempo (mapas seriados) de las áreas cerebrales sin necesidad de leer cierta cantidad de números y gráficos.

ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA DEL ADULTO NORMAL

Actividad espontánea es aquella que aparece en ausencia de estímulos externos o de cualquier expresión comportamental. Conviene aclarar que el término actividad espontánea es algo incorrecto. En efecto, debe interpretárselo como expresivo de una actividad cuya relación con las entradas y salidas de información en el sistema nervioso puede no ser claramente evidente: La razón de ello estriba en que el SNC no sólo procesa la información proveniente de las aferencias sensoriales sino también la que posee almacenada en sus circuitos. El procesamiento de la información no se exterioriza obligadamente en una salida de ésta hacia los efectores musculares o glandulares para concretarse en algún comportamiento ostensible. Por otra parte, las neuronas se hallan sometidas a múltiples influencias humorales que tampoco son siempre evidentes.

Los dos parámetros fundamentales del EEG son la amplitud y la frecuencia. La amplitud de los potenciales que se captan en la superficie del cráneo es del orden de los microvoltios y varía entre 50 y 200 μV, según el tipo de actividad y las distintas regiones corticales. Depende de las siguientes variables: frecuencia, maduración, estado funcional, localización, diámetro y separación de los electrodos. En el adulto es función decreciente de la frecuencia (la llamada "ley del EEG"). La frecuencia varía entre 0,5 y 100 Hz.

Bandas de frecuencia. En los estudios clínicos es usual separar las frecuencias en bandas o intervalos que se designan con letras griegas:

Banda alfa (α)	de 8 a 13 Hz
Banda beta (β)	de 13 a 40 Hz
Banda delta (δ)	de 0,5 a 3 Hz
Banda theta (θ)	de 4 a 8 Hz

En realidad, la separación rigurosa en bandas es algo arbitraria porque, aunque predominan ciertas frecuencias, el espectro es continuo.

Distinción entre bandas de frecuencia y ritmos. Se dice que hay un ritmo cerebral establecido cuando las ondas de potencial tienen una frecuencia y morfología que se mantienen durante cierto tiempo con aproximadamente el mismo valor y forma. A menudo suelen confundirse los conceptos de bandas de frecuencia y ritmos. En efecto, puede haber ondas perfectamente ubicables dentro de una determinada banda, pero que no configuran un ritmo porque su frecuencia no es constante y además están asociadas con ondas de otras bandas. Por ejemplo, dentro de la banda beta es raro que se formen ritmos, porque las ondas de diferentes frecuencias dentro de aquélla se mezclan irregularmente.

A continuación se describirán las principales características y el significado fisiológico de las ondas comprendidas dentro de esas bandas durante el estado de vigilia. Las actividades eléctricas del sueño se describen en el capítulo 77.

Ritmo alfa (α). Se trata de un ritmo presente en la mayoría de los adultos normales. Se observa preferentemente en la mitad posterior de la corteza de ambos hemisferios. Es, en general, más prominente cuando el sujeto está relajado y con los ojos cerrados. Cuando los ojos se abren en un ambiente iluminado, tiende a desaparecer. Esa desaparición y su reemplazo por otro ritmo se denomina reacción de bloqueo (figs. 76-4 y 76-5). La ejecución de un cálculo mental tiende a producir el mismo efecto. Parece, pues, propio de un cerebro despierto pero relativamente "desocupado".

Un hecho notable es que parece haber más de una fuente de actividad alfa, porque con electrodos implantados a distintas profundidades dentro de la corteza occipital se pudo detectar la existencia de varios ritmos dentro de la banda, que fluctuaban independientemente tanto unos de otros como del ritmo captado en el cuero cabelludo.

El ritmo alfa es, en general, constante para un mismo sujeto en las mismas condiciones, y puede variar en aproximadamente 0,5 Hz. Puede acelerarse en hasta 2 Hz inmediatamente después de cerrar los ojos (fenómeno de Storm van Leeuwen).

Una medida útil del ritmo alfa es su llamada abundancia, expresada por la integral de la amplitud con respecto al tiempo a lo largo de un determinado lapso llamado época y que se suele fijar en 10 seg. La abundancia alfa se utiliza, entre otras cosas, para determinar el grado de simetría alfa interhemisférica. Se considera que una diferencia interhemisférica media de 2:3 es aceptable. Más allá de esos valores puede significar disfunción del hemisferio de menor amplitud. En general se asigna importancia a diferencias de frecuencia alfa entre ambos hemisferios de apenas 1 Hz. Una diferencia de solamente 1 Hz o más puede deberse a algún proceso patológico en el hemisferio de menor frecuencia.

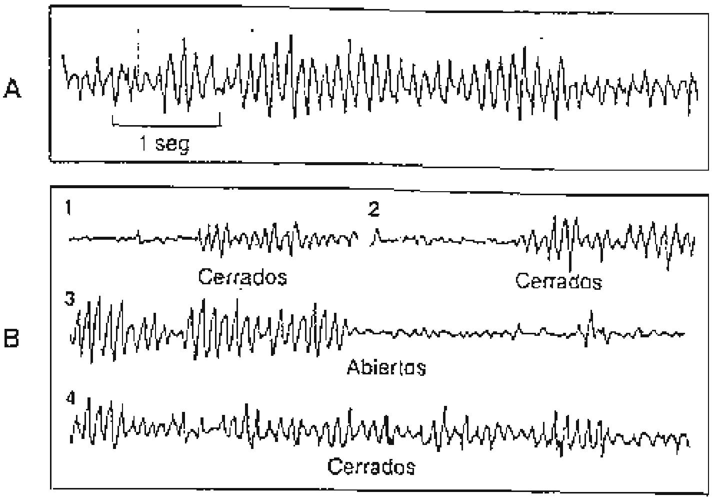


Fig. 76-5. Ritmo alfa humano. *A*. En reposo con los ojos cerrados. *B*. Efecto de abrir y cerrar los ojos. En *1* y en *2* el cierre de los ojos provoca las ondas alfa, mientras que en *3* la apertura de los ojos las hace desaparecer. En *4* el sujeto estuvo durante algunos minutos en la oscuridad total con los ojos abiertos. El sujeto es de tipo R.

Es menester señalar que no todos los sujetos normales tienen ritmo alfa (el 10% carecen de él o lo tienen apenas visible). Los seres humanos han sido clasificados en tres grandes grupos: 1) los que no tienen ritmo alfa (grupo M [mínima]); 2) aquellos en los cuales persiste después de abrir los ojos (grupo P [persistente]), y 3) aquellos que responden con la reacción de bloqueo al abrir los ojos (grupo R [respuesta]) (figs. 76-4, 76-5 y 76-6). Hay evidencias de que las características del ritmo alfa son determinadas genéticamente. Los gemelos homocigotas tienen ritmos extraordinariamente parecidos.

Actividad beta (β). Aparece más frecuentemente en las regiones precentrales del cerebro. Fluctúa asincrónicamen-

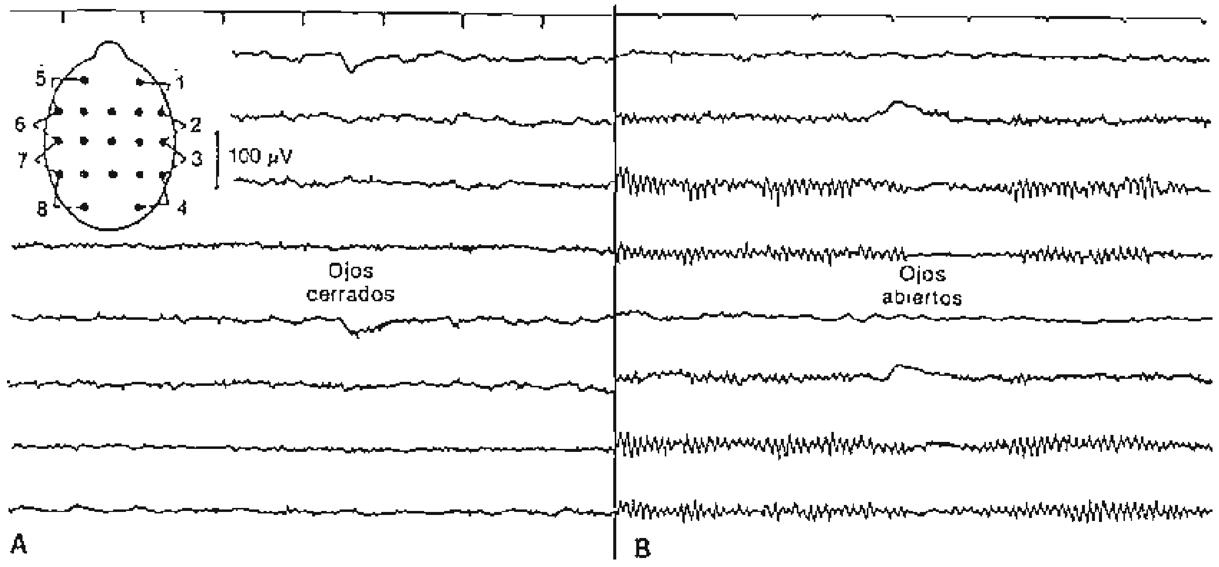


Fig. 76-6. *A*. Sujeto alfa tipo M: ausencia total de ritmo alfa. *B*. Sujeto alfa tipo P: persistencia del ritmo alfa con los ojos abiertos.

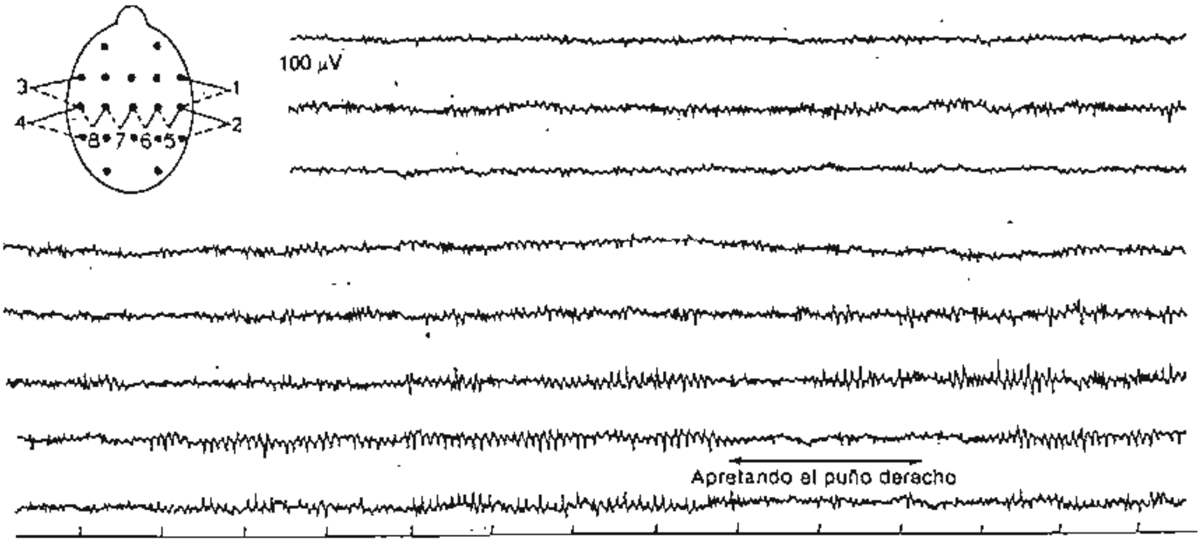


Fig. 76-7. Ritmo my (μ) humano. El ritmo μ del lado izquierdo disminuye al apretar el puño del lado derecho (canales 7 y 8). (De Cooper y col., 1980).

te en ambos hemisferios y a veces, en un hemisferio determinado, disminuye por movimientos de los miembros contralaterales o por estimulación táctil. Conviene tener en cuenta que el ritmo beta es muy conspicuo en individuos que usan o abusan de ciertas drogas como los barbitúricos.

Ritmo theta (θ). Es un ritmo muy conspicuo e importante en la fisiología normal de ciertas regiones del cerebro (por ejemplo, el hipocampo). En cambio, en la corteza su aparición demasiado clara y abundante hace sospechar anormalidad. No obstante, no es raro encontrar sujetos adultos con ritmos dentro del rango theta. Se ha estimado que de un 10 a 15% de la población considerada normal tiene cantidades de ritmo theta juzgadas excesivas por algunos. En niños con trastornos de la conducta se ha encontrado una incidencia de 40-50% de EEG anormales. Entre las anormalidades figura un exceso de actividad theta en las regiones temporales. Cabe señalar que en el EEG de algunos mamíferos como las zarigüeyas aparece siempre un acentuado ritmo theta en la vigilia y en el sueño paradójico (Affanni, 1972).

Actividad delta (δ). La presencia de actividad delta permanente en adultos despiertos es anormal. Algunos investigadores comprobaron actividad delta ocasional en regiones cerebrales posteriores de sujetos considerados normales. En ciertas fases del sueño es normal.

Ritmo my (μ). Es un ritmo detectable en las regiones rolándicas (Kuhlman, 1978), consistente en corridas de ondas en forma de arco con una frecuencia de 9 ± 2 Hz (fig. 76-7), en las cuales el medio ciclo positivo es redondeado y el negativo puntiagudo. Su amplitud es, en general, menor de 100 μV, pero en algunos sujetos puede sobrepasar la amplitud del ritmo alfa. Cuando se presenta en los dos hemisferios, las corridas de un hemisferio son independientes de las del otro. En un hemisferio determinado, disminuye marcadamente cuando se ejecutan movimientos con un miembro contralateral y, a veces, hasta con la mera intención de moverlo. Desaparece con la somnolencia y con el sueño.

Actividad gamma (γ). Las cortezas somatosensorial, motora, temporal superior (Menon y col., 1996) y temporal medial (Hirai y col., 1999) exhiben oscilaciones del EEG dentro del rango de 35-110 Hz. También en otras especies se observa el mismo tipo de oscilaciones, especialmente en el sistema olfatorio y en el rinencéfalo (Eeckman y Freeman, 1990). Esas oscilaciones se deben a interacciones sinápticas de retroalimentación entre los circuitos formados por neuronas excitadoras e inhibidoras (Bressler y Freeman, 1980). Hay también oscilaciones dentro de la frecuencia gamma en la corteza visual que parecen estar relacionadas con la integración de la información que llega por las aferencias retinianas (Bressler, 1990).

ONTOGENIA DEL EEG

Después de haber examinado las características del EEG del ser humano adulto normal, mencionaremos algunos datos relativos a la época de aparición de la actividad EEG en el curso del desarrollo, lo cual reviste importancia médica porque a menudo es necesario distinguir entre aquello que es patológico y aquello que no lo es.

En distintas especies, el EEG aparece en diferentes momentos del desarrollo ontogénico del sistema nervioso. Como regla general, puede afirmarse que su aparición guarda relación con los procesos de maduración neuronal, sináptica y bioquímica. En el ser humano aparece antes del séptimo mes de vida intrauterina. En el niño despierto de pocos días, la actividad es de bajo voltaje y muy raramente excede los 50 μV. Está formada por componentes irregulares y asincrónicos comprendidos dentro de las bandas theta y delta. En ciertas ocasiones pueden verse puntas agudas, sobre todo en niños prematuros, pero aparentemente sin significado patológico. Durante el sueño aparecen salvas de ondas delta que a veces se asocian a actividades más rápidas de pocos segundos de duración y que constituyen lo que se ha denominado trazado alternante. Alrededor de los 18 meses aparecen algunos componentes alfa en la región occipital, y puede haber esbozos de la reacción de bloqueo. Hasta la edad de 5 años es raro encontrar asimetría de la actividad de ambos hemisferios. El ritmo theta puede observarse en las regiones centrales y temporales y aumenta, en general, en situaciones de estrés emocional. Entre los 5 y los 15 años suele verse aumento de la frecuencia alfa desde 8 hacia 10 Hz.

Lo aquí expuesto en lo que respecta al niño configura solamente un panorama promedio, ya que existen muchas variaciones individuales.

En la rata blanca la actividad electroencefalográfica aparece a los 7 u 8 días del nacimiento, mientras que en el cobayo lo hace en la vida intrauterina. Esto guarda relación con el curso del desarrollo de ambas especies: mientras que la rata nace muy inmadura, el cobayo presenta al nacer un grado de maduración mucho mayor.

ESTADOS FISIOLOGICOS, ESTRUCTURAS Y MANIOBRAS EXPERIMENTALES QUE INFLUYEN SOBRE EL EEG

El sueño y sus distintas fases. El sueño y sus distintas fases modifican profundamente los trazados EEG espontáneos y provocados. De hecho, el EEG combinado con lesiones y estimulaciones cerebrales fue una de las principales armas en la dilucidación de los fenómenos hípnicos y de la vigilia. Estos temas se tratan en el capítulo 77.

La formación reticular, distintas estructuras subcorticales y agentes bioquímicos y farmacológicos. El papel de estas estructuras y sustancias se trata en el capítulo 77.

Efectos de la estimulación fótica. La estimulación fótica repetitiva ejerce una poderosa acción sobre la actividad EEG. Para estimular se usan generalmente estroboscopios electrónicos, cuyo destello puede variarse en intensidad, duración y frecuencia. La respuesta normal primaria se capta en las regiones occipitales y es electropositiva. Si se aumenta progresivamente la frecuencia, la respuesta aislada pasa a constituir un ritmo cuyas ondas son más bien agudas, lo que indica la presencia de armónicos. Cuando el ritmo es notorio, puede extenderse a las regiones parietales, temporales y frontales. Suele alcanzar un máximo dentro del rango de 8-13 Hz. En ciertos sujetos la estimulación fótica puede provocar crisis paroxísticas; la frecuencia de 16/seg es la más efectiva como inductora de éstas.

Efecto de la hiperventilación. La hiperventilación produce una respuesta conspicua (fig. 76-8) consistente en la aparición bilateral de una actividad fluctuante y creciente de ondas lentas en las regiones frontales. Al comienzo, la frecuencia oscila dentro del rango theta, pero luego desciende a alrededor de 3 Hz, y puede llegar a una amplitud de 500 µV. La respuesta es muy pronunciada en los niños, mientras que en los adultos normales es mucho menor. En su génesis interviene la hipocapnia productora de vasoconstricción cerebral, lo que causa disminución del flujo sanguíneo cerebral con la consiguiente anoxia isquémica.

Depresión propagada. Se trata de un importante fenómeno que sirve como arma experimental en la investigación de la fisiología del sistema nervioso y que puede contribuir a explicar algunos procesos patológicos. Consiste en una depresión transitoria (reversible, porque en pocos minutos desaparece) de la actividad cortical o de otras regiones cerebrales, que tiene la característica de propagarse y producir un aumento cada vez mayor del área afectada. La estimulación eléctrica, mecánica o química de la corteza determina el comienzo del fenómeno. Tanto una intensa estimulación eléctrica local como la simple caída de un peso sobre la corteza o la presencia de un pequeño cristal de KCl bastan para desencadenarla. La depresión se inicia en el área estimulada y se propaga con una velocidad de 2-3 mm/min, en todas las direcciones a partir del punto estimulado. Tiene características invasoras y avanza implacablemente sin respetar subdivisiones anatómicas o fisiológicas. Ante su avance desaparecen la actividad EEG espontánea en todas sus formas así como los componentes corticales de los potenciales provocados o de los potenciales relacionados con eventos (véase más adelante). Este fenómeno puede ser observado no sólo en la corteza cerebral sino en otras partes del sistema nervioso, con excepción de la médula. Así, por ejemplo, el bulbo olfatorio, la corteza cerebelosa, los núcleos subcorticales y la retina pueden ser sede de él. La región afectada exhibe una variación eléctrica negativa del orden de 10-35 mV, dado que por algunos minutos todas las células corticales, incluidas las de la glía, permanecen intensamente despolarizadas. El K^+ extracelular se eleva, mientras que el Na^+, el Cl^- y el Ca^{2+} extracelulares disminuyen hasta alcanzar niveles tan extremos que nunca se comprueban en el cerebro intacto en ninguna otra situación experimental. El silencio eléctrico de la actividad EEG se explica perfectamente por la intensa despolarización neuronal y glial provocada por la elevación del K^+. Por otra parte, conviene recordar que el descenso del Ca^{2+}, al interferir en el funcionamiento sináptico, desquicia el funcionamiento de las redes sinápticas, esenciales para la generación del EEG. En las regiones con depresión propagada hay hinchazón celular y vasodilatación. Existe aumento del metabolismo oxidativo durante la depresión y después de ella, y es probable que el excedente energético se use para restaurar la condición iónica previa. Las causas de la depresión no están totalmente aclaradas, pero es indudable que los notables cambios iónicos del cerebro forman parte de su constelación causal.

La depresión propagada es un arma valiosísima para la investigación neurofisiológica porque permite anular reversiblemente el funcionamiento de ciertas regiones de modo no destructivo. Además de su utilidad en la experimentación, este singular fenómeno puede ayudar a dilucidar ciertos procesos patológicos. En efecto, se ha pensado que podría contribuir a explicar, entre otros, la aparición de los escotomas de la migraña, los efectos de la hipoxia aguda y la pérdida de la conciencia observada a raíz de golpes en la cabeza. Con respecto a los escotomas, cabe mencionar el famoso caso del neurofisiólogo Lashley, afectado de ese

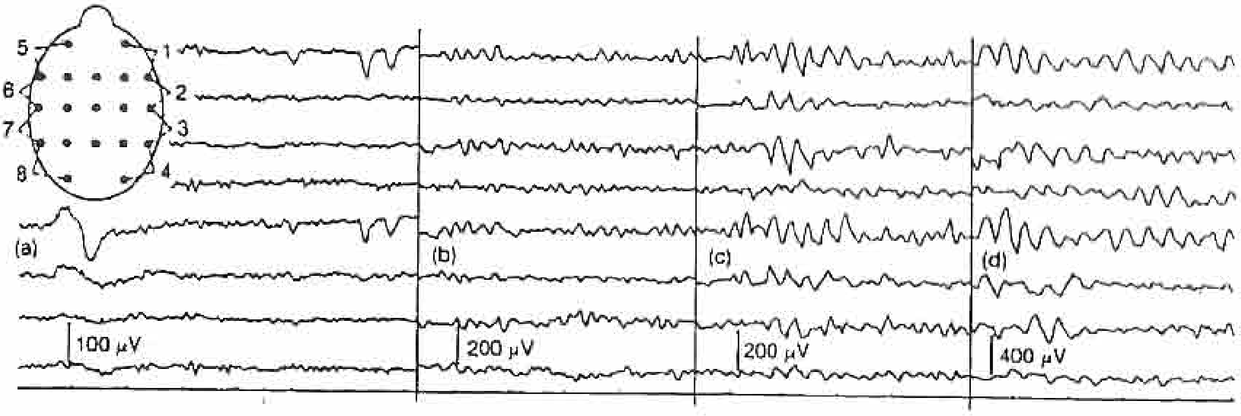


Fig. 76-8. Respuesta a la hiperventilación en un niño de 6 años: *a*, antes de la hiperventilación; *b*, después de medio minuto de hiperventilación; componentes de 4-6 Hz en todas las áreas; *c*, después de un minuto y medio; *d*, después de dos minutos y medio. Nótese la presencia de ondas delta de 3 Hz y de aproximadamnete 500 µV de amplitud. (De Kiloh y col., 1981.)

padecimiento. Tuvo la idea de medir la velocidad de avance de su propio escotoma. Suponiendo que éste podía ser producido por una depresión propagada a través de las zonas corticales donde está representada la visión, pudo calcular, a partir de la velocidad de avance del escotoma, la velocidad de propagación que debía tener la onda de depresión. Lo notable fue que la velocidad coincidió con la conocida para la depresión propagada.

En lo que respecta a los efectos de la hipoxia aguda (por falta de circulación o de oxígeno), se sabe que todo el cerebro, y no sólo la corteza, entra en un estado parecido al de la depresión propagada. Después, si la hipoxia se prolonga, el daño se hace irreversible. Se considera probable que la depresión desempeñe un papel en la rápida pérdida de conciencia que acompaña a ese estado.

En cuanto a los golpes fuertes en la cabeza, se sabe que pueden hacer rebotar el cerebro dentro de la caja craneana, lo que podría originar uno o más focos de depresión propagada con pérdida de la conciencia.

BASES NEUROANATOMICAS, NEUROFISIOLOGICAS Y CELULARES DEL EEG

Algunos preliminares neuroanatómicos. Antes de considerar los fenómenos electrofisiológicos que subyacen en la producción de las ondas del EEG, es conveniente resumir las características de la organización cortical que poseen mayor relevancia para explicar el origen del EEG.

Las neuronas que forman parte de la corteza cerebral están distribuidas en capas. Teniendo en cuenta el número de capas y su origen embriológico, la corteza se divide en tres grandes regiones: arquicorteza, paleocorteza y neocorteza. La más antigua desde el punto de vista filogenético es la arquicorteza (corteza hipocámpica), a la que le sigue en antigüedad la paleocorteza (algunas regiones de la parte medial del lóbulo temporal). La neocorteza es de aparición más reciente. Tanto en la arquicorteza como en la paleocorteza las neuronas se distribuyen en tres capas, mientras que en la neocorteza lo hacen en seis.

Lo primero que llama la atención en la neocorteza es la unidad morfológica de sus elementos constitutivos. Por donde se busque, desde los mamíferos más primitivos hasta el hombre, sólo se hallan dos categorías celulares fundamentales: células piramidales y estrelladas. Las células piramidales poseen axones que dejan la corteza para alcanzar otras partes de la corteza homolateral y contralateral y regiones más lejanas del sistema nervioso. Hay experimentos farmacológicos que sugieren que el neurotransmisor piramidal es un aminoácido. Las células estrelladas son redondeadas u ovaladas y su axón jamás deja la corteza. Se distinguen dos tipos de células estrelladas:

1) Células cuyo axón se orienta verticalmente poniéndose en contacto con las diversas capas. Hacen sinapsis con neuronas cuyo cuerpo está en el tálamo y se encargan de transportar la información recibida a otras neuronas, piramidales o no, de su columna. Contienen péptidos intestinales vasoactivos (VIP) o colecistocinina (CCK).

2) Células con axón orientado horizontalmente. Entre éstas figuran las células en cesta, llamadas así porque su axón envuelve como un cesto al soma de las piramidales. Es altamente probable que su neurotransmisor sea el GABA.

El concepto de *categoría celular* es muy importante; este vocablo hace referencia a aquellas neuronas que en un mismo centro nervioso tienen la misma forma de soma y de arborizaciones axónicas y dendríticas. A este criterio puramente morfológico se añaden otros de naturaleza bioquímica, como la clase de neurotransmisor, la reactividad a anticuerpos monoespecíficos o la dotación de proteínas, lípidos y polisacáridos (Changeux, 1983). Según los criterios morfológicos, el número de categorías es realmente exiguo, y es probable que los otros criterios obliguen a aumentarlo. Sin embargo, algunos investigadores estiman razonable pensar que, en comparación con el número total de células, las categorías serán siempre relativamente pocas (Changeux, 1983). Otros (Young, 1978) opinan que probablemente no haya dos neuronas que sean exactamente iguales. Según los datos disponibles, la neocorteza se compone de una exigua (en comparación con el total de células) cantidad de categorías celulares, que se repiten gran número de veces. Esto sería análogo a lo que sucede cuando, aplicando los métodos de la teoría de la información en el procedimiento de codificación por grupos, se hace una elección múltiple entre los elementos de un alfabeto de pocas letras para expresar un número de palabras tan grande como se desee. Y esto es lo que precisamente ha podido observarse en el curso de la evolución de los mamíferos: aumento siempre creciente del número de neuronas, pero con repetición de pocas categorías. En este sentido, la corteza cerebral humana es como un inmenso texto escrito en un sistema de codificación que usa un alfabeto de relativamente pocas letras. Este texto viene precedido en el devenir evolutivo por otros de menor extensión. Dicho con otras palabras, las neuronas son como las letras de un alfabeto con las cuales pueden construirse palabras, frases, parágrafos, capítulos y libros, que constituyen programas productores de los distintos modelos de comportamiento (Young, 1978).

La observación del cerebro por los primeros histólogos reveló notables diferencias entre las distintas áreas cerebrales a pesar de la uniformidad de categorías celulares constitutivas. Esas diferencias residen en: 1) el espesor de las áreas, que no siempre es el mismo; 2) la densidad de los acúmulos celulares; 3) la distinta distribución de las dos categorías en las seis capas. Al observar esa gran variabilidad, muchos investigadores la atribuyeron a variaciones en el número y distribución de las neuronas corticales. Recientes investigaciones cuantitativas (Rockell y col., 1980) revelaron, sin embargo, un hecho realmente sorprendente, como se verá a continuación. Este grupo de investigadores, desentendiéndose de las variaciones de espesor cortical y de densidad de los acúmulos celulares por unidad de volumen, decidieron estudiar el número total de neuronas a través de todo el espesor de la corteza en el interior de una columna prismática de espesor y longitud constantes ($25 \times 30\ \mu m$). Con este procedimiento descubrieron algo muy notable: existe el mismo número de neuronas por prisma, exactamente 110 ± 10, cualquiera que sea el área cortical considerada, con excepción del área visual, que tiene 2,5 veces más. Esos investigadores descubrieron otro hecho, si se quiere aún más sorprendente: la misma cifra de 110 ± 10 expresa el número de neuronas por prisma en macacos, ratones, ratas, gatos y seres humanos. Aquí también constituye excepción el área visual, que en los primates y el hombre tiene 2,5 veces más neuronas. Si esto es así, es evidente que todo aumento de la superficie cortical trae aparejado un incremento del número total de neuronas. Habiendo alrededor de 146.000 neuronas por mm^2 de superficie cortical, cualquiera que sea la especie de mamífero considerada, se ha calculado que la rata, con cerca de 5 cm^2 de superficie neocortical, tiene aproximadamente 65 millones de neuronas. El chimpancé, con 4,9 dm^2, dispone de 7.100 millones. El gorila, con 5,4 dm^2, tendrá 7.800 millones. Finalmente, el hombre, y ésta es una de las razones de su superioridad cerebral, con 22 dm^2, poseerá más de 20×10^9 neuronas. Sin embargo, la superioridad humana no puede estar basada únicamente en la magnitud de la superficie neocortical, pues hay animales como el delfín que tienen más superficie, con el doble de circunvoluciones y entre un 10 y 40% más de células.

Si grande es el número de neuronas, muchísimo mayor es el número de sinapsis. En efecto, una muestra de corteza tomada al azar contiene aproximadamente 600 millones de sinapsis por mm^3, lo cual indica que habría alrededor de 10^{14}-10^{15} sinapsis neocorticales. Se adquiere una idea más precisa de lo que esta cifra significa al considerar que si se pudiese contar mil sinapsis por segundo, se tardaría entre 3.000 y 30.000 años para hacerlo con todas las sinapsis neocorticales (Changeux, 1983). En la corteza cerebral hay sinapsis de tipo I y II. Las sinapsis tipo I son en general excitadoras y terminan sobre espinas dendríticas. Las tipo II son en general inhibidoras y terminan en el soma y las dendritas. Cabe agregar que la población de células gliales es alrededor de 10 veces mayor que la neuronal. Al reflexionar sobre estos datos cuantitativos y considerar que la actividad EEG surge en medio de ese enorme número de células, se tendrá una idea de las grandes dificultades que afronta el neurofisiólogo para comprender plenamente el funcionamiento cortical y el significado del EEG.

A pesar de la pronunciada diferenciación funcional y morfológica de la corteza, pueden descubrirse principios comunes que rigen su plan de organización. Por lo pronto, se conoce su disposición en columnas (Powell y Mountcastle, 1959; Mountcastle, 1978) y bandas (Hubel y Wiesel, 1977). Se especula, además, con una posible organización en "cristales" (Changeux, 1983). También hay principios comunes que gobiernan la organización de las conexiones. En este sentido, una de las generalizaciones que pueden hacerse es que la corteza tiene dos clases de vías de entrada: unas proceden del tálamo y otras de diversas partes de la corteza del hemisferio homolateral o del contralateral. Las que provienen del tálamo se distribuyen principalmente por la capa IV. A su vez, las neuronas de esta capa envían axones a las capas más superficiales y profundas de su columna. En cambio, las procedentes de la corteza lo hacen en las capas II y III. Las vías de salida están constituidas por los axones de las neuronas de las capas II, III, V y VI.

GENESIS DE LAS ONDAS EEG Y SU BASE CELULAR

Consideraciones preliminares. Para una mejor comprensión de los fenómenos que subyacen en la producción de las ondas EEG consideraremos los siguientes factores:

a) los datos experimentales básicos que orientaron a los investigadores en la dirección correcta;

b) las propiedades fundamentales de las neuronas implicadas en la producción de las ondas EEG;

c) la diferente amplitud según el método de registro utilizado para estudiar las propiedades mencionadas en b);

d) la polaridad de los potenciales neuronales según el método de registro utilizado;

e) la clase de potenciales postsinápticos de las células piramidales;

f) las llamadas propiedades de restricción de campo de los tejidos cerebrales;

g) las propiedades eléctricas de los tejidos interpuestos entre la corteza cerebral y los electrodos de registro;

h) la región de las células piramidales adonde arriban los ingresos productores de potenciales postsinápticos y la distancia de esa región a la superficie cortical;

i) los factores que determinan la sincronización o desincronización de gran número de potenciales postsinápticos;

j) las convenciones adoptadas para interpretar la polaridad de las ondas registradas en la superficie cerebral.

Datos experimentales que orientaron a los investigadores en la dirección correcta. La primera idea de los investigadores que abordaron este tema fue que los potenciales EEG podían deberse a la sincronización de los potenciales de acción (PA) de los millones de neuronas corticales. Sin embargo, aparte de la improbabilidad de una sincronización perfecta, los PA son mucho más breves y tienen más amplitud que las ondas EEG. Por otra parte, se ha demostrado que el tejido nervioso posee propiedades eléctricas similares a las de un filtro pasabajos, por las cuales los PA se atenúan mucho más rápidamente con la distancia que los potenciales lentos.

Li y Jasper (1953) enfocaron el problema con una metodología a la cual se recurre a menudo en neurofisiología: la tentativa disociativa. Cuando se sospecha que un fenómeno produce otro, se intenta disociarlos. Pues bien, esos investigadores observaron en gatos sometidos a anestesia profunda que las ondas EEG persistían a pesar de la desaparición de los PA. Esto sugería fuertemente que dichas ondas no podían deberse a dichos potenciales.

A medida que se profundizaron las investigaciones apareció un hecho muy significativo: existe una fuerte correlación entre las ondas EEG superficie-negativas y los potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) del soma y de las dendritas de las células piramidales. Asimismo, existe correlación entre las ondas superficie-positivas y los potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) de esas mismas regiones piramidales. Esto puede verse en la figura 76-9.

Si se introduce gradualmente un electrodo muy fino en la corteza de un gato ligeramente anestesiado (esa aneste-

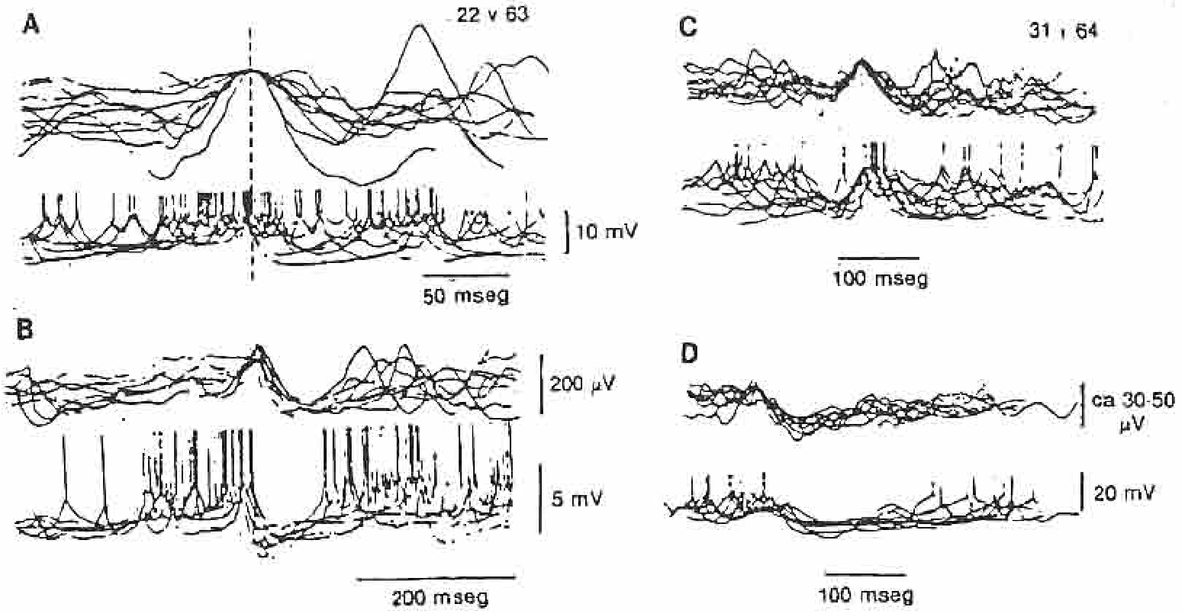


Fig. 76-9. Trazados superpuestos de dos tipos de ondas EEG de superficie (trazado superior de cada par) y de la actividad simultánea de una neurona cortical subyacente (trazado inferior de cada par). Una misma célula en *A* y *B* y otra célula en *C* y *D*. *A* y *C*. Pueden verse ondas EEG negativas que corresponden a PPSE y descargas. *B* y *D*. Se ven ondas superficie-negativas seguidas por una positividad asociada con PPSI en las células. (De Creutzfeld y col., 1966.)

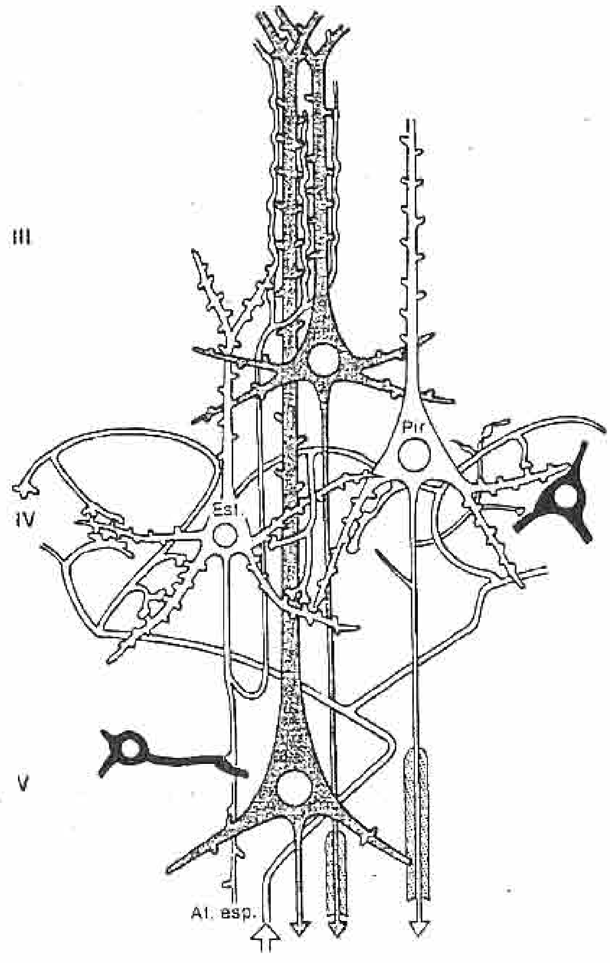


Fig. 76-10. Neurona piramidal cortical y células estrelladas. Circuito neuronal excitador de los aferentes sensoriales específicos (*Af. esp.*). Tanto las neuronas piramidales (*Pir.*) como las estrelladas (*Est.*) son contactadas monosinápticamente, mientras que las interneuronas inhibidoras lo son disinápticamente. Nótese que la dendrita apical se extiende por varias capas. Las neuronas inhibidoras aparecen en *negro*. Las dendritas apicales de las células piramidales de las láminas III y V son los principales blancos de los axones ascendentes de las células estrelladas. (De Szentágothai, 1978.)

sia produce husos y ondas lentas corticales), puede demostrarse que hay por lo menos tres generadores de actividad EEG. Uno se localiza en las capas corticales superficiales y produce los husos superficie-negativos de la anestesia ligera. Otro se ubica en las capas profundas y produce husos superficie-positivos, mientras que el tercero da lugar a las ondas lentas superficie-positivas (Calvet y col., 1964).

Propiedades fundamentales de las neuronas implicadas en la producción de las ondas EEG. Señaladas las células piramidales como unas de las principales protagonistas de los fenómenos de las ondas EEG, cabe preguntarse cuales de sus propiedades justifican tan importante papel. Esto es lo que se considerará a continuación.

1. ***Propiedades derivadas de su morfología, extensión y ubicación.*** Las células piramidales tienen arborizaciones dendríticas especialmente aptas para integrar la gran variedad de información procedente de muy diversas regiones y que arriban por sus vías de ingreso. Las dendritas apicales se orientan perpendicularmente a la superficie neocortical y se caracterizan por extenderse a través de varias capas dado que son peculiarmente largas (1 mm o más) (fig. 76-10). Las sinapsis que se encuentran en los confines del árbol dendrítico reciben el nombre de ingresos lejanos por estar lejos del segmento inicial del axón, que, como es sabido, es el sector de la célula donde se decide o no el disparo del PA que viajará por el axón hacia otras regiones del SNC.

2. ***Propiedades funcionales.*** a) *Presencia de múltiples "zonas gatillo" que amplifican las corrientes sinápticas.* Existe una gran diferencia funcional entre las motoneuronas espinales y las células piramidales de la corteza cerebral. Mientras las primeras poseen una sola zona gatillo ubicada en el segmento inicial del axón, las segundas tienen varias, en sus arborizaciones dendríticas. La zona gatillo de la motoneurona es un segmento integrador de la célula, ejecutor del balance de ingresos sinápticos de distinto signo que convergen sobre dendritas y soma. En estas células, los ingresos que llegan al soma y terminan cerca del segmento inicial del axón ejercen una acción más poderosa que los que convergen sobre las dendritas más alejadas. *Las células piramidales, al poseer varias zonas gatillo en sus dendritas, tienen nuevas posibilidades. Por lo pronto, en cada una de ellas pueden generarse PA y no solamente potenciales postsinápticos.* Como todos los de su clase, esos PA son conducidos activamente. Se manifiestan bajo la forma de espigas lentas y rápidas. La conducción activa permite que lleguen a la zona gatillo del segmento inicial del axón potenciales no atenuados por la distancia. Esa zona constituye algo así como un embudo o vía final común. Resulta entonces evidente que las zonas gatillo adicionales desempeñan la función de "elevadores de tensión" que confieren a los ingresos lejanos su eficacia modificadora del potencial de reposo del segmento axónico inicial. Si la conducción fuese solamente electrotónica,

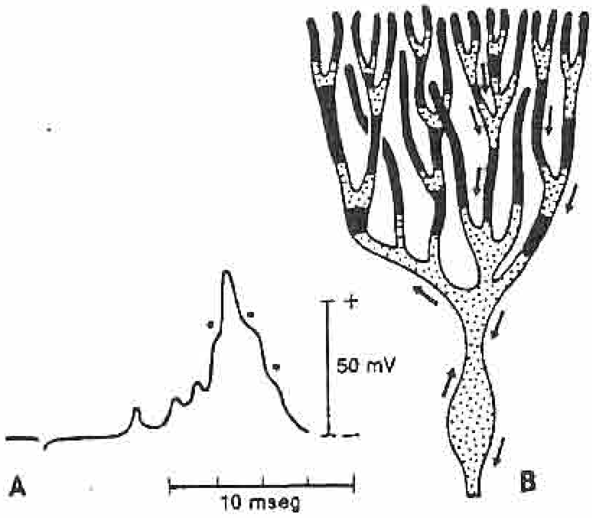


Fig. 76-11. Potenciales de acción dendríticos producidos por acción de las zonas gatillo de las neuronas corticales. *A.* Registro intradendrítico de las células de Purkinje. Nótese la presencia de tres potenciales de acción (todo o nada) precediendo a la mayor despolarización. Los *puntos negros* a la izquierda y derecha de la gran despolarización corresponden, probablemente, a espigas dendríticas. *B.* Representación esquemática de los eventos electrofisiológicos posteriores a la activación ortodrómica de las dendritas. Las *áreas punteadas* son regiones capaces de gatillar espigas dendríticas. La estimulación procedente de las fibras paralelas provoca respuestas activas que se inician en las dendritas y se suman probablemente en los puntos de ramificación dendrítica (*flechas hacia abajo*). Cuando un impulso se inicia en el axón, solamente es conducido hasta las dendritas proximales (*flechas hacia arriba*). (Modificada de Llinás y Nicholson, 1971.)

o sea, pasiva, se crearía un serio problema para la eficacia de esos ingresos lejanos, porque en un recorrido tan largo los potenciales se atenuarían considerablemente. Además, la existencia de espigas lentas permite su suma, lo que es significativo para la producción de ondas EEG.

El descubrimiento de múltiples zonas gatillo se hizo en las neuronas piramidales del hipocampo (Spencer y Kandel, 1961, 1968). Al introducir microelectrodos en el soma se notó la presencia de pequeños potenciales que denominaron prepotenciales rápidos y que se atribuyeron a respuestas dendríticas activas registrables en el soma. Posteriormente se pudo registrar directamente en las dendritas de las células de Purkinje del cerebelo (Llinás y Nicholson, 1971), que por ser muy extendidas se prestan admirablemente para este tipo de estudios. Se descubrieron así potenciales dendríticos caracterizados por poseer varias muescas en sus fases ascendentes y descendentes (fig. 76-11). Esas muescas son producidas por la superposición de diversos PA dendríticos.

Estos hallazgos fueron confirmados en registros dendríticos directos realizados en cortes muy finos de corteza cerebral mantenidos *in vitro*. En células piramidales del hipocampo se observaron PA lentos y rápidos. Los lentos se deben a la entrada de Ca^{2+} porque se inhiben con la presencia de Mg^{2+}, ion que bloquea los canales de Ca^{2+}. Los rápidos se deben a la entrada de Na^+ ya que son inhibidos por la tetrodotoxina, que bloquea los canales de ese ion.

b) *Presencia de poderosas sinapsis inhibidoras cerca del soma*. Las sinapsis inhibidoras (tipo II) están en general más cerca del soma que de las dendritas. Este detalle, aparentemente banal, tiene gran importancia neurofisiológica, porque esa ubicación estratégica, cercana a la zona de toma de decisiones (el segmento inicial del axón), les permite ejercer una especie de censura inhibidora sobre la iniciación del PA. La acción de las células en cesta sobre las neuronas piramidales neocorticales es precisamente de este tipo. Los terminales de las células en cesta contienen GAD, que cataliza la síntesis de GABA.

Esos potenciales inhibidores tienen otra importante propiedad: son mucho más amplios y duran de 10 a 20 veces más (fig. 76-12) que otros potenciales inhibidores conocidos (por ejemplo, los de las motoneuronas espinales). La "cola" larga de estos PPSI permite, además, que la sucesión de varios de ellos mezclada con su superposición pueda prolongar notablemente la inhibición. Se tendría así una inhibición algo fluctuante, pero sostenida. Si, como se ha dicho, los PPSI y los PPSE desempeñan un importante papel en la génesis de las ondas EEG, se comprende fácilmente la relevancia de estas propiedades.

c) *Pospotenciales hiperpolarizantes muy pequeños y de corta duración*. Las células piramidales desarrollan pospotenciales muy pequeños y breves. Eso asegura la posibilidad de que se descarguen con una frecuencia que puede llegar a 100 Hz. Las neuronas piramidales, al proyectar hacia otras células corticales, las someten a intensos bombardeos sinápticos suscitadores de gran número de potenciales postsinápticos que a su vez influirán sobre el EEG. La propiedad piramidal mencionada establece una notable diferencia con otras neuronas, tales como las motoneuronas generadoras de pospotenciales más amplios y duraderos, que restringen mucho la frecuencia posible de descarga. Aquí es necesario señalar que de poco les serviría a estas neuronas una frecuencia mayor, puesto que sus efectores musculares no podrían seguirlas.

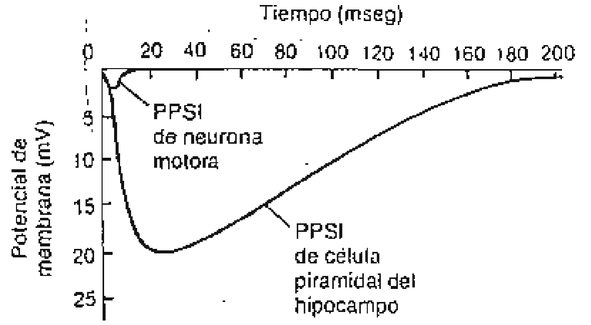


Fig. 76-12. Potencial postsináptico inhibitorio (*PPSI*) de una célula piramidal del hipocampo. Nótese la larga duración y la gran amplitud del PPSI. (Modificada de Spencer y col., 1968.)

Papel de la glía. Sus células exhiben cambios eléctricos pasivos ante las corrientes generadas por las neuronas (Abbot, 1991). Se considera que captan el K^+ que sale de las neuronas cuando éstas disparan sus PA, y de este modo contribuyen a la homeostasis del medio extracelular. Podría ocurrir lo mismo con ciertos neurotransmisores. Cuando las neuronas están activas, liberan un exceso de K^+ hacia el líquido extracelular que despolariza las células de la glía. Esto hace que fluya corriente desde las células despolarizadas hacia las células gliales en reposo (las células gliales agrupadas constituirían hileras o redes por donde circula corriente). Por supuesto, el circuito se cierra con una corriente extracelular en sentido contrario. Cabe señalar que el resultado neto de esas corrientes de iones es la remoción de K^+ allí donde está en exceso y su reemplazo por Na^+. Esta función glial es importante, porque el exceso de K^+ despolarizaría las neuronas y cambiaría su excitabilidad y el funcionamiento de las sinapsis. La glía protege, pues, la estabilidad funcional de las neuronas. En la epilepsia, el exceso de actividad neuronal acumularía tanto K^+ local que sobrepasaría la propiedad estabilizadora de la glía. Esta superación de la capacidad glial ocurriría también en la depresión propagada.

Diferente amplitud y polaridad según el método de registro utilizado para estudiar las propiedades mencionadas. Un mismo fenómeno (en este caso, los potenciales postsinápticos o los PA) se presenta de modo muy diferente según se capte dentro de la neurona, como es el caso de los registros intracelulares, o fuera de ella, como en los registros extracelulares.

1. *Diferencias de amplitud entre los registros intracelulares y extracelulares*. El primer hecho llamativo es que los registros intracelulares de las diferentes formas de actividad neuronal son siempre de mucha mayor amplitud que los extracelulares. Mientras los primeros son del orden de los milivoltios, los segundos sólo alcanzan los microvoltios. ¿Por qué esta diferencia tan acentuada? Para obtener la respuesta correcta seguiremos paso a paso lo que ocurre cuando los impulsos nerviosos llegan al terminal presináptico. Como se sabe, éstos provocan la liberación del transmisor, el que actúa sobre la membrana postsináptica y determina el establecimiento de una corriente que origina PPSE o PPSI, según la naturaleza de la sinapsis. Veamos primeramente lo que sucede en una sinapsis excitadora: la corriente establecida (I_{PPSE}) penetra en la neurona por la membrana postsináptica, origina el PPSE y sale por las regiones extrasinápticas. Dentro de la neurona, la corriente fluye, pues, desde la parte despolarizada hacia la polarizada. Circula luego por el medio extracelular desde la vecin-

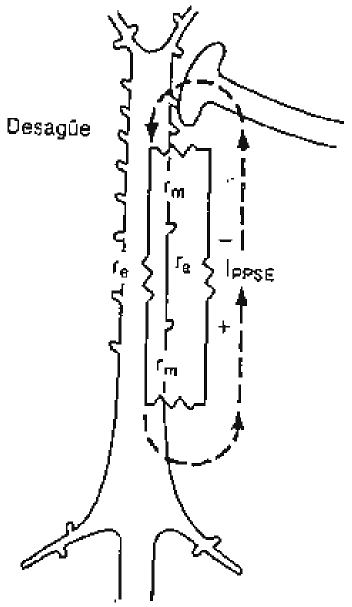


Fig. 76-13. Flujos de corriente dentro y fuera de una célula piramidal cortical. r_e, resistencia extracelular; r_m, resistencia de la membrana; r_a, resistencia del axoplasma; I_{PPSE}, corriente que da origen a un potencial postsináptico excitatorio.

dad de las regiones polarizadas hacia las despolarizadas, lo que cierra el circuito. El flujo se produce porque el medio extracelular se hace positivo, no exactamente en relación con la parte activa, sino respecto de su propio nivel de reposo. La región electropositiva del medio extracelular se denomina "fuente" y la electronegativa, "desagüe" o "pozo". La figura 76-13 muestra el sentido de la corriente con su fuente y su desagüe. La corriente es siempre la misma a lo largo de todo el circuito, sea que pase por la resistencia de la membrana (r_m) o por la del medio extracelular (r_e).

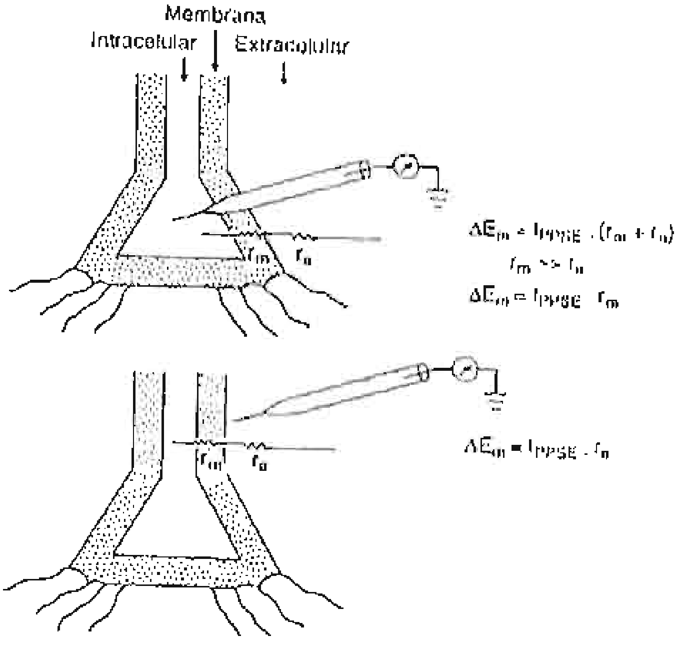

Membrana
Intracelular
Extracelular
r_m
r_e
$\Delta E_m = I_{PPSE} \cdot (r_m + r_e)$
$r_m >> r_e$
$\Delta E_m = I_{PPSE} \cdot r_m$
r_m
r_e
$\Delta E_m = I_{PPSE} \cdot r_e$

Fig. 76-14. Comparación de registros intracelulares y extracelulares. Se muestra la penetración o no del microelectrodo en una célula piramidal. El tamaño relativo de la membrana está exagerado con fines didácticos. La figura y las fórmulas muestran que la baja resistencia del medio extracelular determina que los potenciales extracelulares sean de mucho menor magnitud, pues mientras los registros intracelulares miden la caída de potencial a través de la membrana, los extracelulares miden la caída a través del líquido extracelular.

Las características electrofisiológicas del PPSE se pueden estudiar con microelectrodos extracelulares o intracelulares (fig. 76-14). Veamos primeramente lo que sucede al colocar un microelectrodo de registro fuera de la célula pero cerca de ella (registro extracelular). Con ese registro se puede medir el cambio de potencial en el líquido extracelular (ΔE_e) cuando la corriente I_{PPSE} pasa por él. Ese cambio será: $\Delta E_e = I_{PPSE} \cdot r_e$.

Veamos a continuación lo que sucede si se perfora la membrana, con lo cual el microelectrodo penetra en la célula (registro intracelular). Con él estaremos en condiciones de medir el cambio del potencial de membrana (ΔE_m) cuando la misma corriente I_{PPSE} pasa a través de aquélla. Este cambio será: $\Delta E_m = I_{PPSE} \cdot r_m$. Ahora bien, como r_e es mucho menor que r_m, resulta que ΔE_e es mucho menor que ΔE_m. *La baja r_e, comparada con r_m, es la causa de que los potenciales extracelulares sean de mucho menor magnitud que los intracelulares.*

Lo hasta aquí explicado se comprenderá mejor calculando la diferencia entre los potenciales intracelulares y extracelulares en un ejemplo en el que, dado el valor de ΔE_m, debamos calcular ΔE_e. Supongamos que, luego de haber insertado un microelectrodo de registro en una neurona piramidal, hallamos experimentalmente que el valor del PPSE es de 7 mV. ¿Cómo haremos para efectuar el cálculo? En primer lugar, debemos recordar que la corriente producida por el PPSE es igual a lo largo de todo el circuito que incluye a la r_e y la r_m. Siendo esto así, la ley de Ohm y la igualdad de las corrientes se convierten en instrumentos esenciales del cálculo. En efecto, por ellas tendremos:

$$\frac{\Delta E_e}{r_e} = \frac{\Delta E_m}{r_m}$$

Reemplazando por los valores conocidos:

$$\frac{\Delta E_e}{5 \cdot 10^1\ \Omega} = \frac{7 \cdot 10^{-3}\ V}{1 \cdot 10^5\ \Omega}$$

De aquí:

$$\Delta E_e = \frac{5 \cdot 10^1\ \Omega}{1 \cdot 10^5\ \Omega} \cdot 7 \cdot 10^{-3}\ V = 35 \cdot 10^{-7}\ V = 3{,}5\ \mu V$$

Mientras el potencial intracelular es de 7 mV, el extracelular alcanza apenas 3,5 µV.

Si en lugar de tratarse de un PPSE se hubiese tratado de un PPSI, también hubiese sido de mucho menor amplitud el registro extracelular que el intracelular, por las mismas razones explicadas para los PPSE.

El segundo hecho importante, con referencia a los registros intracelulares, es que pueden ser despolarizantes o hiperpolarizantes según que la neurona sea sede de PPSE o de PPSI, respectivamente.

2. *Mantenimiento de la polaridad de los registros intracelulares independientemente de la ubicación del microelectrodo dentro de la célula.* La polaridad de los potenciales captados con microelectrodos intracelulares depende de la naturaleza excitadora o inhibidora de la sinapsis. Sin embargo, una vez que la polaridad ha sido determinada por esa naturaleza, queda inalterada y permanece independiente de la posición del microelectrodo dentro de la neurona. Los PPSE, en condiciones normales, siempre despolarizan por deberse a la entrada de iones positivos. La posición del electrodo podrá influir en la amplitud de esos potenciales, pero nunca en su signo (fig. 76-15). Lo mismo puede decirse de la polaridad de los PPSI hiperpolarizantes.

3. *Diferente polaridad de los potenciales registrados extracelularmente según la posición del microelectrodo o del macroelectrodo respecto de las neuronas.* Algo muy distinto ocurre en los registros extracelulares. Consideremos primeramente qué sucede cuando se usan microelectrodos. En ese caso, la posición de sus finísimas puntas influye decisivamente en la polaridad de los potenciales registrados. La relación especial de la citada punta con las corrientes que circulan hacia adentro o hacia afuera de la neurona determina polaridades distintas según los casos. Esto se comprende con la ayuda de la figura 76-15. El microelectrodo que está arriba y a la derecha se encuentra muy cerca del "desagüe", o sea, del lugar donde la corriente penetra en la neurona piramidal, pues allí hay una sinapsis excitadora y, por lo tanto, el lado negativo de la caída de potencial a través de la membrana. El registro correspondiente tiene, pues, polaridad negativa. En cambio, el microelectrodo situado abajo y a la derecha se encuentra cerca de la "fuente", o sea, del punto donde la corriente sale de la neurona. El registro será, en este caso, de polaridad positiva.

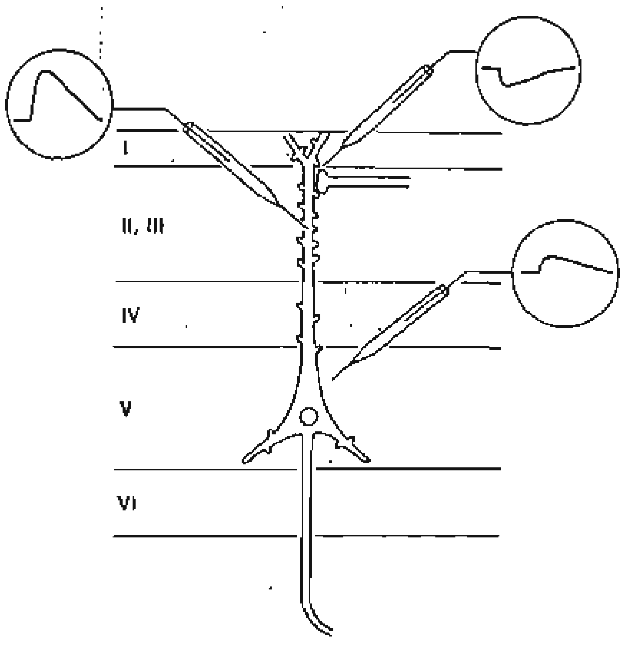


Fig. 76-15. Representación de los dos métodos clásicos de registro: intracelular y extracelular. El registro extracelular de arriba está cerca del desagüe, mientras que el de abajo lo está de la fuente. El superior se registra como una desviación hacia abajo, mientras que el inferior lo hace como una desviación hacia arriba. A la izquierda se ve un electrodo ubicado dentro de la célula; su polaridad no varía cualquiera que sea la posición del microelectrodo.

La figura 76-16 explica lo que sucede con macroelectrodos extracelulares colocados sobre el cuero cabelludo. Como en todo registro extracelular, la posición de los electrodos es crucial para interpretar la actividad subyacente. En *A* una célula piramidal está en reposo y por lo tanto uniformemente polarizada. En *B* esa neurona se despolariza en su dendrita apical y en consecuencia fluye corriente por el medio extracelular. En *C* se ve cómo las corrientes entre dendritas y soma viajan en el conductor de volumen. Los trazos interrumpidos representan las líneas equipotenciales que cortan perpendicularmente las de corrientes. Entre las equipotenciales merece destacarse Z-Z', única que se extiende hasta el infinito. Esto reviste mucha importancia, pues cualquier electrodo de referencia común colocado a considerable distancia de la neurona yacerá prácticamente sobre ella. Por otra parte, cualquier punto más arriba de ella tendrá un potencial intermedio entre el de la dendrita y el soma. En *D* se ve que si un electrodo X se coloca más arriba de la línea Z-Z' y se lo mueve de modo que permanezca más cerca de D que de *S*, será siempre negativo con respecto a Y. Si, en cambio, se lo ubica cerca de *S*, será positivo con respecto a Y. En *E* se observa que

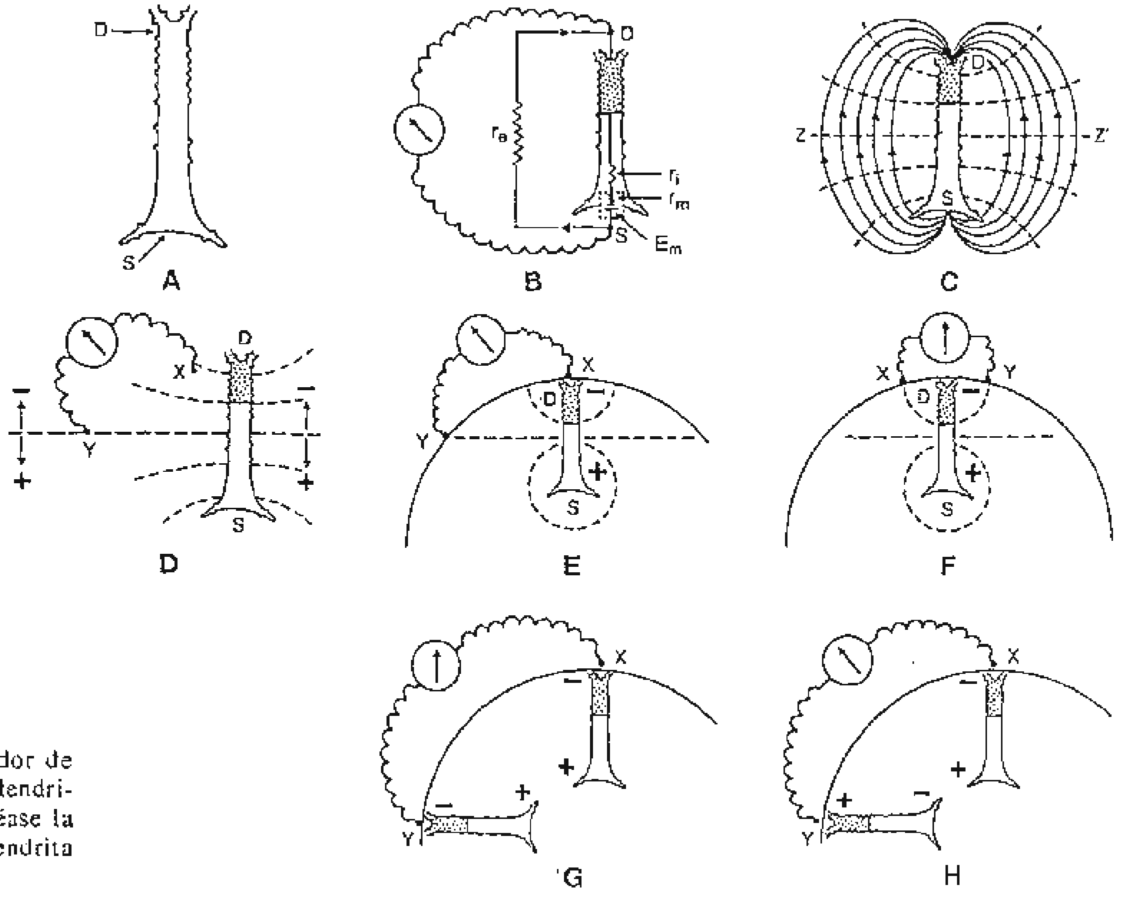


Fig. 76-16. Potenciales alrededor de una célula piramidal cuando la dendrita apical está despolarizada (véase la explicación en el texto). *D*, dendrita apical; *S*, soma.

hay un sector de circunferencia que representa la superficie del cráneo. Aquí las cosas son muy diferentes, pues las posibilidades de movimiento del electrodo X con respecto a la neurona son muy limitadas por la sencilla razón de que las dendritas están siempre orientadas perpendicularmente a la superficie craneana (excepto cuando la neurona está ubicada en un surco). La obvia consecuencia es que el electrodo yacerá siempre más cerca de la dendrita apical que del soma. Además, nunca se puede determinar desde la superficie del cráneo si la negatividad o positividad de los potenciales registrados se debe, respectivamente, a una despolarización o hiperpolarización de la dendrita apical. En efecto, si X es negativo respecto del electrodo indiferente, puede deberse tanto a una despolarización de la dendrita apical como a una hiperpolarización del soma. Si, en cambio, X es positivo respecto del electrodo indiferente, la causa puede ser tanto una hiperpolarización de la dendrita apical como una despolarización del soma. En *F* y en *G* se ve un hecho de importancia fundamental: hay situaciones en que no se registra nada a pesar de haber actividad subyacente. En *F* se observa que X e Y están sobre una de las líneas de equipotencialidad, con la consecuencia de que nada se registra a pesar de que la dendrita esté activa, como lo muestra la figura. En *G* la situación es diferente, pero el resultado el mismo: X e Y están ambos sobre dipolos diferentes, pero despolarizados en el mismo sitio apical, con la consecuencia de que no se registra nada. En *H* se ve que si por acción sináptica la polaridad de una de esas neuronas se invierte, vuelve a registrarse actividad.

Localización de las fuentes y los desagües según la naturaleza excitadora o inhibidora de la sinapsis. Ya se vio que allí donde se activa una sinapsis excitadora se produce un desagüe. En cambio, cuando la que se activa es una sinapsis inhibidora, allí se produce una fuente.

Propiedades de restricción de campo de los tejidos cerebrales. En las secciones anteriores se vio que los registros extracelulares son de mucho menor voltaje que los intracelulares. El ejemplo allí utilizado era el del registro de una sola neurona, pero en la realidad un microelectrodo suele captar la actividad de varias neuronas. Las señales provienen en gran parte de neuronas muy cercanas y en pequeñísima parte de las más alejadas. Esto significa que el campo eléctrico creado por las neuronas se extiende muy poco a través de los tejidos cerebrales. Esta es una de las características más llamativas de la actividad eléctrica cerebral y determina que la actividad captada sea muy diferente según las posiciones del microelectrodo o del macroelectrodo, que varían dentro de distancias de apenas 1 o 2 mm. Esta propiedad de los tejidos cerebrales, consistente en la atenuación de los potenciales a muy poca distancia de su origen, recibe el nombre de restricción o atenuación de campo. A la pequeñez de los potenciales extracelulares se agrega, pues, su fuerte atenuación con la distancia. Tanto es así que, cuando con electrodos separados por distancias de algunos milímetros se registran actividades similares, debe sospecharse que la similitud se debe a que las neuronas en estudio están comandadas por una fuente común o a que hay conexiones entre ellas.

Condiciones que permiten la suma de los potenciales postsinápticos y, ulteriormente, la captación del resultado de esa suma en la piel. A raíz de lo que antecede, todo parece conspirar contra una adecuada captación de los potenciales en la superficie del cráneo. En efecto, a la extrema pequeñez de éstos, se suma la atenuación de campo que los disminuye cuadráticamente con la distancia a partir de su origen. Sin embargo, pueden ser registrados cómodamente, lo cual demanda una explicación satisfactoria. Esta explicación reside fundamentalmente en los siguientes hechos:

a) las ondas que se captan en la superficie del cerebro (ECoG) o en la del cuero cabelludo (EEG) son el resultado de la suma algebraica de gran número de potenciales sinápticos sincrónicos o asincrónicos de las neuronas piramidales;

b) los tejidos que rodean la corteza cerebral (meninges, hueso y piel) son, en general, eléctricamente pasivos y no exhiben el fenómeno de restricción de campo, como lo hace el tejido nervioso;

c) se ha demostrado que el tejido nervioso tiene propiedades eléctricas similares a las de un filtro pasabajos por las cuales los PA se atenúan mucho más rápidamente con la distancia que los potenciales lentos.

El marcapaso para la corteza. Una de las primeras cuestiones que se plantearon los investigadores fue la de averiguar si los potenciales sinápticos de las neuronas piramidales eran producidos por impulsos nerviosos procedentes de otras neuronas corticales o de algún marcapaso subcortical. Las investigaciones de Burns (1951) marcaron el inicio de los esfuerzos en ese sentido. Este investigador desarrolló una preparación experimental consistente en fragmentos corticales totalmente privados de conexiones nerviosas, pero que conservaban intacta su irrigación sanguínea. Esos fragmentos permanecían vivos en la corteza de gatos no anestesiados. En esas condiciones, el citado autor verificó una ausencia total de potenciales espontáneos. Por tanto, según esos experimentos, la corteza no tendría en sí misma la capacidad de generar potenciales. Estos resultados provocaron considerable controversia, pues otros investigadores pudieron registrar actividad de base y husos (Kristiansen y Coustois, 1949; Andersen y Andersson, 1968). Sobre todo después de este último trabajo, es opinión generalizada que las células corticales pueden generar actividad por sus propios medios, pero que generalmente lo hacen comandadas por uno o varios marcapasos extracorticales. A favor de esta interpretación hay algunas investigaciones muy significativas. Una de ellas es la ya mencionada, en la que se observó que las ondas EEG persisten aunque la anestesia haya suprimido los impulsos nerviosos e impida cualquier recorrido intracortical de éstos. Otra es que la talamectomía suprime durante varias horas, con posterior recuperación, los husos corticales espontáneos (Kristiansen y Coustois, 1949). Es lógico comprender el interés de los investigadores por dilucidar la ubicación del supuesto marcapaso. Por lo pronto, la preparación *"cerveau isolé"* de Bremer (véase cap. 77) desde hacía largo tiempo venía indicando que, de existir un marcapaso, debía de estar ubicado por encima del tronco cerebral, pues en ella hay, en un primer período, un predominio muy pronunciado de actividad lenta cortical. Luego, Dempsey y Morison emprendieron una serie de experimentos que constituyen una de las contribuciones más importantes de la neurofisiología moderna, como se verá a continuación.

1. *Papel de los núcleos talámicos inespecíficos.* Al respecto, resulta interesante señalar que una investigación sobre los efectos de la estimulación del cabo central del nervio ciático seccionado (Dempsey y col., 1941) condujo al descubrimiento del importante papel desempeñado por los núcleos inespecíficos del tálamo en la génesis de la activi-

dad cortical. En efecto, estos investigadores observaron que al estimular ese cabo central aparecían dos tipos de respuestas: una, precoz, se registraba en la corteza somatosensorial primaria e iba seguida por otra, tardía e inespecífica, que sorprendentemente se extendía por las cortezas de ambos hemisferios cerebrales. Naturalmente, desearon averiguar las vías seguidas para producir el extraño fenómeno. Primeramente descartaron la mediación del núcleo talámico específico. El casi obligado paso siguiente consistió en estimular los núcleos talámicos inespecíficos. Así, observaron que la estimulación eléctrica produce potenciales muy parecidos a la respuesta secundaria y que también se extienden por ambos hemisferios. Esa respuesta tiene las siguientes particularidades:

a) Sólo es provocada por estimulaciones de 6 a 12 Hz.

b) Su amplitud crece desde la respuesta al primer estímulo, que puede ser nula o muy pequeña, hasta la segunda, tercera, cuarta, etc. Ese aumento progresivo determinó que los potenciales fuesen llamados potenciales de reclutamiento (Dempsey y Morison, 1942a y b; Morison y Dempsey, 1942) (fig. 76-17, *A* y *B*).

c) Tiene modulaciones de amplitud, con aumentos y disminuciones que tienden a establecer ciclos. Esa modulación continua es muy parecida a la de los husos de la anestesia barbitúrica. Hay también otras similitudes con los potenciales barbitúricos; por ejemplo, los potenciales son mayores en las regiones donde los husos barbitúricos son también mayores (fig. 76-17, *C*), o sea, en las áreas asociativas.

d) Es de larga latencia (25 mseg o más), en comparación con la corta latencia de las respuestas a la estimulación de los núcleos específicos.

e) En animales despiertos y tranquilos implantados crónicamente, aparece por estimulación de los núcleos del sistema central comisural. Tiende a disminuir con el alerta intensa o por estimulación de la formación reticular mesencefálica.

Debemos recalcar que la estimulación a alta frecuencia no sólo no produce la respuesta de reclutamiento, sino que desencadena una desincronización cortical (véase cap. 77).

Dada la similitud entre potenciales de reclutamiento y husos barbitúricos, resultó atinado pensar que ambos tipos de potenciales implicaban la actividad de los mismos núcleos talámicos, es decir, los inespecíficos. Posteriormente (Morison y col., 1943) se descubrió que la actividad de esos núcleos era modulada como los potenciales de reclutamiento. Además, se demostró una clara correlación entre los husos talámicos y corticales (Andersen y col., 1967) (fig. 76-18, *A*). Con microelectrodos se comprobó que las ondas de esos husos talámicos estaban formadas por la aparición alternante de PPSE y PPSI (Andersen y Sears, 1964) (fig. 76-18, *B*).

Resta suministrar una explicación satisfactoria que justifique la frecuencia y modulación de las ondas talámicas, así como la sincronización de los husos entre los distintos núcleos del tálamo. Al respecto, cabe señalar que una propuesta de solución de estos problemas fue hecha por Andersen y Sears (1964) y por Andersen y Andersson (1968). El primero de los equipos citados elaboró un modelo que explicamos en la figura 76-19. Esta explicación está basada fundamentalmente en:

a) la interacción de dos grupos de neuronas talámicas: las células de relevo talamocorticales (RTC) que proyectan hacia la corteza y las interneuronas inhibidoras;

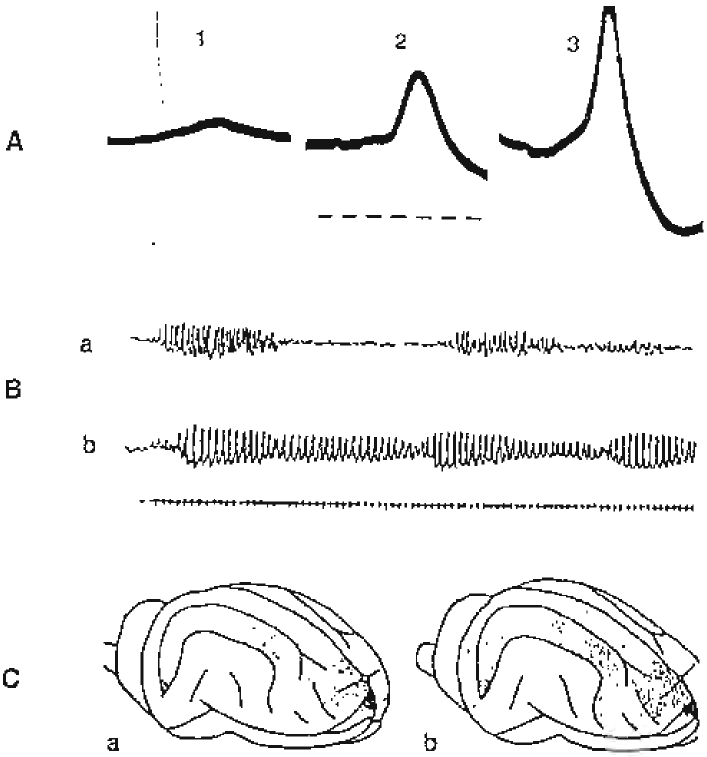


Fig. 76-17. *A*. Respuestas de reclutamiento registradas en la corteza asociativa del gato (animal anestesiado con embutal), a consecuencia de estímulos sucesivos a razón de 8 por segundo, aplicados en los núcleos inespecíficos del tálamo (*1*, *2*, *3*) (trazado indicador de tiempo: intervalos de 10 mseg). *B*. Nótese la semejanza entre los husos barbitúricos de 8-12 Hz (*a*) y la respuesta de reclutamiento en la misma área cortical (*b*). (Tomadas de Morison y Dempsey, 1942.) *C*. Mapa de la corteza del gato que muestra en puntillado la distribución espacial de la respuesta de reclutamiento (*a*) y los husos espontáneos de 8-12 Hz (*b*). (Tomada de Dempsey y Morison, 1942.)

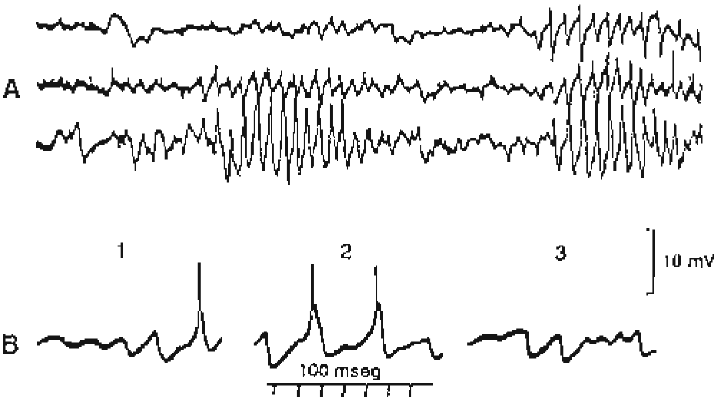


Fig. 76-18. *A*. Correlación entre la actividad de husos en el tálamo y en la corteza. Los dos trazados superiores corresponden, respectivamente, a los núcleos medial y lateral del tálamo. El trazado inferior corresponde a la región cortical hacia la cual se proyecta el núcleo talámico lateral. Nótese la presencia de dos grandes husos corticales. Durante el primero de ellos, hay una buena correlación entre la actividad del núcleo talámico lateral y la corteza. Obsérvese que el núcleo talámico medial permanece "silencioso". En el segundo de ellos ambos núcleos muestran actividad fásica. Esto sugiere que la excitación puede haberse propagado desde el núcleo talámico lateral hacia el medial. (De Andersen, Andersson y Lomo, 1967.) *B*. Registros intracelulares de una neurona talámica durante un huso barbitúrico. El registro muestra PPSE (hacia arriba) y PPSI (hacia abajo) alternantes. Los registros se tomaron al comienzo (*1*), en la mitad (*2*) y al final (*3*) del huso. (De Andersen y Sears, 1964.)

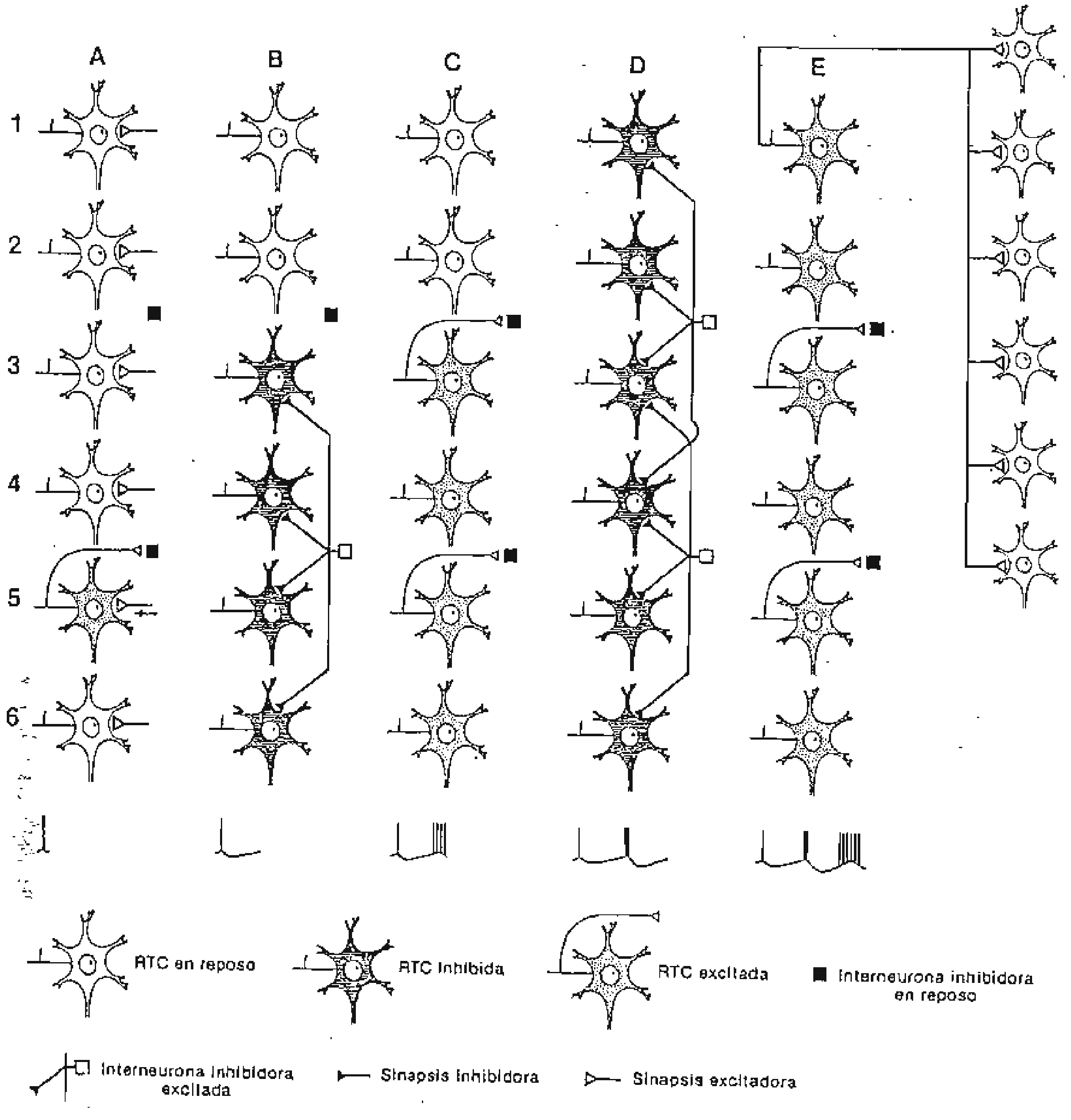


Fig. 76-19. Ilustración del modelo de Andersen y Sears (1964) (explicación detallada en el texto).

b) la hiperexcitabilidad que se desarrolla cuando concluye la inhibición de una célula; ésta es una de las propiedades biofísicas fundamentales de las membranas neuronales, de la misma naturaleza que la excitación posanódica.

El sistema funcionaría de acuerdo con la secuencia siguiente (fig. 76-19):

1) Un tren de impulsos llega a varias RTC, por las fibras presinápticas portadoras de información desde otras partes del sistema nervioso. Sin embargo, los PPSE sólo alcanzan el umbral de descarga en unas pocas RTC. Una de esas células se representa en la figura 76-19 como célula 5 de la columna *A*.

2) La neurona 5 de la columna *A*, a raíz de lo descrito en 1), descarga impulsos nerviosos que excitan a la interneurona inhibidora.

3) La interneurona inhibidora inhibe entonces un número mayor de RTC (no sólo a la neurona 5, sino a la 3, 4 y 6 de la columna *B* que antes no habían producido impulsos).

4) Las neuronas 3, 4, 5 y 6 de la columna *B* permanecen inhibidas durante un tiempo relativamente largo a causa de que, como se vio anteriormente, los PPSI son relativamente grandes y duraderos.

5) Cuando pasa la inhibición, la neurona 5 juntamente con las neuronas 3, 4 y 6 de la columna *B* desarrollan la excitabilidad posinhibición. En consecuencia, las neuronas 3, 4 y 6, que antes no habían podido descargarse, son ahora capaces de hacerlo junto con la 5, siempre bajo el influjo del bombardeo presináptico.

6) La neurona 3, al descargarse, excita a una nueva interneurona inhibidora (arriba y a la derecha de la columna *C*).

7) Con la contribución de la nueva interneurona, todas las RTC son inhibidas (1, 2, 3, 4, 5 y 6 de la columna *D*).

8) Las RTC 1, 2, 3, 4, 5 y 6 desarrollan a su vez hiperexcitabilidad posinhibición, se descargan, y así continúa el proceso.

Con este proceso, el número de neuronas talámicas que generan impulsos es cada vez mayor. Sin embargo, después de cierto número de ciclos, posiblemente por pérdida de sincronismo de las descargas, el número de RTC excitadas comienza a disminuir.

Por supuesto, las cosas no suceden en la realidad de un modo tan esquemático. Sin embargo, se comprende cómo el juego combinado de la excitación y la inhibición puede contribuir a explicar mucho de lo que acontece en el sistema nervioso. Hay además dos hechos que hablan a favor de lo propuesto por Andersen y Sears. Uno es que, de acuerdo con ello, la longitud de cada ciclo tendrá que ser igual a la duración combinada de un PPSE y PPSI. Esta es del orden de los 100 mseg. Como 1000/100 = 10, la frecuencia será de 10, lo cual corresponde al rango de frecuencias del ritmo alfa (8-12 Hz). Otro dato a favor es un recurso empleado cada vez que se elaboran explicaciones de este tipo: construir un modelo en computadora. Andersen (1966) elaboró con ese procedimiento un modelo del tálamo que tenía en cuenta la acción de ramificaciones axónicas recurrentes sobre "interneuronas inhibidoras", y pudo demostrar que un sistema así diseñado podía producir actividad rítmica modulada como los husos biológicos de reclutamiento.

En lo referente a la sincronización de husos entre los distintos núcleos talámicos, se acepta en general la explicación de Andersen y Andersson (1968), consistente en atribuir la sincronización a células distribuidoras que, por poseer axones largos, son capaces de comunicar un núcleo con otro (neurona 1 de la columna *E*).

Acabamos de referirnos a los mecanismos de la sincronización talámica. Con estos conocimientos se estuvo en condiciones de explicar fácilmente la sincronización de gran número de potenciales postsinápticos en la corteza cerebral con la consiguiente producción de ondas EEG: los impulsos talámicos sincronizados producen potenciales postsinápticos corticales igualmente sincronizados. *El ritmo básico generador o marcapaso para la corteza reside, pues, en los circuitos talámicos.*

2. *Camino seguido por las vías talámicas inespecíficas y papel de las específicas.* Se han demostrado algunas vías de conexión directa entre núcleos inespecíficos y la corteza. Sin embargo, al menos en parte, el camino debe ser indirecto en razón de las largas latencias de los potenciales de reclutamiento comparadas con las de las respuestas específicas.

3. *Marcapasos facultativos.* En general se considera que los núcleos específicos son importantes intermediarios entre los inespecíficos y la corteza. Andersen y Andersson sugirieron que cualquier núcleo del tálamo, específico o inespecífico, tendría potencialidad para actuar como marcapaso para la corteza. Habría, pues, según estos autores, marcapasos facultativos (fig. 76-18, *A*).

4. *Convenciones para asignar polaridad a los potenciales registrados en la superficie de la piel.* Convencionalmente, la desviación hacia abajo significa potenciales positivos y hacia arriba, negativos.

5. *Diferente punto de arribo de los ingresos específicos e inespecíficos.* El sitio de terminación de los ingresos corticales específicos e inespecíficos es diferente, y esto reviste importancia para la polaridad de los potenciales EEG. Los específicos terminan en la capa IV, mientras que los inespecíficos lo hacen en todas las capas. El punto de llegada a la corteza es crítico. No es lo mismo que lleguen a las partes superficiales que a las profundas. En efecto, ya se vio que en la región donde se activan las sinapsis de excitación se produce un "desagüe". La ubicación de ese desagüe será diferente según que el ingreso provenga del tálamo o de la propia corteza. Veamos en primer lugar lo que ocurre con los ingresos provenientes del tálamo. Estos pueden ser específicos o inespecíficos. Los específicos influyen sobre las células piramidales por medio de acciones monosinápticas que producen PPSE en la porción proximal de la dendrita apical (lejos de la superficie). Esto origina un desagüe en esa región, con formación de una fuente cerca de los electrodos que aparece en la superficie como un potencial positivo (hacia abajo) (fig. 76-20, *I*). Los in-

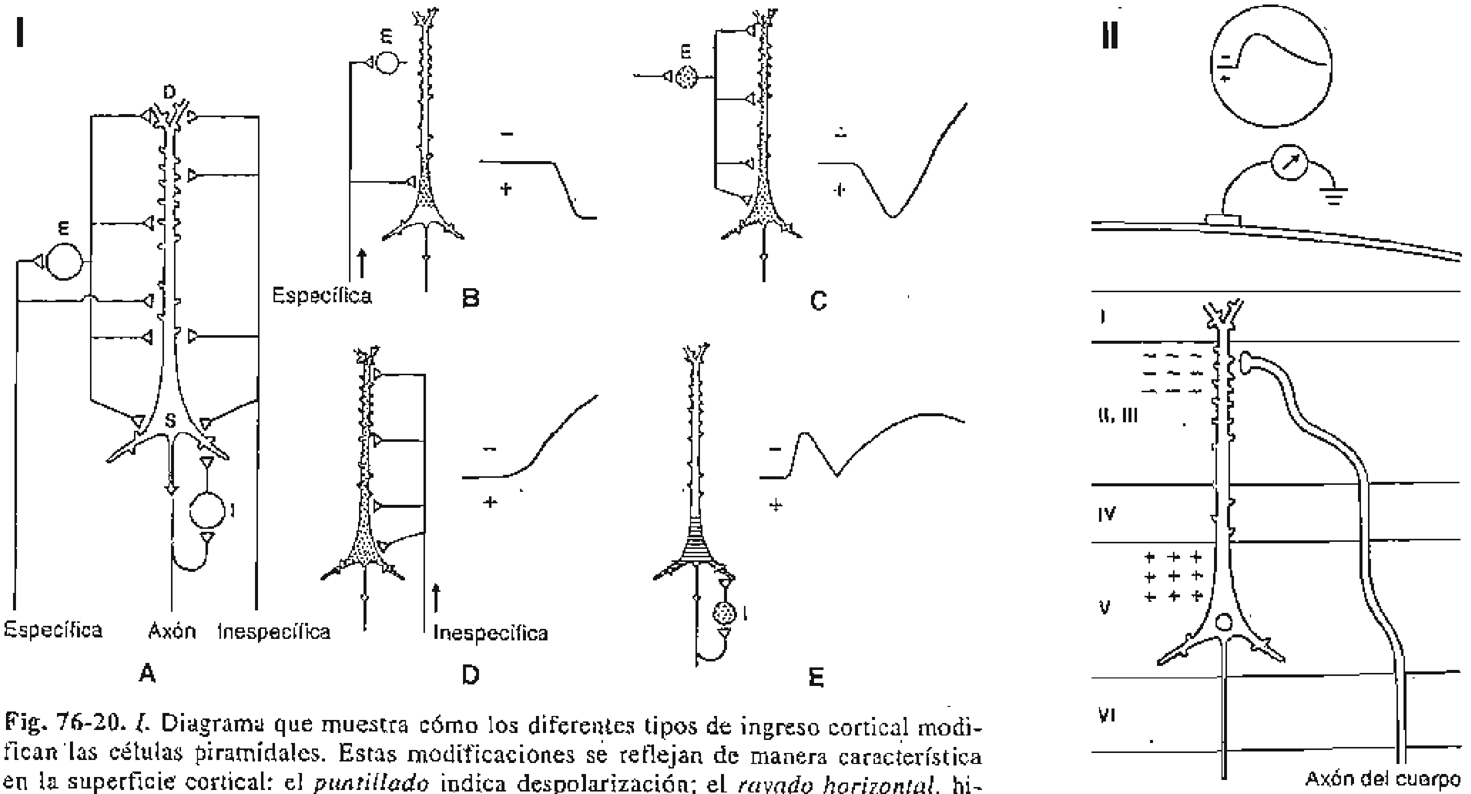


Fig. 76-20. *I.* Diagrama que muestra cómo los diferentes tipos de ingreso cortical modifican las células piramidales. Estas modificaciones se reflejan de manera característica en la superficie cortical: el *puntillado* indica despolarización; el *rayado horizontal*, hiperpolarización (explicación en el texto). *II.* Punto de llegada de un axón del cuerpo calloso a la porción distal de la dendrita apical. Nótese el desagüe cerca de la superficie y la fuente lejos de ella. Esto aparece en la corteza como una desviación hacia arriba.

gresos específicos también actúan indirectamente activando las células estrelladas de la capa IV, las que producen una despolarización de toda la célula piramidal y causan una onda superficie-negativa a continuación de la positiva.

Los ingresos inespecíficos producen despolarización a lo largo de toda la célula piramidal (fig. 76-20, *I*). Habrá, en consecuencia, un desagüe cerca de la corteza que se verá en ella como un potencial negativo (hacia arriba). Cuando en cualquier huso cortical se ve un potencial positivo, éste representa la pausa antes del próximo PPSE (Creutzfeld y col., 1966). A la producción de ese potencial positivo también puede contribuir algún PPSI nacido en la dendrita apical.

En cambio, los ingresos provenientes de la corteza homolateral o contralateral producen PPSE en la porción distal de la dendrita. Por tanto, habrá un desagüe cerca de la superficie y una fuente lejos de ella, lo que se registrará como un potencial negativo (hacia arriba) (fig. 76-20, *II*).

6. *Imposibilidad de determinar sin ambigüedad, con el sólo registro superficial, los eventos sinápticos subyacentes.* De lo expuesto anteriormente se comprende que una onda positiva registrada en la superficie del cráneo puede deberse tanto a una excitación superficial como a una inhibición profunda. Del mismo modo, una negativa puede ser el producto de una inhibición superficial o de una excitación profunda.

Visión de conjunto y resumen de la génesis del EEG. El EEG es el resultado de registrar las corrientes extracelulares asociadas a la actividad sumada de gran número de células individuales subyacentes a los electrodos de registro. Los potenciales postsinápticos desempeñan un papel fundamental en la producción de las ondas. No sucede lo mismo con los PA, que prácticamente no participan en esa producción, salvo en el caso del gran número de PA que viajan sincronizados a lo largo de las fibras talamocorticales y de los potenciales provocados por estímulos sensoriales. Los núcleos talámicos poseen generadores que provocan el viaje de señales rítmicas hacia la corteza cerebral. Cuando llegan a destino producen la despolarización rítmica de las dendritas apicales de las células piramidales. Esa despolarización da lugar a un flujo de corriente dentro de las células y fuera de ellas. Si las células piramidales están activas y sincronizadas, sus corrientes se suman y las ondas EEG serán de considerable amplitud. Esto puede explicar lo que ocurre durante el sueño, el ritmo alfa y cualquiera de las actividades conspicuas del EEG. Si los potenciales piramidales están desincronizados, las ondas serán desincronizadas y de baja amplitud.

POSIBLE PAPEL FUNCIONAL DE LA ACTIVIDAD EEG

Uno de los interrogantes más acuciantes es el suscitado por el posible papel fisiológico de la actividad electroencefalográfica. Muchos investigadores se preguntan si esa actividad es un mero epifenómeno de la actividad neuronal subyacente o si, por el contrario, es necesaria para algunas funciones cerebrales. Al respecto cabe considerar algunos hechos e hipótesis que contribuyen a determinar esas posibles funciones:

1. *Influencias descendentes.* Gatos sometidos a anestesia barbitúrica muestran descargas de la vía piramidal con cada ciclo de husos barbitúricos. Es posible que estas descargas desempeñen algunas funciones.

2. *Acción sobre los potenciales provocados corticales.* Los potenciales provocados y potenciales relacionados con eventos son fuertemente modificados por la actividad EEG de base.

3. *Acción sobre los procesos de aprendizaje.* Andersen y Andersson (1968) han enunciado la hipótesis de que los impulsos talámicos activan la corteza durante cada huso, lo que de este modo facilita cambios permanentes mientras están en marcha los procesos de aprendizaje.

4. *Nivel de conciencia.* El sueño en una de sus fases principales se acompaña de actividad lenta cortical con gran disminución del grado de conciencia. Por este motivo, se piensa que la actividad lenta interferiría en la conciencia. Sin embargo, esta hipótesis se compagina mal con la observación de que la atropina produce actividad lenta muy similar a la del sueño con mantenimiento del estado de conciencia.

5. *Organización de la actividad motora en relación con las entradas sensoriales e intervención en la "cuenta" del tiempo.* El cerebro genera ritmos y los utiliza para la organización de la actividad motora relacionada con los ingresos sensoriales. Además, cada ciclo sería como el tictac de un reloj que los sistemas corticosubcorticales usarían para "contar" el tiempo.

6. *Transmisión de información entre regiones del cerebro.* Se observó que cuando se establece relación entre diferentes regiones de la corteza, en ellas aparece sincrónicamente actividad dentro del rango gamma. Esto estaría relacionado con fenómenos cognitivos (Bressler, 1990).

7. *Relación con el aprendizaje y la memoria.* Se ha sugerido que las oscilaciones bioeléctricas del hipocampo dentro de la banda gamma, en animales de experimentación, tendrían un papel funcional en las actividades nerviosas superiores. Al haberse registrado dicha actividad en la circunvolución parahipocámpica humana, se supone que esa oscilación desempeñaría un papel en la memoria y en el aprendizaje por medio de la inducción del fenómeno de potenciación de largo plazo (véase cap. 78) (Hirai y col., 1999).

POTENCIALES PROVOCADOS Y POTENCIALES RELACIONADOS CON EVENTOS

Definición. La corteza cerebral despliega una actividad eléctrica continua durante toda la vida de un sujeto normal. Sea que éste se encuentre despierto o dormido, la actividad es incesante. Merced a la acción de los órganos de los sentidos, las variaciones energéticas del ambiente repercuten sobre las áreas sensoriales específicas y también sobre las inespecíficas. Sin embargo, no debe suponerse que esa repercusión sea fácilmente detectable. Los cambios eléctricos provocados por el impacto sensorial a menudo permanecen ocultos bajo la actividad espontánea de la corteza cerebral. A los efectos de describir esos cambios provocados, se los llama "señales" que se superponen a la actividad espontánea. Esos cambios se denominan, usual e incorrectamente en castellano, "potenciales evocados". Aquí los llamaremos *potenciales provocados* (PP). Su estudio pormenorizado está fuera del alcance de este texto. Los detalles pueden encontrarse en Orrison y col. (1995). Se distinguen, como veremos, de otros llamados *potenciales relacionados con eventos* (PRCE) por razones muy bien fundadas. En efecto, hay algunos potenciales eléctricos que no son provocados por estímulos sensoriales, sino por otros eventos fisiológicos. Con algunos ejemplos se comprenderá mejor este punto: si un sujeto es sometido durante cierto tiempo a un estímulo monótono y repetitivo que posteriormente se suspende en forma brusca, la corteza genera potenciales provocados por la desaparición del estímulo. Aquí, obviamente, el evento "desaparición" es el factor determinante del potencial.

Otro ejemplo: supongamos que el músico ejecutor del corno en una orquesta esté implantado crónicamente con electrodos y que los potenciales producidos puedan ser transmitidos telemétricamente al polígrafo de registro sin perturbarlo en su ejecución. Si el músico tiene que ejecutar un solo entre la interpretación del resto de la orquesta, es evidente que los momentos precedentes a su entrada le exigen gran atención. Esos momentos pueden ir o no acompañados de cambios fisiológicos tales como transpiración, taquicardia, aumento de la tensión muscular, etc. Sin embargo, hay un fenómeno cerebral infaltable: sobre un fondo de actividad beta aparece una desviación lenta negativa que se estima que se debe a potenciales neuronales y gliales y que alcanza su máxima amplitud en los momentos inmediatamente anteriores a la primera nota del solo (fig. 76-21). He aquí un ejemplo típico de PRCE no producido por estímulos externos.

Los PP son potenciales ligados temporalmente a estímulos, mientras que los PRCE están relacionados con eventos fisiológicos. Ambos se exteriorizan sobre la superficie del cráneo como una serie de fluctuaciones positivo-negativas. Se los caracteriza y diferencia por su latencia, su polaridad (o sea, su desviación desde la línea de base hacia la positividad o la negatividad) y su amplitud.

Debe tenerse en claro que tanto los PP como los PRCE están muy lejos de ser fenómenos homogéneos producidos por una sola clase de aconteceres neurofisiológicos en una misma estructura como podría ser la corteza. Por el contrario, deben considerarse secuencias de componentes superpuestos, cada uno de los cuales representa la actividad de diferentes poblaciones neuronales, muchas veces pertenecientes a distintas estructuras bastante alejadas de la corteza. Dicho con otras palabras, son secuencias de procesos activados serialmente, en las que cada uno de ellos constituye un componente.

Técnicas para el estudio de los potenciales provocados. Los PP y los PRCE no aparecen claramente destacados sobre el trasfondo de la actividad EEG de base. Esto se debe a que el cráneo produce una atenuación significativa de las señales neuroeléctricas captadas a nivel del cuero cabelludo (véase antes). Por este motivo, es necesario recurrir a programas computarizados de promediación que mejoran la relación señal-ruido y permiten detectarlos y estudiarlos adecuadamente. La promediación se basa en que el valor medio de la señal de ruido es cero. El estímulo (eléctrico, visual o auditivo) generado por el aparato estimulador provoca una respuesta sincrónica a nivel cortical cada vez que se repite la estimulación. Esta señal obtenida es acondicionada e inyectada en un CAD de tal manera que se efectúan un número determinado de lecturas siempre a partir de la orden de sincronismo del estimulador, que es obviamente independiente. Esto implica que a partir del instante en que el estimulador envía su señal de sincronismo se cargarán "n" posiciones de memoria con los valores instantáneos registrados de la señal a partir de dicho momento. Repitiendo este proceso sin aplicar estimulación real al individuo, aun cuando se utilice el sincronismo del estimulador, los valores registrados variarán aleatoriamente de un barrido al otro por su carácter de actividad espontánea. Se programa el sistema para que cada nuevo tren de datos no sea cargado sino operado algebraicamente en la memoria con el dato anterior. Dado que las señales son de carácter alterno, algunos valores se sumarán mientras que otros se restarán (el nuevo dato puede tomar valores positivos o negativos). Así, estadísticamente, toda señal espontánea y asincrónica con el sincronismo del estimulador deberá por fin extinguirse. Sin embargo, cierto tiempo después del sincronismo del estimulador debe aparecer una respuesta sincrónica con el estímulo, de polaridad y morfología determinadas. Estos componentes se sumarán a cada estimulación y tomarán un valor más grande y determinado cuanto más grande sea el número de estímulos o promediaciones. Pueden discriminarse con este método respuestas del orden de 1 µV aun con una actividad de fondo de 20 a 40 µV.

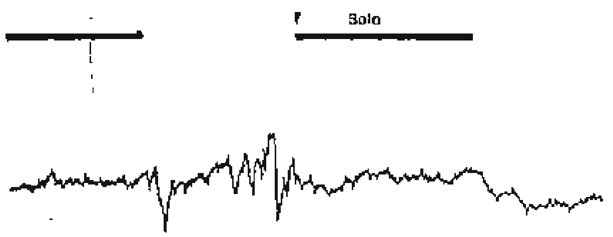


Fig. 76-21. Desviación lenta negativa que precede a la entrada en acción de un músico encargado de ejecutar un solo de corno. (De Rockstroh, 1982.)

Con ese procedimiento, las variaciones aleatorias de las ondas EEG que constituyen el trasfondo se anulan mutuamente, mientras que los PP y los PRCE promediados se destacan con nitidez sobre un fondo de "silencio" eléctrico. La figura 76-22 muestra la promediación de un PP somatosensorial. *Las ventajas del uso de computadoras no concluyen ahí, pues ayudan a determinar el grado de participación de las estructuras subcorticales en la producción de PP y PRCE. Así, en el caso de los potenciales auditivos, se pudo determinar la participación de las distintas estaciones de relevo y de las vías auditivas en la producción de los PP registrados en la superficie del cráneo* (fig. 76-23).

Los electrodos colocados sobre la piel del cráneo registran con mucho mayor nitidez los potenciales nacidos en la inmediata vecindad de los electrodos. Sin embargo, el método de promediación computarizada, al eliminar los potenciales aleatorios indeseados, permite ver claramente el promedio de los PP originados lejos de la corteza por aplicación de estímulos repetitivos. Tal es el caso de los pertenecientes a las estaciones de relevo o sus vías. Estos son potenciales de campo y, por su origen lejano, se denominan potenciales de campo lejanos (fig. 76-23).

Características de los PP. Los potenciales provocados tienen las siguientes propiedades:

a) Son de corta latencia.

b) Exhiben una distribución cortical específica para la modalidad sensorial estimulada. Por ejemplo, un estímulo visual o somatosensorial mostrará una secuencia y una distribución de componentes diferentes de las de un estímulo acústico. Esta propiedad se utiliza para la elaboración de mapas de la representación

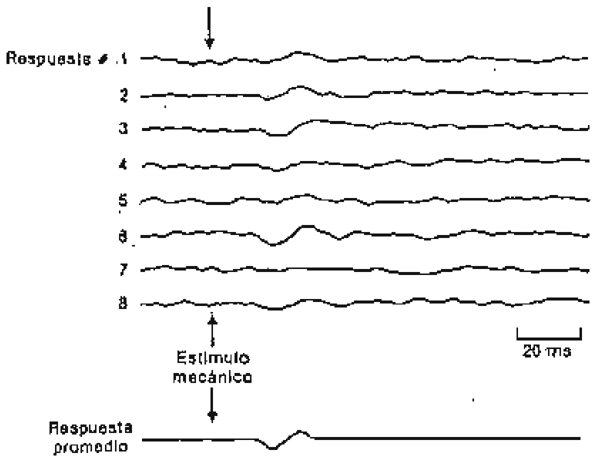


Fig. 76-22. Demostración de cómo la promediación de potenciales provocados aumenta la relación señal-ruido. En este caso se trata de un potencial provocado registrado en la corteza somatosensorial primaria después de aplicar un estímulo mecánico en la superficie del cuerpo. Nótese cómo, en los trazados superiores, la amplitud de la respuesta provocada es muy pequeña en comparación con la actividad EEG espontánea, hasta punto tal que se la distingue con cierta dificultad. Sin embargo, la promediación computarizada hace destacar la respuesta provocada sobre un fondo de "silencio" eléctrico (*trazado inferior*). (De Kandel, 1985.)

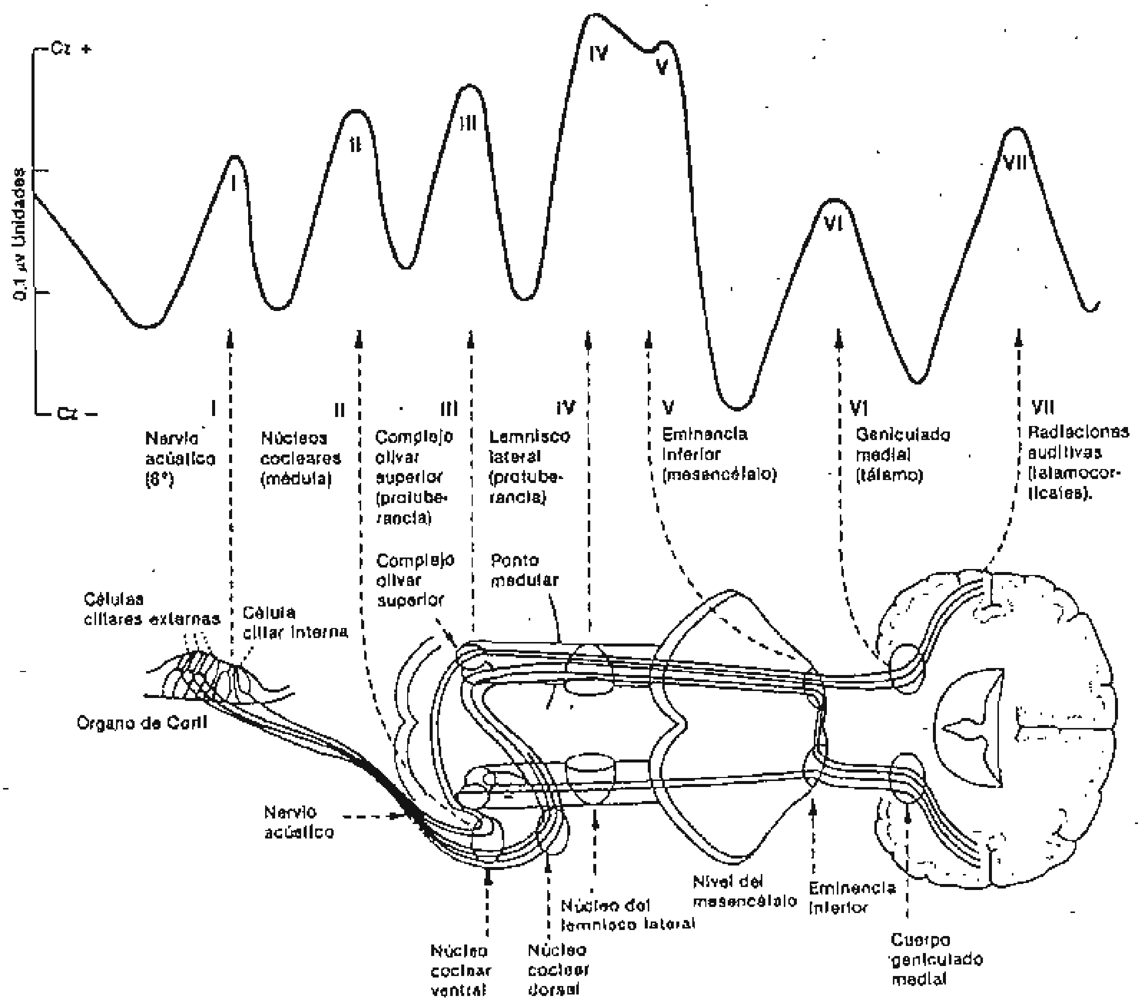

Cz +
Cz –
0,1 μV Unidades
I
II
III
IV
V
VI
VII
I Nervio acústico (8°)
II Núcleos cocleares (médula)
III Complejo olivar superior (protuberancia)
IV Lemnisco lateral (protuberancia)
V Eminencia inferior (mesencéfalo)
VI Geniculado medial (tálamo)
VII Radiaciones auditivas (talamocorticales).
Complejo olivar superior
Ponto medular
Células ciliares externas
Célula ciliar interna
Organo de Corti
Nervio acústico
Núcleo coclear ventral
Núcleo coclear dorsal
Núcleo del lemnisco lateral
Nivel del mesencéfalo
Eminencia inferior
Cuerpo geniculado medial

Fig. 76-23. Potenciales auditivos provocados y diagrama de las estructuras centrales que originan sus distintos componentes. La curva superior muestra los potenciales registrados en el punto C_z de la convención 10/20 (véase fig. 76-2). Las ondas señaladas con números romanos representan las respuestas llamadas de "campo lejano" porque se originan en puntos bastante distantes de la superficie cortical. (De De Weese y col., 1982.)

cortical de distintos sistemas sensoriales porque son aproximadamente reproducibles y predecibles en distintos sujetos y en diferentes momentos.

c) Están representados en las vías sensoriales clásicas y no solamente en la corteza. Es menester recalcar que la configuración espaciotemporal de los PP refleja la organización y la integridad de los receptores, de las vías de conducción sensorial y de las distintas estaciones de relevo. Esto es de considerable importancia en medicina pues tiene muchas aplicaciones diagnósticas. Por ejemplo, si una masa tumoral comprime una determinada vía o si con algún traumatismo se interrumpe su continuidad, esta situación se reflejará en el PP correspondiente. De este modo, pueden descubrirse lesiones en el tronco cerebral o en niveles talámicos.

d) Poseen una latencia y amplitud que dependen de los parámetros físicos del estímulo.

e) Tienen cierta independencia del estado de sueño o de vigilia del sujeto y aun de la inconsciencia, pero pueden ser modificados por esos estados.

f) Son bastante estables en un mismo sujeto.

g) Son reproducibles con cierto grado de confiabilidad en distintos sujetos.

Características de los PRCE. La característica más importante de los PRCE es que están determinados principalmente por los procesos motores, perceptivos y cognoscitivos del sujeto. Esto de ningún modo significa que no puedan ser influidos por estímulos externos, los cuales a menudo sirven de gatillo para su desencadenamiento. Pero la forma de las ondas provocadas, así como la relación temporal de sus componentes, guarda mayor relación con los procesos cognoscitivos puestos en marcha por el estímulo que por los parámetros físicos de éste.

Los PRCE exhiben las siguientes propiedades:

a) La latencia varía dentro de un rango comprendido entre 100 mseg y varios segundos.

b) Su distribución sobre la superficie del cráneo es inespecífica.

c) Son independientes de los parámetros físicos del estímulo.

d) Las respuestas no están inexorablemente determinadas por el estímulo gatillo. Los componentes pueden aparecer o no según las circunstancias.

e) Dependen fuertemente del estado psicológico del individuo y del contexto experimental.

Coexistencia de PP y PRCE. Un ejemplo en el que pueden verse a la vez PP y PRCE: se trata de un típico experimento de psicofisiología en el cual se solicita al sujeto de experimentación que preste atención a un clic acústico (señal [S]) que puede presentarse o no según las circunstancias. Este clic va siempre precedido de un estímulo visual consistente en un destello que recibe el nombre de estímulo de aviso (EA). El arreglo experimental y los resultados están representados en la figura 76-24.

En este experimento, los potenciales cerebrales se registran con dos procedimientos diferentes. Uno es el registro liso y llano de la actividad EEG. El otro somete los cambios eléctricos a los procedimientos de promediación computarizada ya explicados. El trazado EEG puede observarse en la parte superior de la figura 76-24. Sobre ese trazado se destaca la superposición de los PP por el estímulo de aviso (EA) y por la señal acústica (S). Esos potenciales se destacan poco sobre la actividad EEG de fondo, de modo que, para lograr que lo hagan claramente, se usan los métodos computarizados eliminadores del "ruido" de fondo. Aquí el ordenador promedió por separado las respuestas al EA administrado solo y las producidas por EA + S. En la parte inferior de la figura pueden verse los potenciales promediados. La línea vertical trazada a partir del momento de aplicación de S divide esa parte inferior en dos partes (izquierda y derecha). En cada una de ellas se ven diferentes fenómenos que se describen a continuación:

a) En la parte izquierda se observa que, después de la aplicación del estímulo visual EA, aparece un potencial bifásico señalado como $N_1 P_2$ que va seguido por otras ondas tardías marcadas como CNV. El potencial bifásico $N_1 P_2$ corresponde al PP visual.

b) En la parte derecha puede verse que, después de la aplicación del estímulo auditivo S, aparecen los PP auditivos señalados como I, II, III, IV, V y VI seguidos por otros tardíos y complejos, marcados desde N_0 hasta P_3.

c) En todo ese conjunto complejo hay elementos de interés que son de gran importancia en psicofisiología. Por lo pronto, cabe señalar que si se hubiese aplicado el estímulo visual a un sujeto sin pedirle que espere otro estímulo ni que haga algo, solamente hubiera aparecido el PP visual $N_1 P_2$. Del mismo modo, la aplicación del estímulo auditivo sólo habría producido el PP auditivo I-VI. Sin embargo, el hecho de haber instruido al sujeto para prestar atención o hacer algo tiene profundas consecuencias para la actividad eléctrica cerebral: determina la aparición de los potenciales tardíos. De estos últimos nos ocuparemos a continuación.

En primer lugar, ellos no son consecuencia directa del procesamiento de información por parte de los sistemas sensoriales, sino más bien la expresión de las operaciones nerviosas implicadas en la integración de señales sensoriales con las tomas de decisión que anteceden a los comandos para la acción. Son, pues, un valioso instrumento para estudiar fenómenos que hasta hace poco eran inaccesibles a la experimentación electrofisiológica. Esto es una prueba más de lo ya expresado en otra parte de este capítulo: la investigación sobre los potenciales masivos o globales tiene todavía mucho que ofrecer a la comprensión de los procesos íntimos del sistema nervioso y de las llamadas funciones superiores de éste. Es menester dedicarles mayor atención dado el relativo predominio de los estudios de unidades aisladas.

En la misma figura 76-24, después del PP visual se ve una onda marcada como CNV (*contingent negative variation*) o variación contingente negativa. Este desplazamiento negativo lento se ve siempre que el sujeto está listo para tomar decisiones. Por esta razón se lo denomina también onda de expectativa o de prontitud. Se ha descrito otra onda similar llamada *Bereitschaftspotential* o "potencial de estar preparado", que precede en alrededor de 1 seg a los movimientos autoiniciados.

Después del PP auditivo, también aparecen las ondas tardías que parecen vinculadas con los procesos de conferir atención a la señal de acuerdo con las instrucciones recibidas. Las últimas desviaciones, en particular N_2 y P_3, parecen relacionadas con "el interrogante de si es menester hacer algo y la incógnita de qué hacer". Otro sistema de nomenclatura denomina onda P-300 a la onda positiva P_3, porque aparece 300 mseg después del estímulo. Esta onda es de gran importancia psicofisiológica pues, según parece hasta ahora, sólo se presenta si el sujeto no puede predecir con certeza la aparición del estímulo. Si, por ejemplo, hubiese regularidad en la aparición de éste, comenzaría a disminuir de amplitud y podría llegar a desaparecer totalmente. Estos potenciales tardíos deben ser recordados como ejemplos típicos de PRCE, en tanto que los precoces son ejemplos de PP.

Condiciones que hacen posible el registro desde la superficie de potenciales originados en regiones muy alejadas de ella. Como se señaló en secciones anteriores, el tejido nervioso posee la propiedad de restricción de campo que impide registrar potenciales originados más allá de 1 o 2 mm del electrodo de registro. En consecuencia, resulta ineludible la siguiente pregunta: ¿cómo es posible registrar en la superficie del cráneo potenciales nacidos en el tronco cerebral, que se halla a varios centímetros de distancia?

1. *Consideraciones generales.* La respuesta está basada parcialmente en la eficacia de los métodos computarizados. Sin embargo, hay otros factores operantes que analizaremos a continuación:

a) En primer lugar es necesario tener en cuenta que las células generadoras de potenciales están sumergidas en un conductor de volumen. Del mismo modo que en electrocardiografía, la electroencefalografía clínica recurre a electrodos extracelulares ubicados a cierta distancia del lugar de generación de las señales. A pesar de que los potenciales obtenidos con esos dos métodos de registro son aparentemente muy diferentes, se debe tener en cuenta que son producidos por la misma secuencia básica de eventos biofísicos relacionados matemáticamente. El método de análisis que describe esa relación es la teoría del conductor de volumen. Ahora bien, la conducción de volumen a través de distancias tan considerables como las mencionadas es un hecho bastante inesperado dada la extrema pequeñez de los potenciales (en este aspecto, la diferencia con el ECG es muy marcada). Allison (1978) realizó experimentos en los que fue alejando progresivamente el electrodo de registro desde el punto de origen de un potencial. Comprobó que el potencial registrado, aunque muy pequeño, era todavía significativo a considerables distancias, con buena correspondencia entre los valores registrados y los calcu-

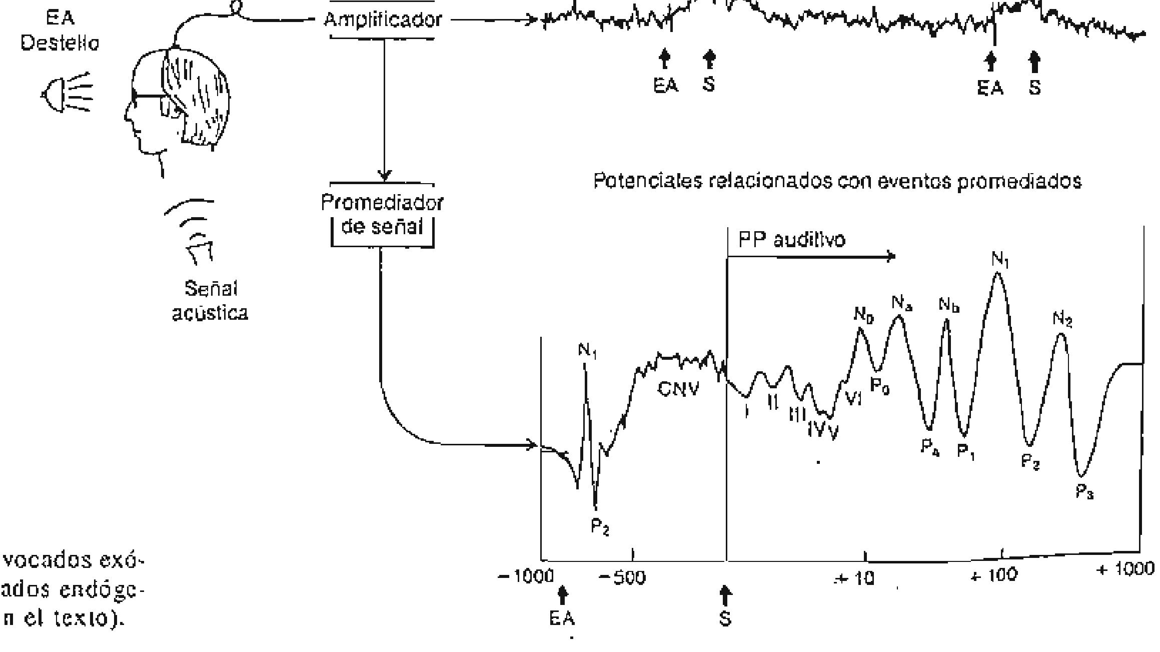


Fig. 76-24. Potenciales provocados exógenos y potenciales provocados endógenos (véase la explicación en el texto).

lados teóricamente. Sin embargo, es importante señalar que Allison supuso en sus cálculos que la conductividad a través del cerebro y sus envolturas es uniforme, lo cual no es enteramente exacto. En efecto, otros investigadores (Robinson y col., 1965) demostraron que la sustancia blanca tiene la máxima impedancia, y que es seguida en orden decreciente por la sustancia gris, la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Muchos investigadores consideran que estas diferencias de conductividad pueden determinar que el flujo de corriente dentro del cerebro tienda a seguir el camino de menor impedancia, o sea, el de aquellas regiones con acúmulo de líquido cefalorraquídeo. En consecuencia, los PP del tronco cerebral podrían ser captados fácilmente debido a que las corrientes recorrerían los sistemas ventriculares.

b) De lo antedicho se desprende que la mera investigación de los potenciales es insuficiente para resolver esos problemas, mientras que el estudio de las corrientes mismas puede ser muy fructífero. La investigación actual se orienta precisamente en ese sentido (Mitzdorf, 1986). También el estudio del magnetismo cerebral es un instrumento eficaz para el conocimiento de las modalidades de las corrientes. Esto es lo que mencionaremos brevemente a continuación.

2. *El neuromagnetismo en el estudio de los PRCE y las corrientes cerebrales.* Los experimentos clásicos de Oersted demostraron que hay campos magnéticos necesariamente asociados con el variable fluir de corrientes eléctricas. Por lo tanto, dado que en los tejidos biológicos fluyen corrientes iónicas, aparecen campos magnéticos asociados con ellas. En el caso de los PP, también hay diversas corrientes provocadas generadoras de campos neuromagnéticos provocados. Hay campos magnéticos detectables en muchos órganos del cuerpo. El corazón es uno de ellos y el cerebro, otro. La gran dificultad para el estudio de esos campos es su pequeñísima magnitud. Por ejemplo, los campos neuromagnéticos cerebrales son de aproximadamente seis órdenes de magnitud más débiles que el campo magnético terrestre, el cual actúa, por consiguiente, como ruido de fondo.

Se han desarrollado dispositivos que permiten el estudio de esos campos muy débiles (Kaufman y col., 1984). El principal es el llamado SQUID (*superconducting quantum interference device*), que permite estudiar, por ejemplo, el magnetograma provocado por estímulos sensoriales. La figura 76-25 muestra un magnetograma provocado por estímulos auditivos.

En otras partes de este texto se han explicado los procesos que generan los PA y los potenciales sinápticos. Esos fenómenos suministran el marco dentro del cual podremos considerar las posibles fuentes del campo magnético observado externamente. Tanto en los PA como en las despolarizaciones de las dendritas apicales de las células piramidales hay tres clases de corrientes (Plonsey, 1981):

a) las corrientes de conducción de volumen;

b) las corrientes intracelulares que fluyen por el interior de la célula;

c) la corriente de membrana propiamente dicha.

Ahora bien, hay una parte de la corriente de membrana que no se debe al gradiente de potencial eléctrico sino a los gradientes de concentración iónica dependientes en última instancia de las bombas de Na^+-K^+. Este componente no óhmico de la corriente de membrana se conoce con el nombre de "corriente impresa". En un medio homogéneo la corriente impresa es la única fuente de campos magnéticos, por la sencilla razón de que los campos debidos a las partes óhmicas de las corrientes, incluidas las de conducción de volumen, se anulan en razón de la simetría. En medios no homogéneos como el cerebro, la perturbación de la corriente de conducción de volumen, producida en las fronteras entre tejidos de diferente conductividad (véase antes), puede producir fuentes secundarias de campos magnéticos (Kaufman y col., 1984).

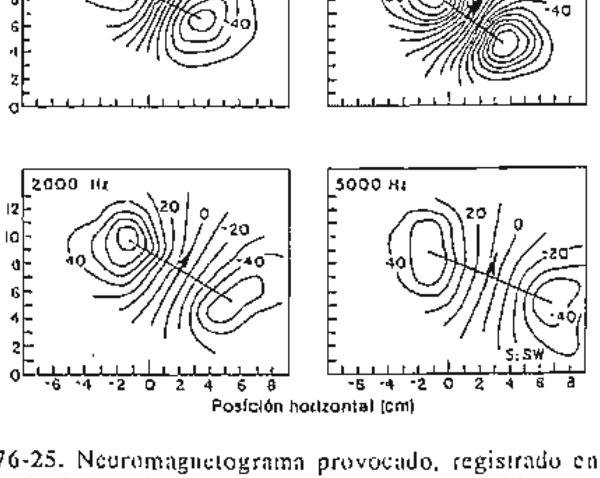


Fig. 76-25. Neuromagnetograma provocado, registrado en el cuero cabelludo y desencadenado por estímulos auditivos de diferentes frecuencias. Pueden observarse las líneas de contorno isocámpico.

MAGNETOENCEFALOGRAMA

Por supuesto, lo explicado con referencia a los PP vale también para el estudio de la actividad magnética espontánea, surgida a consecuencia de la actividad eléctrica espontánea cortical. El gráfico correspondiente recibe el nombre de magnetoencefalograma (MEG) (Lópes da Silva y Van Rotterdam, 1993). Así, por ejemplo, se puede estudiar el MEG de las bandas alfa, theta, el magnetohipocampograma, etc. En los próximos años, será posible el desarrollo de más aplicaciones clínicas y experimentales (Hari, 1993).

EEG PATOLOGICO

Consideraciones generales. Cuando se perturba el funcionamiento del sistema nervioso, el EEG puede perder sus características normales. Esto origina cambios en los dos parámetros fundamentales (amplitud y frecuencia) y/o en la aparición de asimetrías bioeléctricas en áreas homólogas. Varias afecciones nerviosas pueden producir alteraciones del EEG. Entre ellas merecen mencionarse las lesiones cerebrales y la epilepsia.

El EEG en las lesiones cerebrales. En diversas afecciones del sistema nervioso, como hemorragias, tumores, traumatismos o infecciones, los ritmos registrados se hacen más lentos. Los tumores determinan a menudo la producción de focos de ondas lentas polimorfas. Sin embargo, cualquier otra lesión puede crear focos deltógenos.

El EEG y la muerte cerebral. El EEG es un valioso auxiliar para el diagnóstico de la muerte cerebral. En efecto, el silencio eléctrico cerebral permanente es un índice de la muerte del cerebro, situación muy particular en la cual coexisten un cerebro muerto y un cuerpo vivo. En Estados Unidos, el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke estableció un conjunto de criterios y definiciones para determinar la muerte cerebral. Las comprobaciones que fundamentan esos criterios deben estar presentes durante 30 minutos como mínimo, 6 horas después del comienzo del coma y de la apnea. Dichos criterios son:

a) Coma: ausencia de reflejos cerebrales (un estado en el cual el sujeto no responde finalísticamente a estímulos externos; no obedece órdenes y no emite sonidos espontáneamente o en respuesta a estímulos dolorosos).

b) Apnea: ausencia de respiración espontánea manifestada por la necesidad de respiración artificial y sin tendencia por parte del sujeto a sobreponerse al ritmo impuesto, por lo menos durante 15 minutos.

c) Pupilas dilatadas.

d) Ausencia de reflejos cefálicos: pupilar, corneano, oculoauditivo, de estornudo, deglución, tos, etcétera.

e) Silencio eléctrico cerebral: trazado EEG con potenciales

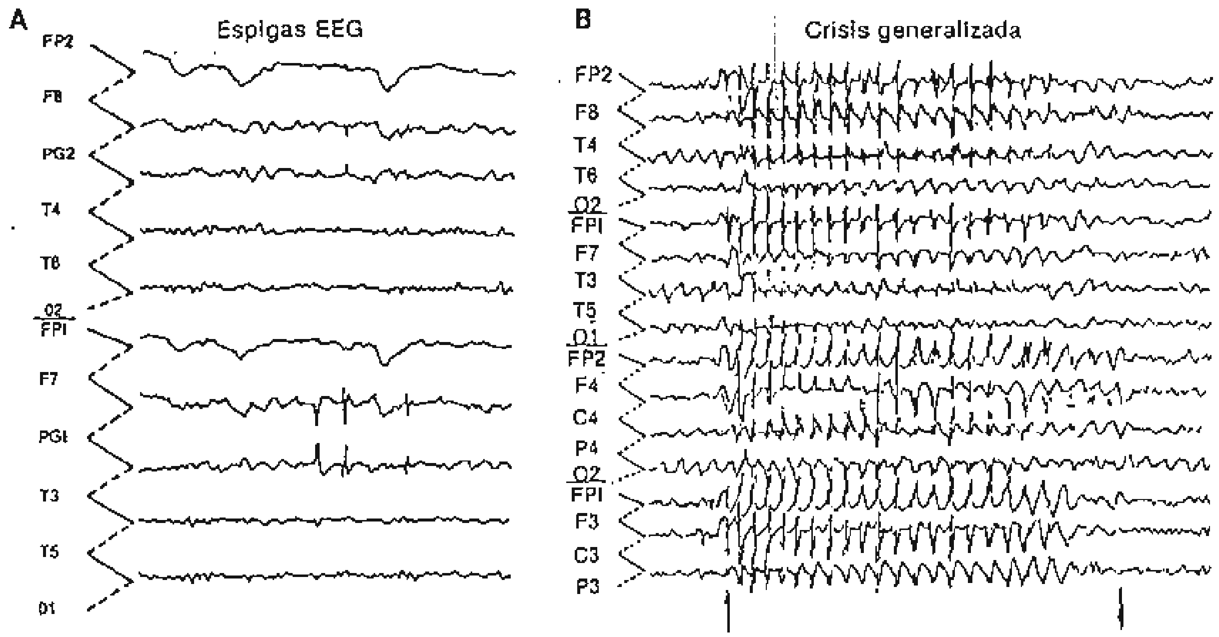


Fig. 76-26. *A.* Descarga epiléptica focal. *B.* Descarga generalizada.

no mayores de 2 µV, recogidos con pares de electrodos colocados simétricamente sobre el cerebro, con 10 cm de distancia interelectródica y una resistencia entre ellos de 100 a 10.000 ohm.

Esto reviste importancia médica, pues en general se adoptó el criterio de no mantener la vida sosteniendo la función cardíaca con respiración artificial cuando las funciones cerebrales superiores están definitivamente anuladas.

Epilepsia. Un detallado panorama del estado actual de los conocimientos sobre esta afección puede encontrarse en Wyllie (1997). Se trata de estados patológicos en los cuales hay excitabilidad anormal de las neuronas con producción de ataques o crisis periódicas impredecibles. Las crisis epilépticas son fenómenos paroxísticos motores, sensoriales o psicológicos producidos por descargas neuronales anormales originadas por hiperexcitabilidad neuronal. La descarga anormal se manifiesta en el EEG por formas de onda características: son las descargas ictales. En los intervalos entre las crisis también hay descargas anormales denominadas interictales.

También pueden aparecer descargas neuronales anormales a causa de otros procesos patológicos, como insuficiencia hepática o renal, traumatismos, tumores, alteraciones metabólicas e infecciones.

Todavía no están perfectamente aclarados ni los mecanismos que determinan que un paciente tenga crisis periódicas ni aquellos que protegen al sujeto normal. Las crisis son de aparición impredecible, pero una vez que comienzan siguen un curso predecible. Se denominan parciales o focales cuando afectan solamente una parte del cerebro, y generalizadas cuando lo afectan en un lado o en su mayor parte.

La electrofisiología de una crisis parcial se puede estudiar de modo incruento igual que un EEG normal, colocando electrodos de registro sobre el cuero cabelludo. La característica de la descarga focal es la aparición de espigas agudas en una zona limitada del cerebro (fig. 76-26, *A*), que corresponde a la descarga sincrónica de las neuronas bajo el electrodo de registro. Las características clínicas de las descargas focales dependen de la región implicada. Por ejemplo, si la zona afectada es la motora, habrá manifestaciones motoras. Un estudio cuidadoso de esas manifestaciones permitió a H. Jackson describir la organización somatotópica de la corteza motora. La denominada epilepsia psicomotora es una forma de crisis parcial debida a alteraciones del lóbulo temporal, en la que puede haber ilusiones sensoriales complejas con acciones motoras también complejas.

Las crisis generalizadas se manifiestan electrofisiológicamente en porciones muy extensas del cerebro, desde el comienzo mismo de la crisis (fig. 76-26, *B*). Dentro de las crisis generalizadas se distinguen el *petit mal* y el *grand mal*. El primero, también llamado epilepsia de ausencia, se caracteriza por lapsos breves de inconsciencia. El registro EEG muestra los complejos llamados de punta-onda con una frecuencia de 3 Hz (fig. 76-27). Aparecen en ambos hemisferios, razón por la cual se piensa que se originan en el diencéfalo. En el *grand mal* hay pérdida de la conciencia acompañada de convulsiones tonicoclónicas.

Convulsiones experimentales. La producción experimental de convulsiones es un valioso instrumento de investigación para conocer detalles de la fisiología cortical.

1. *Consideraciones generales.* En animales de experimentación se pueden producir convulsiones por acción sobre la corte-

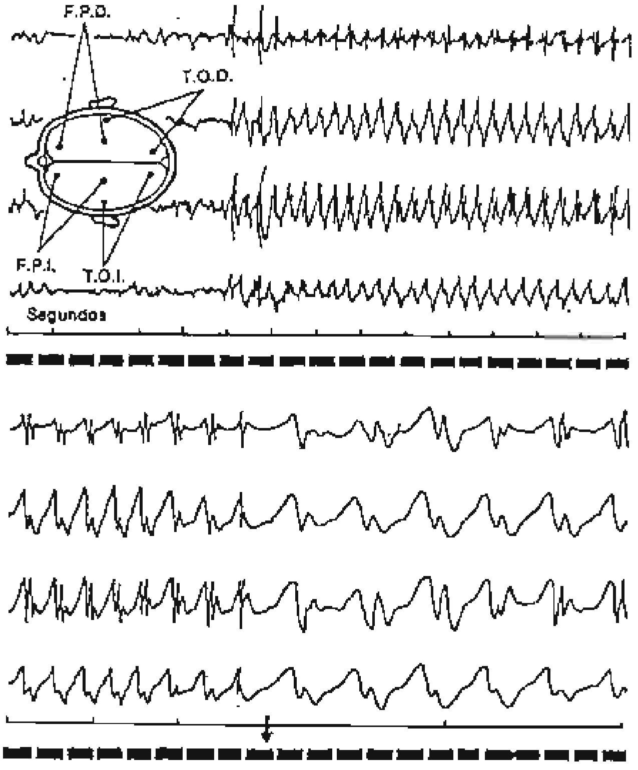


Fig. 76-27. Complejos de punta-onda registrados a diferentes velocidades de corrida del papel.

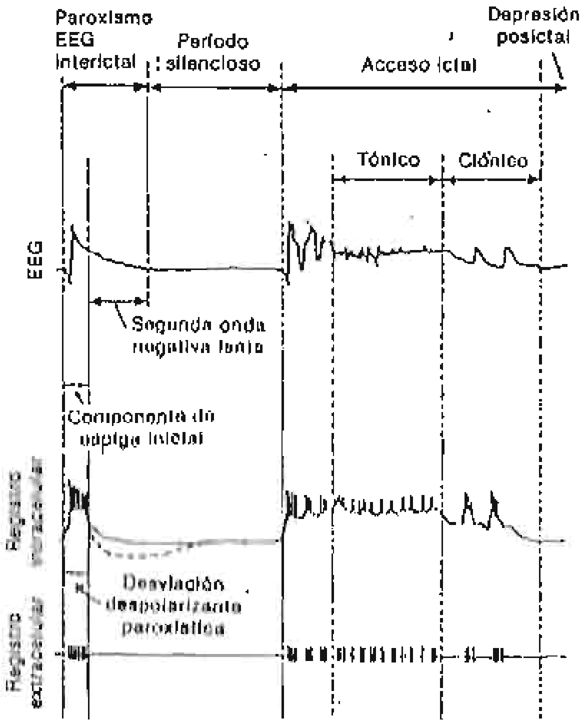


Fig. 76-28. Epilepsia experimental de un animal en el que se creó un foco epiléptico. Puede verse la relación existente entre la actividad EEG registrada en la superficie del cráneo y la actividad extracelular o intracelular del foco. (Adaptada de Ayala y col., 1973.)

za de sustancias tales como la estricnina, la alúmina, el cobalto y la penicilina, por la aplicación de corriente eléctrica o por congelamiento (Ajmone Marsan, 1969).

2. *Convulsiones por la aplicación local de diversas sustancias.* La aplicación local de penicilina bloquea la inhibición sináptica mediada por el GABA y parece liberar y amplificar los mecanismos generadores de espigas dendríticas relacionados con el Ca^{2+}. Por vía general la penicilina es una droga segura pues atraviesa con mucha dificultad la barrera hematoencefálica. La inyección local de crema de alúmina produce focos epileptógenos crónicos. Lo mismo se puede lograr con polvo de cobalto. Ambas sustancias provocan cicatrices gliales epileptógenas que se conducen como los focos gatillo de la epilepsia focal del ser humano. También hay descargas interictales, que pueden convertirse en ataques parciales, los cuales, a veces, se amplifican para convertirse en crisis generalizadas. Si ese foco epileptógeno primario está situado en áreas conectadas con el otro hemisferio por medio del cuerpo calloso, la actividad anormal provoca otra similar en un punto simétrico del hemisferio opuesto. Se forma así un foco espejo, que al principio es comandado por el foco original, pero que con el correr del tiempo se hace autónomo en lo referente a su actividad epileptógena, hasta punto tal que si se extirpa el foco primario, la actividad epileptógena no desaparece.

El primer signo eléctrico que se hace evidente después del comienzo de una crisis focal es la aparición de ondas negativas de gran amplitud que se suceden con intermitencia (fig. 76-28). Luego, las espigas aparecen con mayor frecuencia y se asocian con una onda negativa lenta. El conjunto formado por las espigas y los componentes lentos se denomina paroxismo interictal.

3. *Convulsiones estricnínicas.* Administrada por vía general, la estricnina provoca convulsiones de origen medular por bloqueo de la inhibición postsináptica mediada por la glicina. La aplicación local de un pequeño papel de filtro embebido en solución de sulfato de estricnina al 1% induce fundamentalmente tres tipos de fenómenos:

a) desaparición gradual del EEG;

b) si la zona estricninizada es capaz de producir PP, éstos aumentan más de 100 veces de amplitud;

c) aparición espontánea de puntas estricnínicas de varios milivoltios de amplitud, agrupadas en trenes de 2-5 puntas que se repiten periódicamente.

4. *Epilepsia por encendido.* Este procedimiento epileptógeno consiste en la aplicación sobre la corteza de una corriente eléctrica moderada que, al principio, no provoca descargas epilépticas. La repetición del estímulo en sesiones diarias lo hace epileptógeno. Aparecen descargas tardías paroxísticas y luego se descargan crisis focales que secundariamente pueden hacerse generalizadas. El sitio elegido para provocar el fenómeno es generalmente el hipocampo o la amígdala. De lo expuesto se deduce que el exceso de actividad de una determinada población de neuronas y de las sinapsis que las unen puede causar trastornos importantes y duraderos en la fisiología cerebral.

5. *Epilepsia por estimulación eléctrica fuerte.* La aplicación de corrientes eléctricas de intensidad suficiente puede provocar desde el comienzo crisis convulsivas. Este es el procedimiento conocido en terapéutica psiquiátrica con el nombre de electrochoque.

BIBLIOGRAFIA

Abbott, N. J.: Glial-neuronal interaction. Ann. N. Y. Acad. Sci. 633:639, 1991.

Affanni, J. M.: Observations on sleep of some South American marsupials and edentates. In Chase, M. H. (ed.): The Sleeping Brain. The Brain Research Institute Publications Office, University of California, Los Angeles, 1972.

Ajmone Marsan, C.: Acute effects of topical epileptogenic agents. In Jasper, H. H.; Ward, A. A. (Jr.) and Pope (eds.): Basic Mechanisms of the Epilepsies. Churchill, London, 1969, pp. 299-319.

Andersen, P.: Rhythmic 10/sec activity in the thalamus. In Purpura, D. P. and Yahr, M. D. (eds.): The Thalamus. Columbia University Press, New York, 1966, pp. 143-151.

Andersen, P. and Andersson, S. A.: The Physiological Basis of the Alpha Rhythm. Appleton-Century-Crofts, New York, 1968.

Andersen, P. and Sears, T. A.: The role of inhibition in the phasing of spontaneous thalamocortical discharge. J. Physiol. 173:459, 1964.

Andersen, P.; Andersson, S. A. and Lomo, T.: Some factors involved in the thalamic control of spontaneous barbiturate spindles. J. Physiol. 192:257, 1967.

Ayala, G. F.; Pitcher, M.; Summit, R. J.; Matsumoto, H. and Spencer, W. A.: Genesis of epileptic interictal spikes. New knowledge of cortical feedback systems suggests a neurophysiological explanation of brief paroxisms. Brain Res. 52:1-17, 1973.

Bressler, S. L.: The gamma wave: a cortical information carrier? TINS 13 (5):161-162, 1990.

Bressler, S. L. and Freeman, W. J.: Frequency analysis of olfactory system EEG in cat, rabbit, and rat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 50 (1-2):19-24, 1980.

Burns, B. D.: Some properties of isolated cerebral cortex in the unanaesthetized cat. J. Physiol. 112:156, 1951.

Cadwell, J. A. and Villarreal, R. A.:. Electrophysiologic equipment and electrical safety. In Aminoff, M. J. (ed.): Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 3rd ed. Churchill Livingstone, 1992, pp. 17-39.

Calvet, J.; Calvet, M. C. et Scherrer, J.: Etude stratigraphique corticale de l'activité EEG spontanée. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 17:109, 1964.

Cervino, C. O.: Estudio cuantitativo de dos nuevos ritmos bioeléctricos de los bulbos olfatorios registrados en el armadillo sudamericano *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasypodidae). Tesis doctoral, Universidad de Buenos Aires, 1997.

Changeux, J. P.: L'Homme Neuronal. Fayard, Paris, 1983.

Cooley, W. J. and Tukey, J. W. Math. Comput. 19:297, 1965.

Creutzfeldt, O. D.; Watanabe, S. and Lux, H. D.: Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II: Spontaneous and convulsoid activity. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 20:19, 1966.

Dempsey, E. W. and Morison, R. S.: The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. Am. J. Physiol. 135:293, 1942a.

77

Fisiología de la vigilia y del sueño

Jorge M. Affanni y Claudio O. Cervino

www.el12cirujano.blogspot.com

La vigilia y el sueño son componentes de la función integral vigilia-sueño. Ambos fenómenos deben ser considerados complementarios. Separar artificialmente lo que constituye una función integral y estudiar los mecanismos de uno de ellos sin tener en cuenta los del otro puede conducir a no comprender jamás la naturaleza de ninguno de los dos.

DEFINICIONES DEL SUEÑO Y DE LA VIGILIA

El estado de vigilia. La vigilia es un estado orgánico con manifestaciones fisiológicas, comportamentales y psíquicas bien definidas. En ella hay libre juego de la percepción. Su rasgo más saliente es que durante ella el organismo tiene una máxima conexión perceptiva con las condiciones del medio físico y social. Hay respuestas adecuadas y rápidas, fisiológicas y comportamentales, a los cambios del ambiente.

La atención puede alcanzar máximo nivel, con sus atributos de:

a) actividad (no es una forma pasiva de recepción);
b) amplitud (limitación del ámbito atencional);
c) selectividad (capacidad de seleccionar estímulos), y
d) organización (integración en *"Gestalten"* o figuras sobre un fondo difuso).

En el hombre adquiere particular relieve como condición para alcanzar un grado óptimo de memoria, inteligencia, ejecución de operaciones lógicas conscientes y capacidad de aprendizaje.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

ACh	Acetilcolina
APVL	Area preóptica ventrolateral
DA	Dopamina
DSIP	Péptido inductor del sueño delta
FR	Formación reticular
GTF	Campo tegmental gigantocelular
5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
LC	*Locus coeruleus*
NA	Noradrenalina
NREM	Sin movimientos oculares rápidos
NSQ	Núcleo supraquiasmático
PGO	Potenciales pontogeniculooccipitales
REM	Movimientos oculares rápidos
SL	Sueño lento
SP	Sueño paradójico
SPS	Sustancia promotora del sueño
SRAA	Sistema reticular activador ascendente

El estado de sueño. El sueño es un fenómeno normal, periódico, activo, procesal, fácilmente reversible y cuya característica más saliente es la desconexión perceptiva con el ambiente. Tiene manifestaciones nerviosas, somáticas y vegetativas bastante definidas y conocidas como para que el fisiólogo pueda realizar el rápido diagnóstico de su ocurrencia y de sus distintos estadios.

Lo que se entiende por fenómeno normal y periódico no requiere mayores explicaciones. Cuando se dice que es activo, se subraya la demostración de que el cerebro "hace algo" de su parte para inducirlo: dormir no es simplemente dejar de estar despierto. Cuando decimos que es procesal, queremos significar que el sueño es la manifestación externa de cierto número de procesos que tienen lugar independientemente, simultánea o sucesivamente, en combinación, en tiempos diferentes y con diferentes relaciones entre sí. Al decir que es reversible se quiere significar que cualquier estímulo despertador de intensidad suficiente puede hacer que el hombre o animal durmiente retorne al estado de vigilia. Es precisamente esta propiedad la que permite diferenciarlo de otros estados como el coma, la anestesia o la hibernación. Al señalar que es heterogéneo, se expresa su carácter esencialmente polifásico, pues en él se distinguen por lo menos dos fases muy diferentes: la de *sueño lento* (SL) y la de *sueño paradójico* (SP) o REM. La desconexión perceptiva con el medio ambiente significa que hay siempre un momento, durante el estado transicional de la vigilia al sueño, en el cual el organismo esencialmente (si bien de modo no total) pone fin a su conexión perceptiva con el medio. Lo interesante de este fenómeno es que no siempre coincide con la aparición de ondas lentas y de husos (véase más adelante), los cuales se toman comúnmente como índice del comienzo del sueño. Esto señala que tales husos y ondas lentas pueden no ser cruciales, a pesar de que son signos útiles para señalizar el sueño. El momento del comienzo del sueño es abrupto (en contra de lo que generalmente se cree). Lo que es gradual es el despliegue de los signos electrofisiológicos que lo acompañan. En efecto, se puede instruir a un individuo con los párpados mantenidos abiertos artificialmente para que responda con un acto motor a un estímulo visual. Si se lo deja dormir, llegará un momento en que dejará de responder. Ese momento marca el verdadero comienzo del sueño. Sin embargo, su EEG mostrará ritmos de vigilia o ritmo alfa sin ondas lentas o husos (Dement, 1974).

El sueño es un fenómeno fisiológico infaltable e indispensable en la vida de las aves y los mamíferos. Cada vez que el hombre y los animales citados entran en su cuota diaria de sueño, acontece un "experimento" fisiológico de vastísimos alcances orgánicos. Hablamos de vastos alcances pues hasta el día de hoy sigue aumentando la ya nutrida lista de funciones que se modifican durante el sueño (véase más adelante).

IMPORTANCIA FISIOLOGICA DEL ESTUDIO DEL SUEÑO

El sueño ocupa buena parte de la vida del ser humano, los mamíferos y las aves. Basta recordar que un hombre de 60 años ha pasado aproximadamente el equivalente a 20 años de su vida durmiendo, y cerca de 3 años soñando, lo cual significa que ha permanecido dormido durante el equivalente a 4 meses de cada año de su vida.

El sueño, utilizado como variable experimental, permite revelar nuevas propiedades del organismo vivo. Es necesario reconocer que una buena parte de los estudios fisiológicos se han realizado y se realizan con animales en estado de vigilia, curarizados o sometidos a la acción de anestésicos generales. El desarrollo de experiencias fisiológicas durante las distintas fases del sueño (véase más adelante) está revelando actualmente nuevos e importantes aspectos del funcionamiento orgánico. En este sentido, puede decirse que queda aún toda una fisiología por descubrir. Para ejemplificar este concepto mencionemos la pérdida de algunas funciones homeostáticas durante el SP, por ejemplo, la termorregulación y el temblor termorregulador en un ambiente frío. Se sabe también que la hormona de crecimiento humana sólo se segrega durante el sueño. La rata recién nacida sólo puede extraer leche de su madre cuando esta última está dormida en sueño lento (Voloschin y Tramezzani, 1984). Ciertas alteraciones serias de la actividad eléctrica cerebral provocadas por la falta de respiración nasal (por respiración a través de un tubo intratraqueal) sólo se ponen de manifiesto durante el SL, y se exageran durante el SP (Affanni y García Samartino, 1984).

El sueño tiene además numerosas alteraciones patológicas de gran importancia en medicina: insomnio, trastornos de la conducta en los niños, mioclonías del sueño, bruxismo, enuresis nocturna, pesadillas y terrores nocturnos, convulsiones epilépticas ligadas al sueño, parálisis del sueño, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño (relacionada con enfermedades cardiovasculares), tumescencia dolorosa del pene, golpeteo nocturno de la cabeza, muerte súbita de niños muy pequeños, etc. El insomnio muchas veces precede y otras acompaña a algunas alteraciones psiquiátricas graves. Hay casos de insomnio familiar fatal (Reder y col., 1995; Rossi y col, 1998).

FENOMENOLOGIA DE LA VIGILIA-SUEÑO

Técnicas para su estudio. Los fenómenos electrofisiológicos y algunos comportamentales se estudian mediante la polisomnografía. Esta consiste en la elaboración de registros en los cuales, por medio de polígrafos y de transductores adecuados, se documentan eventos hípnicos que se consideran significativos para un estudio determinado. Por ejemplo, se puede registrar la actividad bioeléctrica de distintas regiones de la corteza cerebral, del hipocampo, de la formación reticular del tronco cerebral, etc. Pueden asimismo registrarse los movimientos oculares (el gráfico resultante se denomina electrooculograma, EOG), la actividad bioeléctrica de los distintos músculos (electromiograma, EMG), el porcentaje de saturación de O_2 en sangre, los movimientos respiratorios y la temperatura corporal. Los datos electrofisiológicos y comportamentales deben ser recogidos en las condiciones experimentales que más se aproximen a las naturales y que menos perturben al sujeto estudiado. En este sentido, es importante el uso de cámaras de TV para los fenómenos comportamentales y de técnicas telemétricas para los electrofisiológicos (véase cap. 76).

Con los polisomnogramas se obtienen datos que sólo son meros ingredientes del estudio integral del complejo vigilia-sueño. Dicho estudio únicamente podrá realizarse combinando los datos y conclusiones de la neuroanatomía, la neurofisiología, especialmente la comparada, así como los de la electrofisiología, la bioquímica, la biofísica, la farmacología, la etología, la ecología, la neurología y la psiquiatría.

Consideraciones generales. El sueño se presenta como un entramado de fenómenos comportamentales y electrofisiológicos. Los primeros poseen manifestaciones somáticas y viscerales. Aquéllos y éstos tienen a su vez su correspondiente expresión bioquímica y su sustrato neuroanatómico. Es menester aclarar que algunas de las características fenomenológicas que se describen a continuación no son correlatos estrictos del sueño. Así, por ejemplo, el descenso de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca o de la temperatura pueden alcanzarse de igual modo con el reposo sin sueño, con la relajación o con ciertas técnicas de meditación oriental. El elenco fenomenológico hípnico puede ser agrupado en tres fases con manifestaciones somáticas, vegetativas y electrográficas. Esta clasificación ternaria tiene la ventaja de poder ser aplicada por igual al hombre y a los demás mamíferos. Estudiaremos en primer lugar las manifestaciones somáticas y vegetativas.

Manifestaciones somáticas y vegetativas de la vigilia-sueño (Parmeggiani, 1980, 1994). Cuando termina el estado de vigilia, se entra en el de sueño. En condiciones normales, la transición de uno a otro estado se hace, en lo que a signos EEG se refiere, gradualmente. Hay ciertos estados patológicos (narcolepsia) en los que esos signos aparecen más o menos abruptamente.

Fase I. Corresponde a la preparación para el sueño.

Fenomenología somática. Se caracteriza por la búsqueda y adopción de un lugar seguro y por la preparación del cuerpo para adoptar la postura natural del sueño. En su transcurso se ponen en juego distintos sistemas sensoriales y motores cuyo funcionamiento integrado requiere la participación armónica de distintas estructuras del sistema nervioso central (SNC). La mayoría de los sistemas locales de vigilancia están todavía activos.

Fenomenología vegetativa. La fase I no parece tener manifestaciones vegetativas específicas.

Fase II. Corresponde a la llamada fase de sueño lento (SL).

Fenomenología somática. La postura del sueño ya está adoptada. No hay atonía generalizada, sino simplemente hipotonía localizada en ciertos grupos musculares, mientras que otros están contraídos. Se conserva la actividad de los músculos del cuello y de los intercostales, pues éstos guardan estrecha relación con los cambios posturales termorreguladores. Hay una gran reducción de la motilidad relacionada con la disminución de la acción del haz piramidal sobre las neuronas espinales. Concomitantemente, en el ser humano se observa el signo de Babinski. La actividad motora de los husos musculares está disminuida. En el hombre hay también depresión general de los reflejos de estiramiento y del reflejo H. Sin embargo, la actividad de ciertos grupos musculares, como el orbicular de los párpados y los músculos extraoculares, está aumentada. En general, parece que las posturas hípnicas caracterizadas por esquemas diferenciales de los grados de actividad muscular están determinadas por estructuras rostrales respecto del tronco cerebral, pues ni los animales descerebrados ni los pontinos pueden asumir las posturas normales del sueño. Por otra parte, dichas posturas parecen ser determinadas fundamentalmente por las necesidades termorreguladoras. Llamativamente, las estructuras hipotalámicas termorreceptoras actúan sobre el sistema gamma. Durante esta fase hay frecuentes cambios de postura.

Fenomenología vegetativa. Es la de un organismo que ha desplazado sus sistemas de control desde la actividad al reposo, pero sin cambiar su lógica operativa. Fundamentalmente, aumenta la actividad del parasimpático y disminuye la del simpático. Esto se traduce en miosis pupilar, descenso de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del reflejo psicogalvánico. Los trabajos publicados sobre motilidad gástrica e intestinal son contradictorios. La respiración se hace en general lenta y regular, pero también se han comunicado irregularidades y respiración periódica. La termorregulación se mantiene, pero a un nivel más bajo.

Fase III. Corresponde a la fase de sueño REM o paradójico (SP).

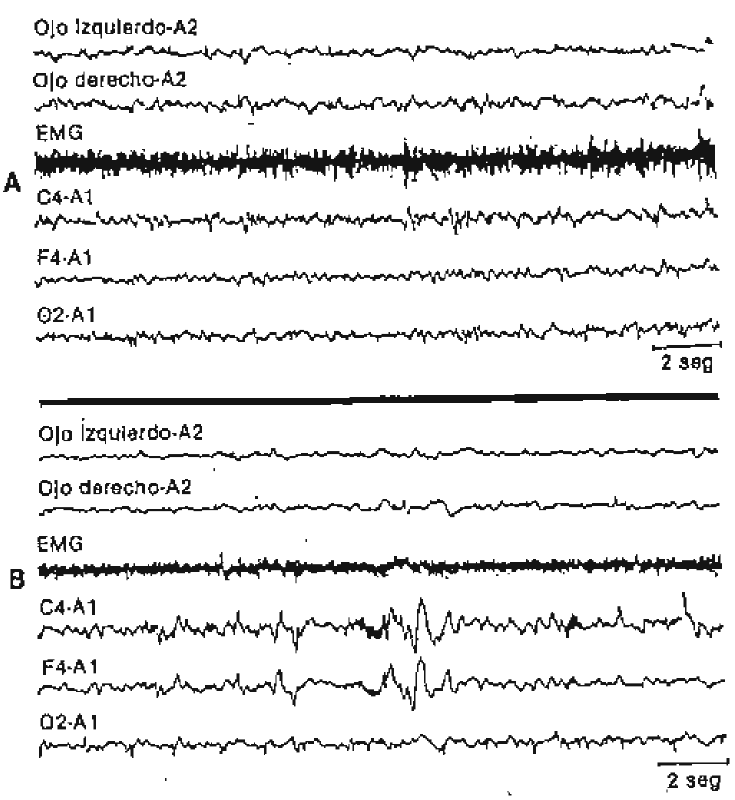


Fig. 77-1. *A.* Estadio 1 del sueño humano (de arriba hacia abajo: electrooculograma izquierdo y derecho, EMG y EEG central, frontal y occipital). *B.* Estadio 2 del sueño humano (de arriba hacia abajo: electrooculograma izquierdo y derecho, EMG y EEG central, frontal y occipital). Nótense las ondas lentas y los husos.

Fenomenología somática. Hay atonía generalizada, que incluye a los músculos del cuello y a los intercostales. El EMG indica ausencia de actividad. Sin embargo, los músculos extraoculares, los del oído medio y del diafragma no son alcanzados por esa atonía. Esta última se debe a influencias inhibidoras que, desde el tronco cerebral, descienden a las motoneuronas espinales. Para que esa atonía se manifieste es necesaria la acción cerebelosa. En esta fase aparecen contracciones fásicas de distintos músculos del cuerpo. Es muy característica la presencia de movimientos oculares rápidos (MOR o REM en inglés, véase más adelante) que confieren su nombre a esta fase.

Fenomenología vegetativa (Parmeggiani, 1994). Durante esta fase la actividad autonómica se caracteriza por su gran variabilidad causada por operaciones no homeostáticas de "lazo abierto". Estas consisten en oscilaciones fásicas de descargas autonómicas de origen central y reflejo asociadas con incremento del tono parasimpático y decremento del simpático. Ha variado la lógica operativa. Queda suspendida la acción homeostática del hipotálamo y por lo tanto se suspende la termorregulación. Desaparecen la tiritera, la polipnea térmica, las reacciones vasomotoras térmicas, el sudor y todas las reacciones termogénicas. Con respecto a la presión arterial, la suspensión experimental de los reflejos quimiorreceptores permitió poner de manifiesto, en el gato, una caída suficientemente grande como para producir signos de isquemia cerebral transitoria. En animales intactos esta caída no se manifiesta por los efectos compensatorios de los reflejos quimiorreceptores. El fenómeno vegetativo más importante es la disminución de las descargas eferentes simpáticas hacia los lechos vasculares cutáneos, mesentéricos y renales. Desciende la frecuencia cardíaca y el volumen minuto y puede haber arritmias. Los reflejos barorreceptores se deprimen. La respiración puede exhibir irregularidades. Hay erección del pene en el varón. También se comprobó en la rata (Schmidt y col., 1994). Esa erección tiene importancia médica en el diagnóstico de las distintas clases de impotencia sexual.

Manifestaciones bioeléctricas de la vigilia y del sueño. Antes de describir la fenomenología bioeléctrica es necesario distinguir entre etapas y estados o fases. El término etapa hace referencia a una subdivisión algo arbitraria en el curso de un cambio cuantitativo que progresa continuamente. En cambio, por estado o fase se entiende una forma de ser en la cual existe algo que es cualitativamente diferente de otras formas de ser. Así, se habla de estado de vigilia, de SL o de REM.

1. *Actividad EEG durante el estado de vigilia.* En los mamíferos predomina una actividad rápida, irregular y de bajo voltaje. En el ser humano también predomina la misma actividad cuando los ojos están abiertos, pero cuando están cerrados aparece ritmo alfa en los sujetos que lo tienen (véase cap. 76).

2. *Actividad durante el estado de SL.* Antes de describir las distintas etapas dentro de este estado, conviene aclarar que a medida que un individuo va pasando de la vigilia al sueño y entra en ellas, la "profundidad" del sueño va aumentando. Puede tenerse una idea de esa profundidad probando la capacidad despertadora de, por ejemplo, un estímulo auditivo de intensidad mensurable. En general se acepta que cuanto más intenso deba ser un estímulo para despertar al sujeto, mayor será la profundidad del sueño. Las etapas del SL que a continuación se describen son diferenciables de ese modo en el ser humano. En los anima-

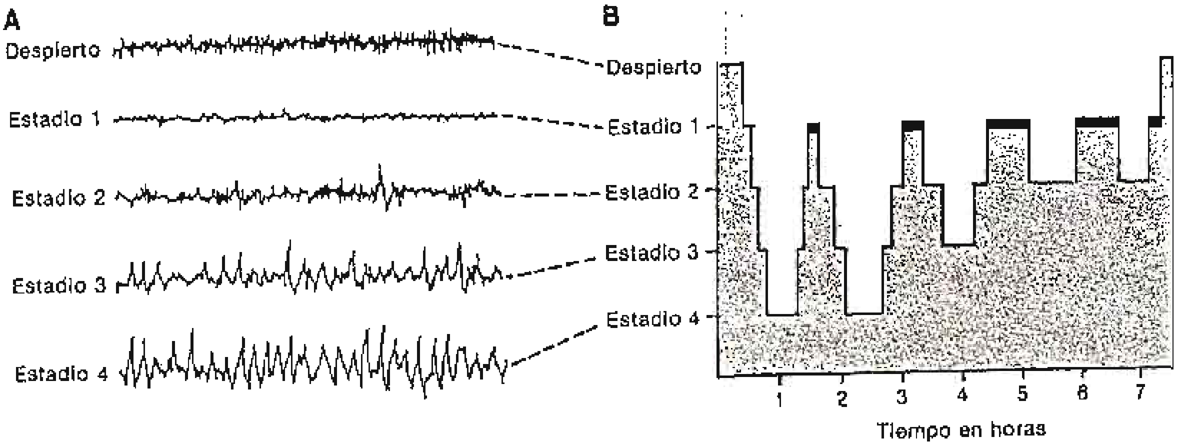


Fig. 77-2. Estadios del sueño. *A*. EEG durante los diferentes estadios de la vigilia y del sueño. *B*. Patrón de una noche de sueño en un adulto joven. Las *barras negras* representan el sueño REM. Nótese cómo el REM se alarga a medida que avanza la noche. El último REM fue interrumpido por la vigilia. Obsérvese el predominio de los estadios 3 y 4 en los períodos de SL. (Modificada de Dement, 1974.)

les se suele hablar simplemente de SL, sin distinción de etapas. En el gato (muy usado en estos estudios) y en algunos otros animales de laboratorio se distingue entre estado, de somnolencia y de SL. Es menester aclarar que la fase de SL recibe también el nombre de fase NREM (no REM, por no haber en ella movimientos oculares rápidos). Las etapas son:

Estadio 1. Los trazados EEG muestran una gradual desaparición del ritmo alfa (cuando lo hay) y comienza a dominar una actividad más rápida y de bajo voltaje. Este estadio puede verse en los individuos vigiles muy relajados o cuando sobreviene una ligera somnolencia (figs. 77-1, *A* y 77-2). Hay movimientos oculares lentos. La actividad EMG se mantiene, si bien a un nivel algo inferior. No hay complejos K (véase el estadio siguiente).

Estadio 2. Aparecen los husos del sueño (figs. 77-1, *B* y 77-2), así denominados porque su envolvente tiene forma de huso. Están formados por oscilaciones de 14-15 Hz, que tienen lugar sobre un trasfondo de actividad rápida y de bajo voltaje entremezclado con ondas lentas de 3-6 Hz. Estímulos débiles logran fácilmente despertar al sujeto, lo cual indica que se trata de un estadio superficial. Aparecen los complejos K. Éstos son formas ondulatorias con una fase negativa seguida inmediatamente por un componente positivo.

Estadio 3. Persisten los husos hípnicos, pero esta vez sobre un trasfondo de ondas muy lentas, de 1-2 Hz (ondas delta) (fig. 77-2). El sueño es aquí de profundidad intermedia.

Estadio 4. Los trazados aparecen dominados por la presencia de grandes ondas delta sin husos. Este estadio es de sueño profundo, como lo demuestra el elevado umbral de despertar (fig. 77-2).

Durante cada episodio de sueño hay variaciones cíclicas con un período ultradiano que oscila entre 80 y 120 minutos. Cuando ese período culmina, es característica la presencia de un estadio muy particular que ha sido llamado "estadio 1 emergente" y que corresponde a la fase REM de otra nomenclatura.

3. *Actividad durante la fase de SP*. Recibe también el nombre de fase paradójica por el hecho de que, a pesar de hallarse el animal o el hombre profundamente dormido, muestra un trazado EEG propio de la vigilia (fig. 77-3). Por la misma razón recibe el nombre de sueño paradójico, desincronizado o activado. También se la denomina fase REM (del inglés *rapid eye movements*) debido a que durante ella se registran movimientos oculares rápidos. Aquí usaremos indistintamente la denominación de SP o REM.

En condiciones normales, de la vigilia se pasa al SL y de éste al SP. Al SP se llega siempre después de haber pa-

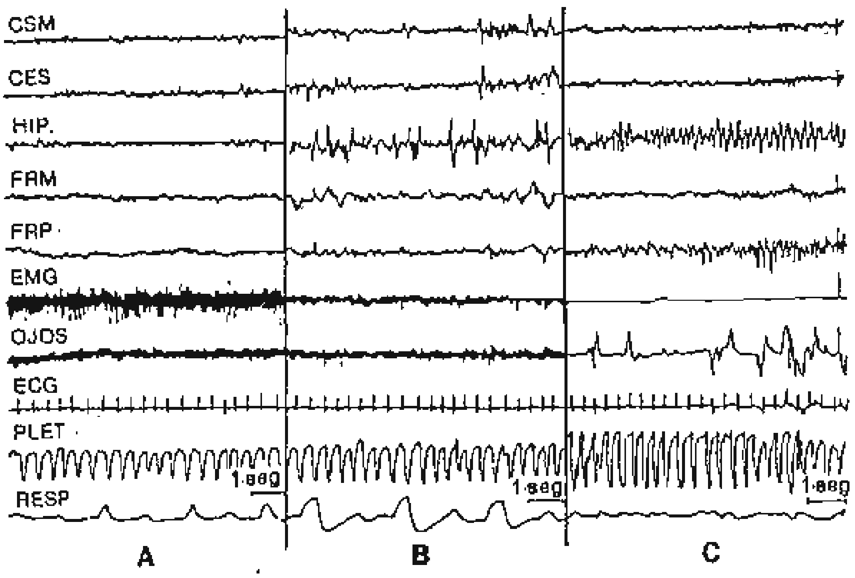


Fig. 77-3. Los dos aspectos EEG del sueño de un gato intacto. *A*. Vigilia. *B*. Sueño lento. Nótense las puntas de alto voltaje hipocámpicas y la conservación de cierta actividad EMG. *C*. Sueño desincronizado. Nótese el ritmo theta del hipocampo, la desaparición de la actividad EMG, los movimientos oculares rápidos y la arritmia cardíaca. *CSM*, corteza sensoriomotora; *CES*, corteza ectosilviana; *HIP.*, hipocampo; *FRM*, formación reticular mesencefálica; *FRP*, núcleo reticular pontocaudal; *EMG*, electromiograma; *PLET*, pletismografía; *ECG*, electrocardiograma; *RESP*, respiración. (De Jouvet, 1962.)

sado por el SL. Jamás, en condiciones normales, se pasa de la vigilia al SP.

Se ha descrito una alteración patológica del complejo vigilia-sueño denominada narcolepsia, en la cual no se cumple lo que acabamos de afirmar: los pacientes pueden pasar directamente de la vigilia al sueño REM. Esta afección se caracteriza por seis clases de síntomas que han sido constatados en el conjunto de los pacientes narcolépticos, pero que no aparecen necesariamente todos en un mismo paciente:

a) Ataques irresistibles de sueño que duran de 5 a 30 minutos. Aparecen durante el día sin aviso previo y en momentos comportamentalmente inadecuados y aun extremadamente peligrosos (por ejemplo, manejando un automóvil).

b) Cataplexia, consistente en pérdida brusca del tono muscular que dura varios minutos, con conservación de la conciencia. La cataplexia aparece generalmente con excitaciones emocionales, con la risa, con la excitación sexual o en plena ejecución del coito.

c) Parálisis del sueño, caracterizada por una breve inhibición del tono muscular durante la transición de la vigilia al sueño o viceversa.

d) Alucinaciones visuales o auditivas al comienzo del sueño. Aquí es necesario aclarar que la presencia de alucinaciones al comienzo del sueño es un fenómeno normal (alucinaciones hipnagógenas). Sin embargo, en el narcoléptico son mucho más intensas y exageradas.

e) Los pacientes pueden entrar directamente en sueño REM desde el comienzo del sueño, sin pasar por la fase SL.

f) Los pacientes exhiben disminución voluntaria de la latencia del sueño y son capaces de quedar profundamente dormidos después de apenas 2 minutos de habérselo propuesto. Los normales emplean aproximadamente 15 minutos.

Se estima que los dos últimos síntomas son el resultado de una irrupción del sueño REM en la vigilia.

En el hombre, el SP aparece regularmente con intervalos de aproximadamente 90 minutos. En el conejo los intervalos son de 1.248 ± 78 seg. En la rata son de 668 ± 50 seg, y en el ratón, de 433 ± 19 seg (Weiss y Roldán, 1964).

El SP va acompañado del cortejo fenomenológico somático y vegetativo ya descrito, al que se suman:

1. *Potenciales pontogeniculooccipitales (PGO).* Se trata de manifestaciones bioeléctricas fásicas. Están constituidos por ondas agudas que nacen en la formación reticular (FR) pontina (Jouvet, 1962) y se extienden a los cuerpos geniculados laterales y a la corteza visual. También se observan potenciales similares a los PGO en los núcleos dentado, fastigial e interpósito del cerebelo. Estos se observan no sólo durante el SP, sino después de la administración de reserpina (Velluti y col., 1985). Las ondas pontinas se manifiestan conspicuamente durante el SP, pero pueden aparecer algunos minutos antes de la instauración del REM, para desaparecer bruscamente con la finalización de este último. Se trata de ondas bifásicas de 150-200 μV y de 100-180 mseg de duración (fig. 77-4). Se ha sugerido que los complejos K corticales del hombre pueden ser una manifestación de los PGO, dado que la supresión de la actividad EMG y refleja suele estar precedida por complejos K y por ondas PGO. La generación de estas ondas se halla bajo el control de poblaciones celulares pontinas. Se ha observado que algunas neuronas del mesencéfalo caudal, de la protuberancia rostral y del bulbo comienzan a descargar antes del comienzo de las ondas PGO en el cuerpo geniculado lateral. Esas neuronas reciben el nombre de neuronas "PGO on" y proyectan hacia el cuerpo geniculado lateral, el complejo pulvinar posterior y los núcleos intralaminares, pero no lo hacen directamente hacia la corteza cerebral. Las estructuras cerebrales implicadas en la activación ascendente PGO son inervadas por las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC) y por las neuronas que contienen 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) del rafe dorsal.

Las puntas PGO pueden ser provocadas de distintas maneras (ruidos, estimulación eléctrica de la FR mesencefálica, reserpina o privación de REM). Son abolidas por lesiones de los núcleos vestibulares mediales descendentes, pero no por la desaferentación del vestíbulo, ni por la cerebelectomía, ni por lesiones del núcleo vestibular superior y lateral. Los potenciales PGO están relacionados con los movimientos oculares rápidos y se los interpreta como un ingreso no retínico hacia el sistema visual procedente del tronco cerebral. Pueden observarse cuando el gato despierto mueve los ojos. Si mediante la inhibición de la síntesis de 5-HT se provoca la presencia de PGO en la vigilia (véase más adelante), esos potenciales se acompañan de

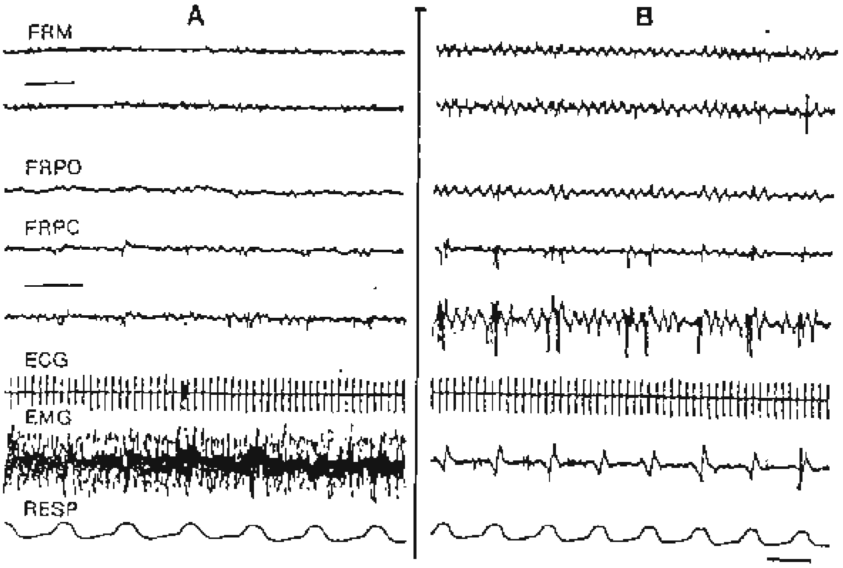


Fig. 77-4. Distintos aspectos electrográficos de la vigilia y del sueño del gato. *A.* Vigilia. Nótese la actividad rápida y de bajo voltaje de la corteza y la gran actividad EMG. *B.* Sueño desincronizado. Nótese la actividad rítmica de 3,5 Hz a nivel del tronco cerebral, especialmente neta en las derivaciones del núcleo reticular protuberancial oral (*FRPO*) y la formación reticular mesencefálica (*FRM*). *FRPC*, actividad del núcleo reticular protuberancial caudal. En FRPC se observan los potenciales pontogeniculooccipitales. Nótese la desaparición de la actividad EMG.

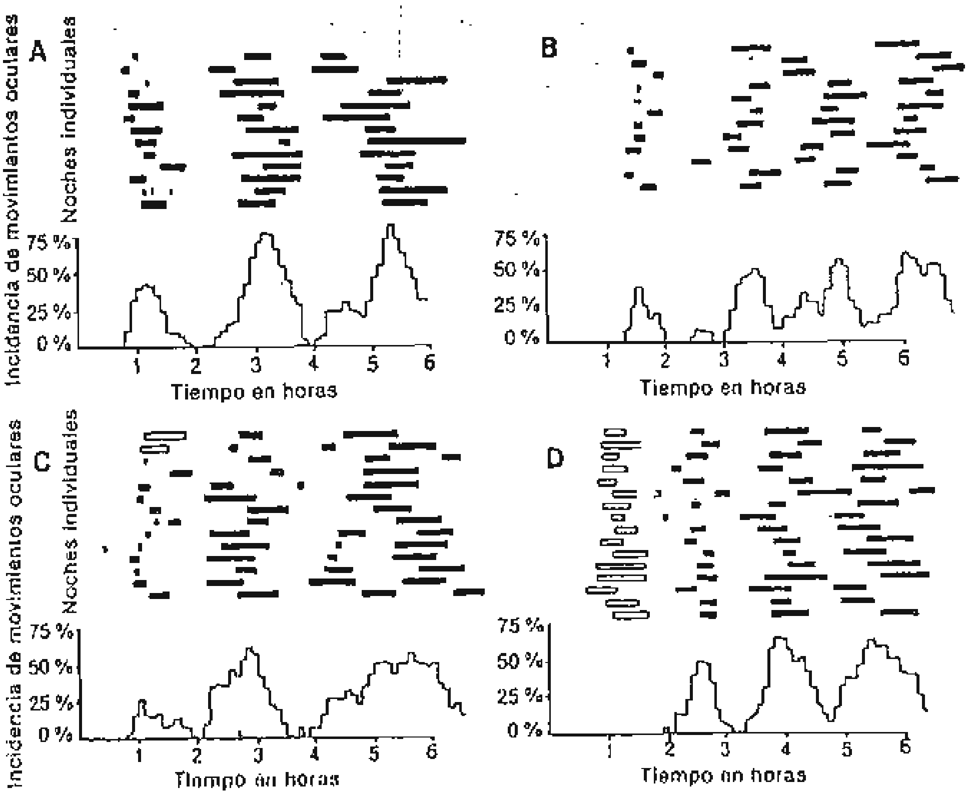


Fig. 77-5. Aparición rítmica de la fase REM en cuatro hombres estudiados durante varias noches. Cada barra representa un período REM y cada fila de barras, una noche de sueño. Histogramas compuestos por la incidencia de fases REM en varias noches. Los individuos *A* y *D* ciclan más regularmente que *B* y *C*. Las barras vacías indican los "ciclos" esperados de REM que no aparecen. (De Dement y Kleitman, 1957.)

sacudidas mioclónicas. No se conoce con precisión la función del sistema ejecutivo PGO.

2. *SP y actividad hipocámpica.* La actividad desincronizada cortical durante el SP coexiste en muchas especies de mamíferos (no todas) con un ritmo theta del hipocampo (fig. 77-4). Este ritmo también se observa durante la vigilia. *El ritmo theta ha sido postulado como un dador de tiempo relacionado con múltiples funciones: eventos fásicos del SP, procesos de aprendizaje y memoria, procesamiento de la información sensorial y ejecución de movimientos voluntarios.*

Patrón temporal del sueño. Nunca dos noches de sueño son idénticas. Sin embargo, ciertas tendencias generales son bastante uniformes. Cuando un hombre se queda dormido pasa sucesivamente a través de los estadios 1 a 4. Después, esta secuencia se invierte o hay una serie de idas y venidas por los distintos estadios, pero muy a menudo, en lugar de reentrar en el estadio 1, puede suceder que una fase REM siga al estadio 2.

Durante el curso de la noche hay varios ciclos de sueño. La longitud de esos ciclos varía entre 90 y 120 minutos. A medida que avanza la noche los períodos REM se hacen más largos y las fases del SL se acortan (figs. 77-2 y 77-5). En los últimos ciclos de la noche el estadio 4 sólo se ve muy raramente.

La primera fase de sueño REM de la noche se alcanza en general luego de transcurrida por lo menos una hora y después de atravesar por lo menos una vez los cuatro estadios arriba mencionados. Después de la privación experimental del sueño se puede entrar en la fase REM mucho más rápidamente.

Aspectos psicológicos del sueño REM. Las investigaciones de Aserinsky y Kleitman (1953) y de Dement y Kleitman (1957) pusieron de manifiesto que si durante la fase REM se despierta al individuo y se lo interroga, éste relata a menudo haber soñado en los momentos precedentes. La fase REM está pues ligada, aunque no exclusivamente (ya que puede haber actividad onírica durante el SL, aunque es menos frecuente), a la actividad onírica del hombre, con todas sus importantísimas implicancias. Desde entonces, con el auxilio del EEG y del EOG, se pudieron determinar con certeza los períodos en los cuales era altamente probable que un sujeto estuviese soñando. Así, por primera vez pudo encararse el estudio científico experimental de la actividad onírica sobre bases fisiológicas perfectamente identificables (Dement, 1965). Quedaba así abierta la puerta para emprender investigaciones rigurosas sobre esta importantísima "segunda existencia" del hombre y los animales.

La homeostasis durante la vigilia-sueño. El despliegue temporal de los fenómenos comportamentales y electroencefalográficos muestra que la fase I va seguida por eventos hípnicos que se suceden con ritmo ultradiano y que ostentan una dualidad funcional con lógicas operativas diferentes en términos de la teoría del control (cibernética); la fase III se caracteriza por el predominio de cambios funcionales de lazo abierto que contrastan con los de la fase II, dominada por fenómenos de lazo cerrado (*feedbacks* positivos y negativos). Los lazos abiertos determinan la pérdida o una gran disminución de los mecanismos homeostáticos o reguladores, mientras que los lazos cerrados aseguran su presencia.

En la fase III hay liberación reversible de los mecanismos hípnicos y de vigilia del tronco cerebral debido a la desactivación transitoria de los mecanismos reguladores homeostáticos hipotalámicos. Estos últimos desempeñan el papel de "marcapaso" en la evolución de los fenómenos hípnicos, como lo sugiere la modificación de los ciclos del sueño cada vez que la temperatura ambiental se desvía de la neutralidad térmica. Cuando dentro del sueño se pasa de la fase II a la fase III alternativa y ultradianamente, algo insólito ocurre en el hombre y los mamíferos: se pasa de la homeostasis a la poiquilostasis. Este último hecho es uno de los más extraños e inesperados en la fisiología de los mamíferos, que hasta hace no mucho eran considerados exclusivamente homeostáticos. Hoy se sabe, merced al estudio del sueño, que aunque sea durante sólo algunos minutos los mamíferos pierden sus regulaciones homeostáticas para convertirse en poiquilostáticos. Todo ocurre como si durante esta fase el encéfalo no se encargase de su notoria acción integrativa y sólo lo hiciese de sus propias necesidades. Averiguar cuáles son esas necesidades puede ser una de las principales tareas de futuras investigaciones sobre el sueño.

Los dos estados del sueño (dualidad hípnica). De lo expuesto hasta ahora surge que el sueño es un proceso heterogéneo constituido por dos estados o fases diferentes. Varios hechos contribuyeron al descubrimiento de esta dualidad hípnica:

a) La observación de que también el gato presenta los mismos períodos de movimientos oculares rápidos que habían sido descubiertos en el hombre. Esto facilitó el trabajo experimental.

b) En una época en que los investigadores se abocaban preferentemente a la tarea de observar los fenómenos cerebrales del sueño, Jouvet y Michel (1959) hicieron uno de los descubrimientos más significativos en la historia de la investigación de este tema: observando la actividad eléctrica de los músculos juntamente con la cerebral y los movimientos oculares rápidos, descubrieron que durante estos últimos la actividad muscular desaparecía totalmente.

c) Jouvet y Michel (1959) descubrieron que la protuberancia exhibe, durante el REM, potenciales PGO.

d) Jouvet (1962) demostró que la fase REM se origina en el tronco cerebral.

Veremos al final del capítulo que la dualidad hípnica es importante para interpretar experimentos de privación de sueño.

La concepción procesal del sueño. Ya explicamos lo que se entiende por concepción procesal del sueño. Precisamente, este concepto nace de la distinción entre fenómenos tónicos y fenómenos fásicos. Entendemos por fenómenos tónicos aquellos que duran un tiempo relativamente largo (por ejemplo, la desincronización EEG durante la vigilia o el REM, la conservación del tono muscular durante el SL, etc.); fenómenos fásicos son los que duran relativamente poco (los movimientos oculares rápidos del REM, las sacudidas musculares, los PGO).

El SP queda perfectamente definido cuando se verifican simultáneamente por lo menos tres procesos diferentes:

a) Inhibición motora tónica no recíproca (recuérdese, en contraposición, la inhibición recíproca en el funcionamiento de la médula espinal), que se traduce en la atonía EMG.

b) Activación bioeléctrica tónica del SNC: aún no se sabe con certeza si la desincronización de la vigilia es idéntica a la del REM. Por ejemplo, con ciertas dosis de atropina se puede bloquear la de la vigilia, pero no la del REM. También con ciertas lesiones de la FR se obtienen trazados sincronizados durante la vigilia comportamental, pero cuando se inicia el REM se desincronizan. Esto sugiere la mediación de vías diferentes.

c) Fenómenos fásicos del REM. Estos son:

1) los movimientos oculares rápidos;
2) sacudidas fásicas de distintos grupos musculares;
3) cambios bruscos del diámetro pupilar;
4) fluctuaciones en la erección del pene;
5) contracciones musculares del oído medio;
6) los potenciales pontogeniculooccipitales;
7) irregularidades cardiovasculares y respiratorias.

Estas nociones revisten gran importancia fisiológica pues ciertos fenómenos fásicos traspasan los estados y no se dejan encasillar en uno solo. Así, por ejemplo, los PGO ya son detectables antes del comienzo del REM.

ONTOGENIA DEL SUEÑO

La cantidad total de sueño, así como la proporción de sus distintas fases, varía mucho según la edad del individuo (fig. 77-6). El recién nacido duerme durante un promedio diario de 16 ho-

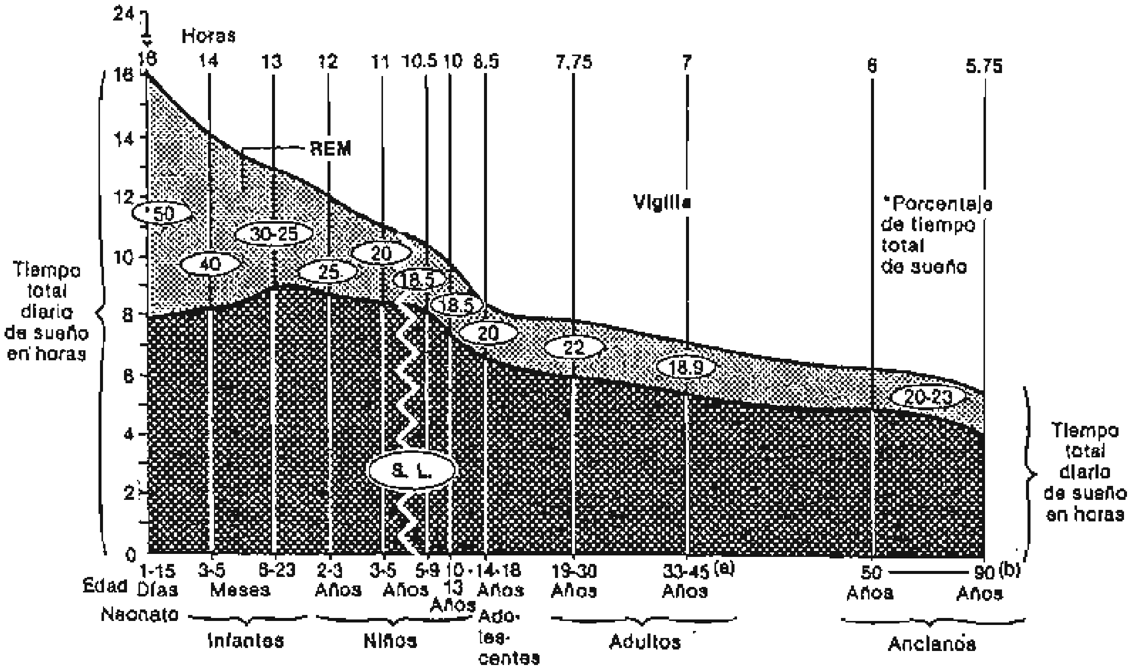


Fig. 77-6 Cambios en la cantidad total de sueño diario y en el porcentaje de sueño REM de acuerdo con la edad. Nótese la gran caída del sueño REM después de los primeros años (desciende desde 8 horas en el momento del nacimiento a alrededor de 1 hora en edades avanzadas). *SL*, sueño lento o NREM.

ras, aunque existe gran variabilidad entre los diferentes neonatos. Durante el primer año de vida hay una gran disminución del tiempo total de sueño para llegar, a los dos años, a valores que varían entre 9 y 12 horas. El hombre adulto duerme diariamente entre 6 y 9 horas, con un promedio de alrededor de 7,5 horas. En la ancianidad, los valores caen hasta aproximadamente 6 horas. La proporción relativa de las fases varía también grandemente en relación con la edad. Así, por ejemplo, el neonato pasa alrededor del 50% del tiempo total de sueño en la fase REM. En el adulto dicha fase representa aproximadamente el 25% del tiempo total de sueño, mientras que en el anciano desciende a sólo alrededor del 20%, y disminuye también el estadio 4 del EEG.

La estructura temporal del complejo vigilia-sueño está formada por la distribución temporal del sueño y la vigilia a lo largo de las 24 horas del día y por la distribución de las distintas fases durante un período de sueño. La estructura temporal va variando con la edad; se cumple así un proceso que pasa gradualmente de la estructura polifásica neonatal a la bifásica del niño pequeño (ritmos ultradianos) y finalmente a la monofásica del adulto (ritmo circadiano) (fig. 77-7). En otras palabras, se evoluciona desde un sueño intermitente hacia un sueño continuo. El neonato tiene alrededor de seis períodos de sueño por día que alternan con otros de vigilia, pero con el correr de los años los períodos de sueño tienden a concentrarse en un largo sueño nocturno.

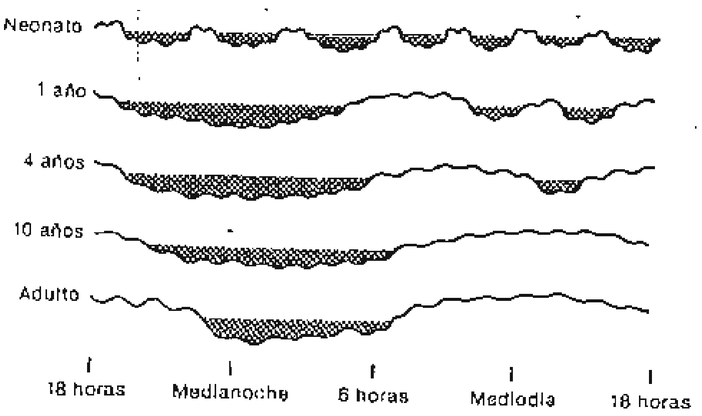


Fig. 77-7. Representación esquemática de la transición gradual desde el sueño polifásico del recién nacido hasta el monofásico del adulto. Las *áreas punteadas* representan los períodos de sueño. (Modificada de Kleitman, 1963.)

FILOGENIA DEL SUEÑO

En el estudio comparado del sueño, es deseable que se realicen experiencias completas de 24 horas de la oscilación circadiana vigilia-sueño, diferenciando los datos obtenidos durante el período iluminado (diurno) y el de oscuridad (nocturno). La tabla 77-1 aporta datos de distintos mamíferos, recogidos considerando lo antedicho.

Dentro de la clase de los mamíferos hay una gran variabilidad en lo que a patrones de sueño y tiempo total de éste se refiere. El SP se observa ya en los marsupiales (Affanni, 1964, 1972). En ellos, durante la fase REM puede captarse a nivel cortical una marcada actividad theta superpuesta a la actividad rápida (Affanni y col, 1967). El oso de Ceilán y el león son los mayores dormilones conocidos. Otros, como la liebre *Lepus europeus* (que tiene períodos de sueño ininterrumpidos de apenas 30 segundos), la gacela o el antílope, duermen muy poco. En la tabla 77-1 se constata que, en lo referente a las distintas fases de sueño-vigilia, hay una relativa homogeneidad entre roedores, insectívoros, carnívoros y primates inferiores: duermen aproximadamente durante dos tercios del ciclo de 24 horas, y la proporción de SL es bastante elevada. En general se afirma que el sueño es muy ligero en las especies sin defensa (gacela) y muy pesado en los que tienen pocos o ningún enemigo natural (oso de Ceilán).

En los rumiantes, el sueño REM ocupa una pequeñísima proporción del tiempo total de sueño: solamente un 2,5-3%. La rumiación es incompatible con el sueño REM en razón de que la atonía muscular provoca desplazamiento de la masa de gases, lo que altera la circulación sanguínea. Sin embargo, pueden tener sueño de husos y ondas lentas. En algunos armadillos, el SL transcurre con un intenso temblor, que desaparece durante el SP (Affanni y col., 1972; Cervino, 1997). El delfín alterna el sueño entre el hemisferio cerebral derecho y el izquierdo, o sea que duerme con un hemisferio mientras está despierto con el otro. No se ha demostrado en él la existencia de SP (Mukhametov, 1984).

Tabla 77-1. Principales etapas EEG del ciclo vigilia-sueño en los mamíferos*

	Vigilia	*Sueño total*	*Sueño NREM*	*Sueño REM*
A. Porcentaje de tiempo experimental de 24 horas				
Roedores				
Musarañas pequeñas	36,6%	63,4%	55,5%	7,9%
Insectívoros				
Erizo	26,7%	73,3%	57,4%	15,9%
Carnívoros				
Gato	31,0%	69,0%	55,0%	14,0%
Perro	52,8%	47,2%	35,1%	12,1%
Homo sapiens	67,0%	33,0%	25,0%	8,0%
B. Porcentaje de 12 horas diurnas y 12 nocturnas				
Erizo				
Día (luz)	16,3%	83,7%	63,6%	20,1%
Noche (oscuridad)	37,6%	62,4%	57,3%	5,1%
Perro				
Día (luz)	63,1%	36,9%	28,6%	8,3%
Noche (oscuridad)	41,8%	58,2%	42,1%	16,1%
Primates				
Cercopitecos: *Papio* (oscuridad)	18,4%	81,6%	72,6%	9,0%

* En esta clasificación, NREM incluye somnolencia, sueño superficial con husos y sueño profundo con ondas lentas. *B* demuestra la necesidad de distinguir los cambios EEG bajo condiciones diurnas y nocturnas (12 horas) comparados con los de *A*, para las 24 horas. En cuanto a las aves, no se disponía de los datos referidos al ciclo completo (circadiano) vigilia-sueño.

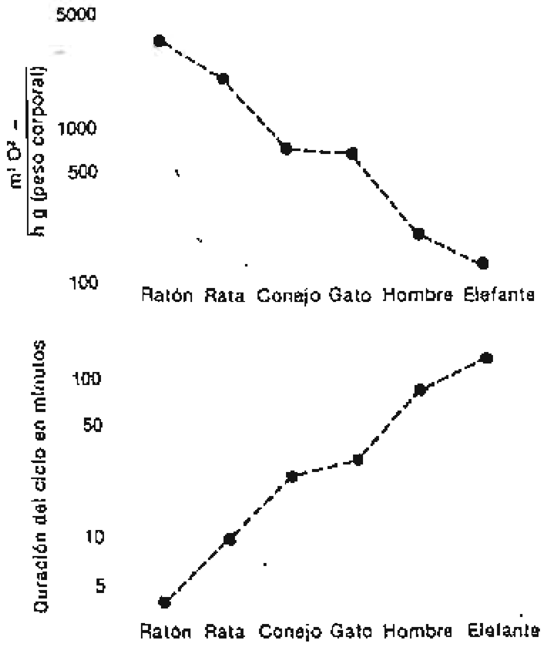


Fig. 77-8. Relación entre el metabolismo basal y la duración del sueño en distintos mamíferos. (De Hartmann, 1967.)

Los ciclos hípnicos en los animales. Ya hemos visto que, después de una fase inicial de SL, comienza a darse una sucesión ultradiana y alternante de SL y de SP. La duración de un episodio de SL sumado a la del episodio de SP que le sigue inmediatamente constituye lo que se denomina un ciclo. La duración del ciclo es diferente según las especies. Así, por ejemplo, el ciclo humano es más largo que el del gato, el conejo, la rata o el ratón. Al comienzo de las investigaciones fue difícil decidir si esas diferencias se debían a disparidades en las funciones cerebrales determinadas ontogenética o filogenéticamente o si eran, en cambio, producto de diferentes actividades metabólicas.

Los ciclos hípnicos y la actividad metabólica. Hay fuerte evidencia a favor de que la actividad del marcapaso ultradiano es producida o controlada por factores metabólicos (Weiss y Roldán, 1964). A mayor metabolismo corresponde menor longitud del ciclo (fig. 77-8). Así, por ejemplo, a ciertas musarañas extremadamente pequeñas (los mamíferos de menor tamaño conocido) les corresponde un ciclo muy corto, mientras que un elefante y un oso de Ceilán tienen ciclos mucho más largos. También los animales recién nacidos tienen ciclos más cortos que los de la misma especie de mayor talla y edad. La longevidad de las especies también guarda relación con la velocidad metabólica: los murciélagos, que exhiben largos períodos de hipotermia, son mucho más longevos que los ratones de la misma talla y parecida organización cerebral.

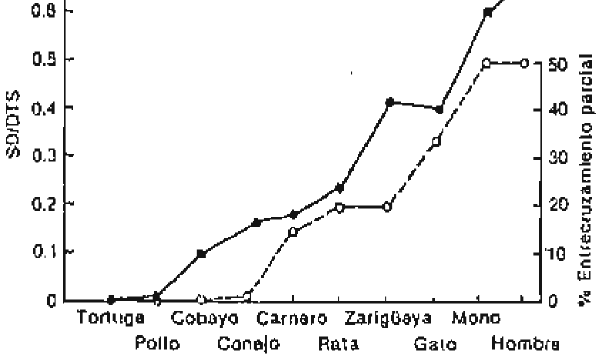


Fig. 77-9. Relación entre la proporción de sueño desincronizado dentro del sueño total y el porcentaje de entrecruzamiento de los nervios ópticos. *SD*, sueño desincronizado; *DTS*, duración total del sueño.

Los ciclos hípnicos y el entrecruzamiento óptico. La duración del SP guarda relación con el grado de entrecruzamiento de las fibras ópticas en el quiasma (fig. 77-9). A mayor entrecruzamiento, mayor proporción de aquél. Por ejemplo, la paloma, el pollo y el cobayo, con muy poco entrecruzamiento quiasmático, tienen poco SP. La rata y la zarigüeya, con más entrecruzamiento, tienen más. El mono y el hombre, en los que la mitad de las fibras ópticas cruzan la línea media, tienen mucho más. Se ignora la causa de esta extraña relación.

LA ALTERNANCIA VIGILIA-SUEÑO COMO CASO PARTICULAR DE RITMO BIOLOGICO

Todos los seres humanos tienen la experiencia de la rutina diaria consistente en dormir y despertarse. Esta alternancia de la vigilia y del sueño es un caso particular de los ritmos biológicos comunes a todos los seres vivos. Tanto en el reino vegetal como en el animal, los organismos muestran, en lo que a sus acciones y funciones se refiere, cierto grado de periodicidad o de variaciones cíclicas que, al sucederse en el tiempo, constituyen ritmos. Estos son controlados por los llamados "relojes biológicos". Los ritmos son fenómenos esenciales en la regulación temporal de los eventos funcionales, comportamentales y de la homeostasis, así como en la adaptación de los organismos al ambiente. *Merced a ellos puede afirmarse que los seres vivos, además de tener una estructura morfológica, poseen una estructura temporal.* A consecuencia de esta última, una parte del organismo puede estar en el máximo de actividad mientras otra está pasando por el mínimo o por un estado intermedio. Los "relojes" responsables de los ritmos son innatos y endógenos, y en general son independientes, dentro de un amplio rango, de la temperatura y de la acción de diversos agentes químicos y físicos. Esa independencia no deja de ser sorprendente, pues son muy pocos los procesos biológicos que escapan a la acción de tales agentes.

Los ritmos se clasifican en circadianos, infradianos y ultradianos. Circadianos (del latín *circa*, alrededor, y *dies*, día) son aquellos cuyo período es de aproximadamente 24 horas. Infradianos son los que tienen períodos mayores de 24 horas, y ultradianos aquellos con períodos menores de ese lapso. Así, por ejemplo, la alternancia vigilia-sueño es un ritmo circadiano. El ciclo menstrual de la mujer es infradiano, y la alternancia SL-SP es ultradiana, al igual que el ritmo cardíaco, los movimientos respiratorios y ciertas descargas de impulsos nerviosos o el ritmo alfa del cerebro. Se llama sincronizador (también se lo designa con la palabra alemana *Zeitgeber*, dador de tiempo) a todo factor cuyas variaciones periódicas pueden modificar o arrastrar el período y/o la fase de un ritmo biológico. Así, por ejemplo, la luz es un poderoso *Zeitgeber*. Cuando se retira la influencia de los sincronizadores, el ritmo adquiere lo que se denomina un "curso libre". Se comprenderán mejor estos conceptos mediante dos ejemplos:

a) En un experimento clásico realizado por Aschoff (1969) (fig. 77-10), un hombre fue encerrado en una cámara aislada a la cual no llegaba ningún tipo de señal temporal. Transcurridos varios días pasó a un ciclo de vigilia-sueño de aproximadamente 33 horas, mientras que su ciclo de temperatura tenía un período de solamente 25 horas. Esto sugiere que hay dos osciladores distintos a cargo de

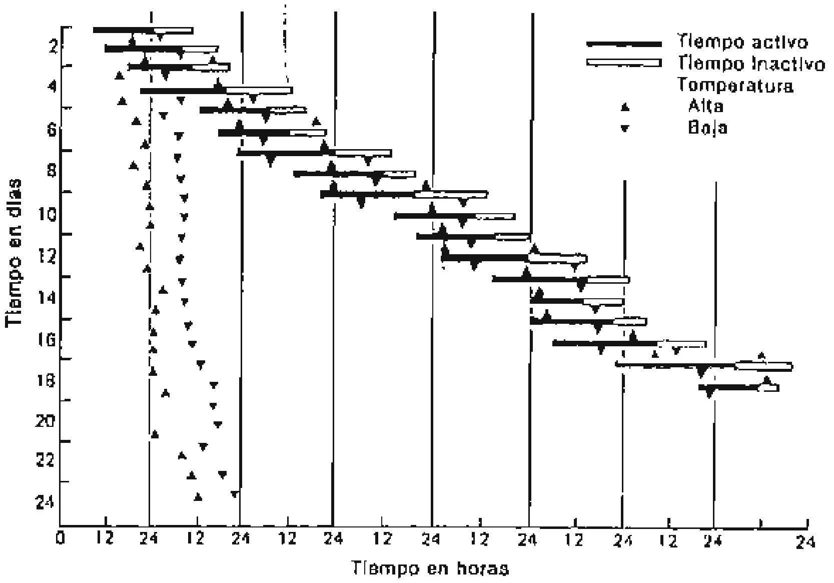


Fig. 77-10. Ritmos del organismo que están sincronizados en condiciones normales y que se desincronizan en condiciones de aislamiento, con libre curso. En este individuo el ritmo de libre curso es de 33,2 horas, como puede comprobarse por el corrimiento hacia la derecha de las *barras oscuras* (actividad) y de las *claras* (reposo). Los *triángulos* representan la temperatura rectal y mantienen un ritmo de 24,8 horas. (Tomada de Aschoff, 1969.)

esas funciones. En condiciones normales, fuera de la cámara de aislamiento, dichas funciones están sincronizadas en un único ritmo de 24 horas. La supresión del *Zeitgeber* luz-oscuridad permitió el libre curso de ambos ritmos.

b) Se sabe que las ratas muestran variaciones cíclicas de su ritmo de actividad y reposo. Cuando, por ejemplo, se las somete a 12 horas de luz seguidas de 12 horas de oscuridad, esos períodos de actividad comenzarán con bastante precisión en cada "anochecer" y concluirán en cada "alba". La luz ha sincronizado el ritmo pues es un poderoso *Zeitgeber* cuyas variaciones podrían modificarlo aun de varios modos. Si a continuación se suprime la acción del sincronizador sometiendo a los animales a oscuridad permanente o a la enucleación ocular bilateral, se verá que el ritmo comienza a exhibir un curso libre, con un período mayor o menor que el previo de 24 horas.

Hasta hace aproximadamente una década se creía que los relojes biológicos de los mamíferos eran en general insensibles a prácticamente todos los agentes químicos, con unas pocas excepciones. Sin embargo, en años recientes se incrementó notablemente la lista de sustancias que modifican los ritmos acelerándolos, enlenteciéndolos o provocando un corrimiento de fase. Entre ellas figuran algunos neurotransmisores, neuropéptidos (o sus agonistas), inhibidores de la síntesis proteica, hormonas de origen gonadal o pineal y drogas antidepresivas. Las benzodiazepinas, en especial el triazolam, son particularmente activas.

Si bien un gran número de lesiones experimentales del sistema nervioso no logran alterar los ritmos, las que involucran al hipotálamo sí lo hacen. Como se verá más adelante, el núcleo supraquiasmático (NSQ) ejerce un papel esencial en su regulación.

ESTRUCTURAS Y MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN LA PRODUCCION Y REGULACION DE LA VIGILIA-SUEÑO Y DE SUS FENOMENOS ACOMPAÑANTES

Mecanismos de la vigilia. La formación reticular del tronco cerebral

Reseña anatómica. La formación reticular del tallo encefálico es una estructura complejísima, constituida por un denso entrelazamiento de neuronas y fibras que se extiende desde la decusación de las pirámides hasta el diencéfalo. Muchas de sus neuronas se bifurcan en ramas ascendentes y descendentes muy ramificadas (fig. 77-11). Las características de las ramificaciones posibilitan la correlación de influencias ascendentes y descendentes (fig. 77-12). Recibe colaterales de todas las vías sen-

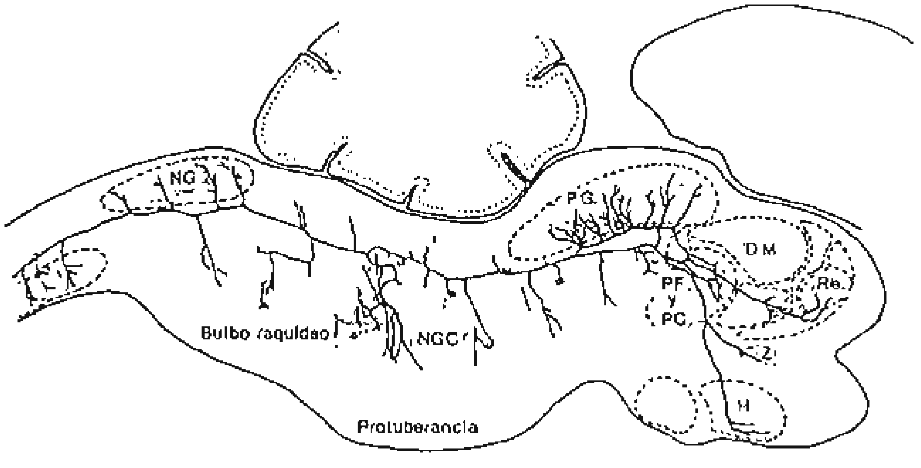


Fig. 77-11. Se observa una célula del núcleo magnocelular cuyo axón se bifurca en una rama ascendente y otra descendente. Esta última emite colaterales hacia la formación reticular adyacente. *NGC*, núcleo reticular gigantocelular; *NG*, núcleo *gracilis*; *PF* y *PC*, núcleos parafascicular y paracentral; *Re*, reuniens; *H*, hipotálamo; *Z*, zona incierta; *DM*, núcleo talámico dorsomedial; *PG*, sustancia gris periacueductal. (De Scheibel y Scheibel, 1958.)

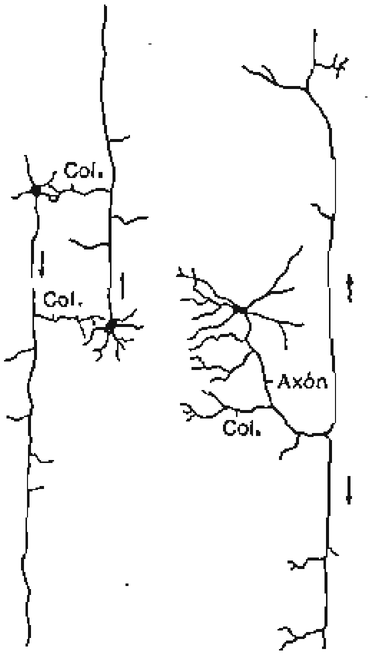

Col.
Col.
Axón
Col.

Fig. 77-12. Diagrama de dos características anatómicas que posibilitan la correlación entre las influencias de dirección caudal y rostral de la FR. A la *derecha*, una célula de la FR cuyo axón emite una rama ascendente y otra descendente provistas de colaterales. A la *izquierda* puede verse cómo las células que dan ramas ascendentes y descendentes, respectivamente, pueden influirse recíprocamente por medio de sus colaterales.

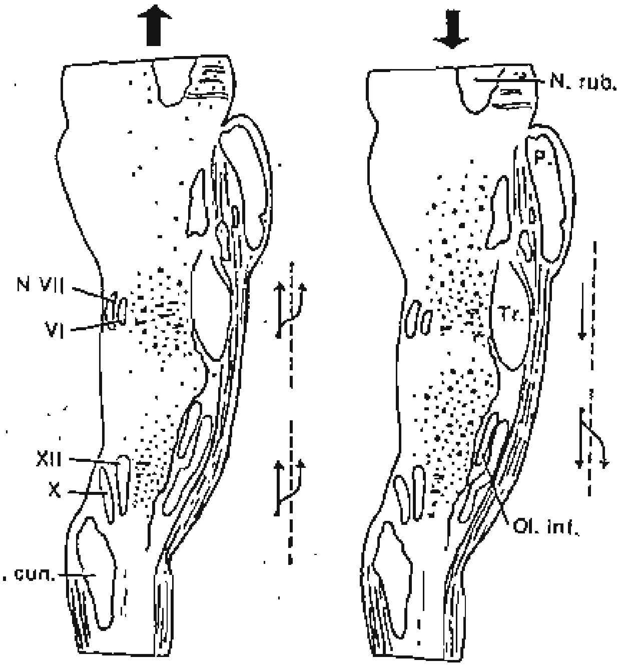

N. rub.
P.
Tr.
N VII
VI
XII
X
N. cun.
Ol. inf.

Fig. 77-14. Distribución de las células de la FR que envían axones hacia la médula espinal (*derecha*) y de células que envían axones largos ascendentes más allá del mesencéfalo (*izquierda*). Los *puntos grandes* indican células gigantes. Las *flechas* a la derecha de cada dibujo indican que las fibras reticuloespinales protuberanciales descienden homolateralmente, mientras que otros contingentes se cruzan o no. (De Brodal, 1956.)

soriales específicas (fig. 77-13), incluida la olfatoria. Los mensajes sensoriales de los más variados orígenes pierden en ella su carácter específico y asumen el papel genérico de estímulos mantenedores del "tono cerebral", los cuales, después de haber atravesado el tálamo, llegan a la corteza cerebral como proyecciones difusas inespecíficas.

Está conectada en forma recíproca con el hipotálamo. Se distinguen en ella una porción medial y una lateral. La medial es predominantemente efectora y sirve de relevo a vías corticorreticuloespinales y espinorreticulocorticales. Las zonas de relevo de unas y otras vías terminan en regiones diferentes del bulbo y la protuberancia: las descendentes están en posición más rostral, mientras que las ascendentes son más caudales (fig. 77-14), a pesar de lo cual hay una extensa zona de superposición. Una parte considerable de la FR está dedicada a servir de relevo a fibras que se dirigen desde la médula espinal y desde la corteza al cerebelo. En las porciones no implicadas en el procesamiento cerebeloso de datos pueden distinguirse:

a) Conexiones aferentes: provienen de la corteza cerebral, especialmente del lóbulo frontal, los ganglios basales, el cerebelo, las áreas septales, la médula espinal y todos los sistemas sensoriales, incluidos el olfato y el visceral (fig. 77-15). Los aferentes espinales terminan en forma indirecta por medio de colaterales de las fibras ascendentes o bien en forma directa.

b) Conexiones eferentes (fig. 77-16): se dividen en ascendentes y descendentes. Las ascendentes parten de cuerpos celulares ubicados en el bulbo y la protuberancia. Al llegar a los lí-

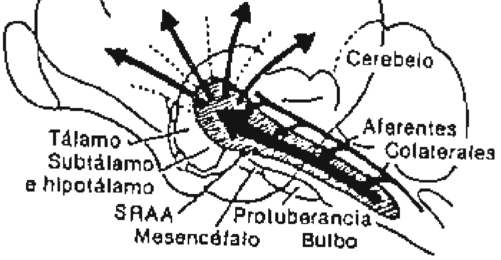

Corteza cerebral
Cerebelo
Aferentes
Colaterales
Tálamo
Subtálamo
e hipotálamo
SRAA
Protuberancia
Mesencéfalo
Bulbo

Fig. 77-13. Cerebro del gato que muestra la localización del sistema reticular activador ascendente (*SRAA*), su relación con los sistemas aferentes y sus proyecciones por vía del tálamo a la corteza cerebral.

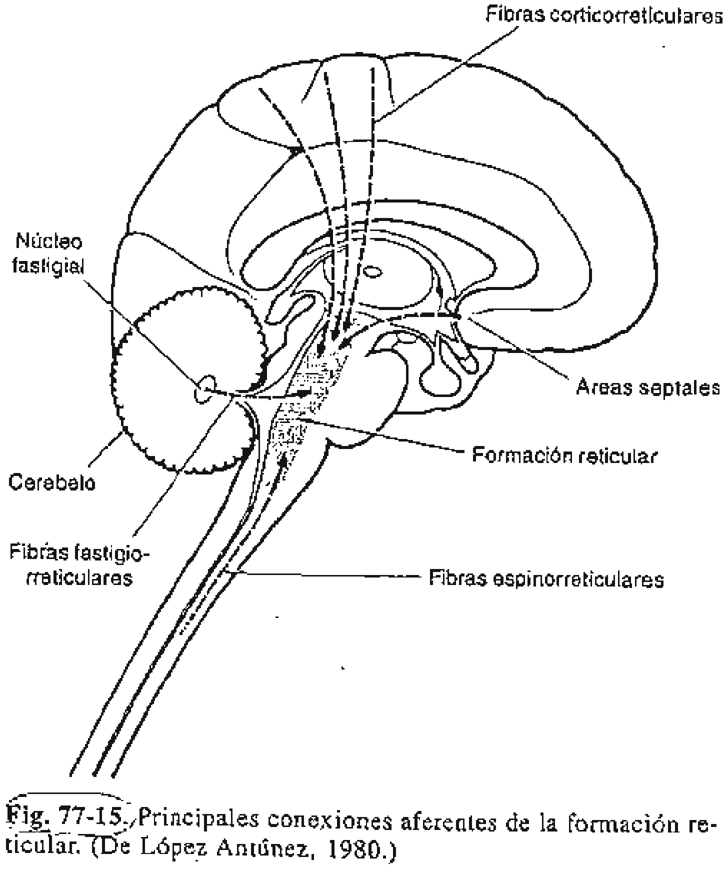

Fibras corticorreticulares
Núcleo fastigial
Areas septales
Formación reticular
Cerebelo
Fibras fastigio-rreticulares
Fibras espinorreticulares

Fig. 77-15. Principales conexiones aferentes de la formación reticular. (De López Antúnez, 1980.)

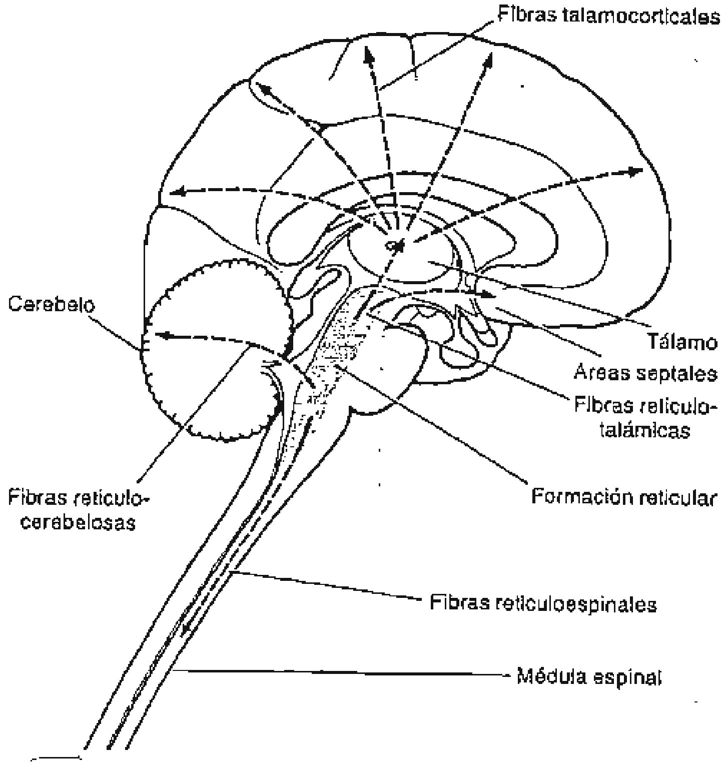


Fig. 77-16. Principales conexiones eferentes de la formación reticular. (De López Antúnez, 1980.)

mites caudales del diencéfalo se abren en abanico (fig. 77-17), proyectándose hacia el sistema cortical inespecífico, el cuerpo subtalámico de Luys, la zona incierta, el núcleo interpeduncular y el campo de Forel. Tiene también sistemas que parten del mesencéfalo y se proyectan a los cuerpos mamilares y a las áreas hipotalámicas periventriculares y laterales, los ganglios basales, la región preóptica y los núcleos septales. La FR proyecta asimismo al colículo superior y a los núcleos sensitivos y motores de los nervios craneales. Los sistemas descendentes constituyen el sistema reticuloespinal, merced al cual se producen los efectos facilitadores sobre la médula espinal que descienden el umbral de ejecución de movimientos y aumentan el tono postural (véase cap. 68). Los cuerpos celulares de este sistema se encuentran en el núcleo gigantocelular, en el reticular ventral y en el reticular lateral del bulbo, así como en los núcleos pontinos oral y caudal.

Neurotransmisores. Los avances realizados merced a la utilización de técnicas histoquímicas demostraron que las neuronas de la formación reticular contienen aminas biógenas y péptidos neuroactivos. Los grupos más conspicuos de neuronas reticulares contienen noradrenalina (NA), dopamina (DA) y serotonina (5-HT).

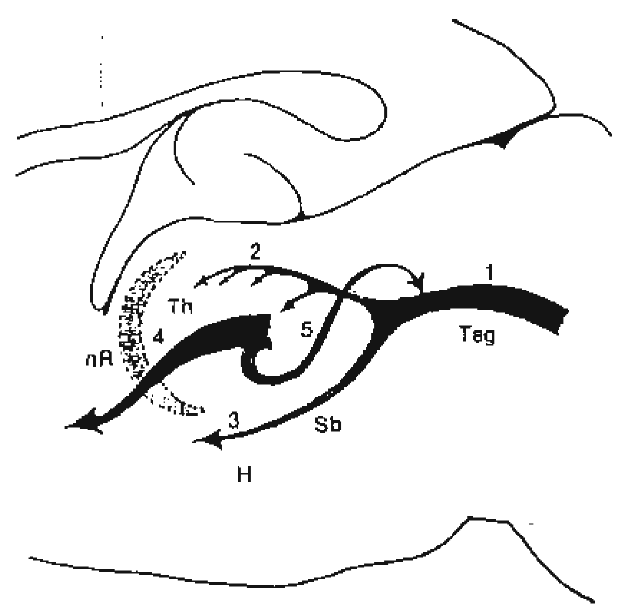


Fig. 77-17. Esquema de las principales y supuestas características proyectivas del sistema reticular activador ascendente. Las fibras de la formación reticular del tronco cerebral (*1*) ascienden por el tegmento (*Teg*); caudalmente al tálamo se bifurcan en una rama dorsal (*2*) que se pierde en los campos intralaminares (*Th*) y dorsomediales talámicos, y una rama ventral (*3*). Esta última avanza ventral y lateralmente a través del subtálamo (*Sb*) y el hipotálamo (*H*); desde allí se dirige ventralmente hacia el núcleo talámico reticular (*nR*). Los axones de las proyecciones talámicas no específicas tienen un componente rostral (*4*) que perfora el núcleo reticular y se continúa rostralmente en el pedúnculo talámico inferior. Otro componente (*5*) se dirige caudalmente hacia el nivel tegmental. (De Scheibel y Scheibel, 1967.)

1) *Sistema noradrenérgico*. Las neuronas del LC son noradrenérgicas. Se han descrito cinco tractos (fig. 77-18), incluido el tracto tegmental central, que se extienden rostralmente hacia el diencéfalo y el telencéfalo, algunas de cuyas terminaciones llegan al hipocampo y a la corteza cerebral. El *locus coeruleus* emite fibras a través del pedúnculo cerebeloso superior hacia la corteza cerebelosa. Los axones de estas neuronas excitan moduladamente a las neuronas de las regiones en las que terminan. Esa excitación se debe al cierre de un canal de K^+ por medio de la fosforilación de una proteína, proceso dependiente del cAMP.

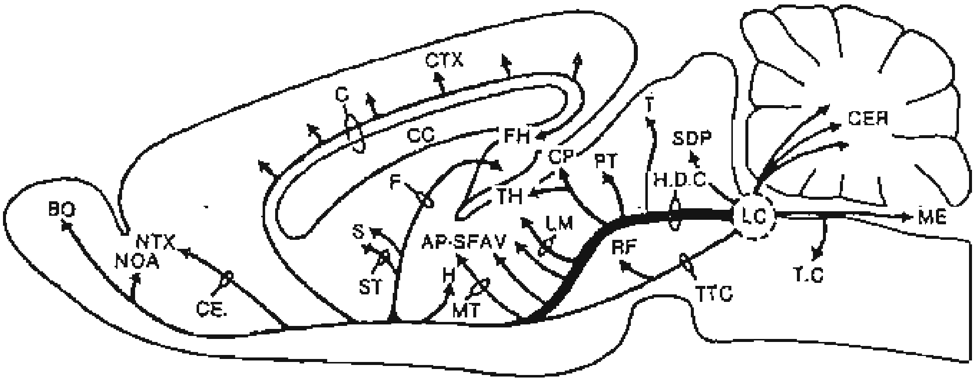


Fig. 77-18. Conexiones de las neuronas adrenérgicas del *locus coeruleus* (*LC*). *AP-SFAV*, asa peduncular y sistema del fascículo amigdalino ventral; *BO*, bulbo olfatorio; *C*, cíngulo; *CC*, cuerpo calloso; *CE*, cápsula externa; *CER*, cerebelo; *CP*, comisura posterior; *F*, fórnix; *FH*, formación hipocámpica; *H*, hipotálamo; *HDC*, haz dorsal catecolaminérgico; *LM*, lemnisco medio; *ME*, médula espinal; *MT*, haz mamilotalámico; *NOA*, núcleo olfatorio anterior; *NTX*, neocorteza; *PT*, área pretectal; *RF*, formación reticular; *S*, área septal; *SDP*, sistema dorsal periventricular; *ST*, estría terminal; *T*, tectum; *TC*, tronco cerebral; *TH*, tálamo; *TTC*, tracto tegmental central.

2) *Sistema serotoninérgico.* Está ubicado en los núcleos del rafe. Las células del rafe contienen un péptido neuroactivo además de 5-HT. Una misma célula puede contener sustancia P y 5-HT. Las neuronas del rafe comparten también hormona liberadora de tirotrofina (TRH), leuencefalina y metencefalina. La mayoría de esas neuronas con proyecciones a la médula son serotoninérgicas y una parte menor contiene sustancia P. En resumen, algunas de las células del rafe solamente contienen 5-HT, mientras que otras poseen 5-HT y neuropéptidos. Aún no se conoce con exactitud la significación neurofisiológica de la coexistencia de distintos neurotransmisores en una misma terminación nerviosa.

3) *Sistema dopaminérgico.* Existen células dopaminérgicas en varios acúmulos reticulares, que se identifican por la letra A seguida por un número. En cambio, las células serotoninérgicas se identifican por una B seguida por un número. Hay muchas neuronas dopaminérgicas en el tegmento ventral del mesencéfalo y en la sustancia negra adyacente. Los axones marchan hacia el sistema límbico, la corteza cerebral, el hipotálamo y los ganglios basales.

Funciones de la formación reticular. En una visión de conjunto, puede afirmarse que la FR tiene cuatro funciones principales, que pasaremos a describir a continuación. La primera de ellas es la que más nos concierne en lo referente a la vigilia y el sueño.

I. *Papel desincronizante y despertador de la FR. Sistema reticular activador ascendente (SRAA).* La ineficacia de la mera estimulación visual para provocar la desincronización EEG de la preparación *"cerveau isolé"* (véase más adelante) sugiere por sí misma que para el mantenimiento del estado de vigilia hace falta algo más que la aferencia sensorial. Ese algo más se conoció gracias a las investigaciones de Moruzzi y Magoun (1949). Por ellas se descubrió que la FR del tronco cerebral desempeña un papel importante en la producción y mantenimiento del estado de vigilia. Estos investigadores realizaron una serie de brillantes experimentos en los que practicaron extensas lesiones electrolíticas de la FR y, en otros, estimulación eléctrica de ésta. Al destruir bilateralmente la FR mesencefálica, los animales permanecen en estado de coma con un trazado EEG característico de sueño (Lindsley y col., 1950). En experimentos de control, se verificó que lesiones electrolíticas de extensión comparable practicadas en los tractos sensoriales ascendentes son incapaces de alterar el EEG y el comportamiento de alerta (fig. 77-19). En cambio, la

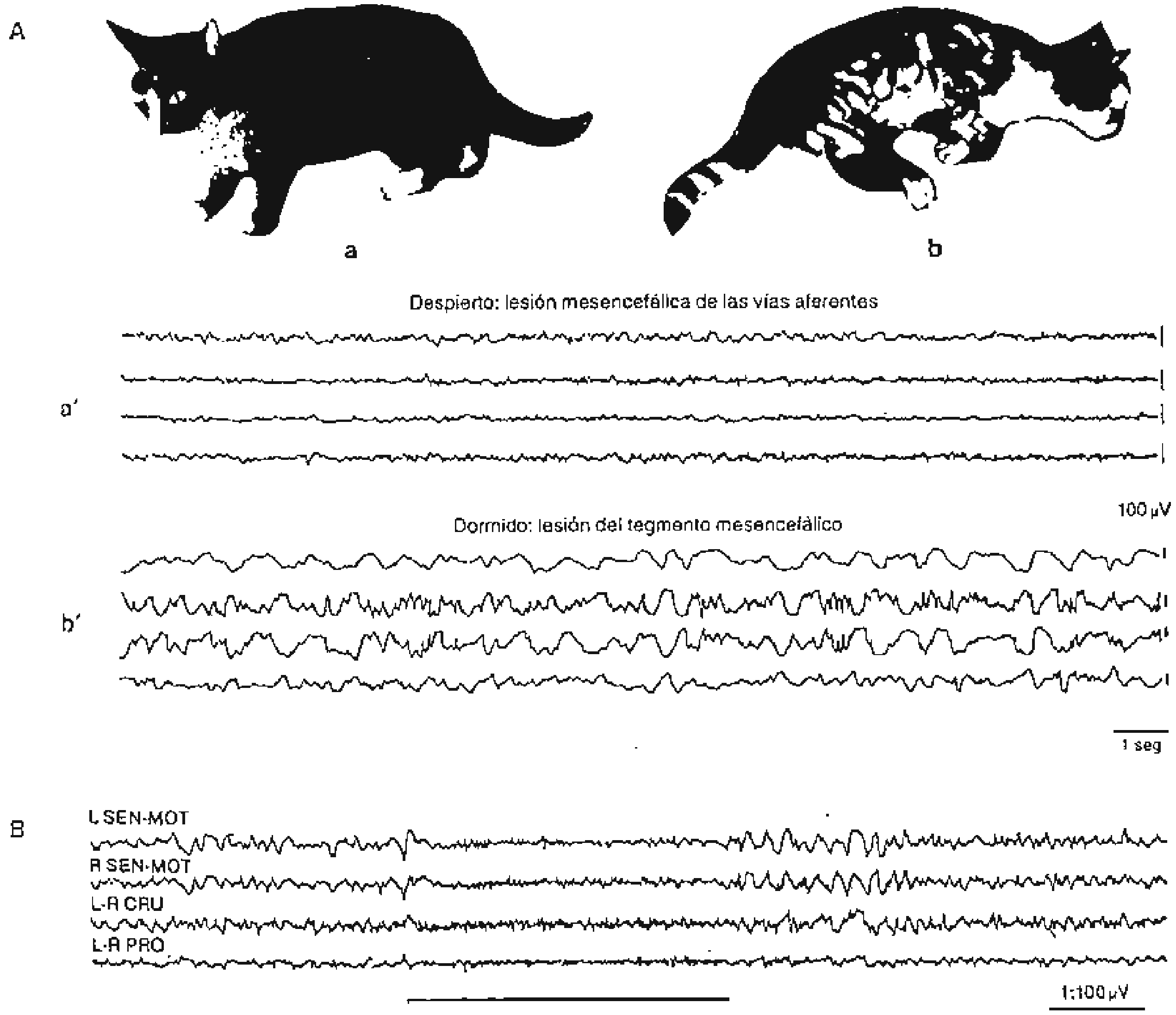


Fig. 77-19. *A.* A la izquierda, animal despierto (*a*) con interrupción selectiva de las vías sensoriales en el cerebro medio, que muestra un trazado EEG de despertar (*a′*). A la derecha, animal con lesión del tegmento mesencefálico yaciendo dormido (*b*), con EEG de sueño (*b′*). En el gato *a* la formación reticular está intacta, pero en el *b* está lesionada. (De Lindsey y col., 1950.) *B.* Efecto de la estimulación de la FR bulbar de un gato anestesiado. El período de estimulación está señalado por la *barra negra.* (De Moruzzi y Magoun, 1949.)

estimulación eléctrica de la FR en animales dormidos los despierta. Más aún, esa estimulación puede desincronizar transitoriamente el trazado EEG de animales con anestesia barbitúrica superficial.

La estimulación eléctrica de la FR no sólo produce la reacción de despertar, sino también desviación lenta negativa cortical (véase cap. 76), aumento del ritmo theta hipocámpico, aumento de la excitabilidad de la corteza motora, mayor discriminación visual e incremento de la amplitud de los potenciales provocados por estimulación de los núcleos talámicos específicos.

En una serie adicional de experimentos, los investigadores mencionados aplicaron estímulos sensoriales y estudiaron los potenciales provocados (véase cap. 76) de la FR y de la corteza. En estas condiciones se observó que los potenciales reticulares desaparecen por efecto de los barbitúricos en el preciso momento en que la observación comportamental sugiere pérdida de la conciencia. En cambio, en la corteza cerebral todavía pueden registrarse potenciales provocados, pues se requiere anestesia profunda para hacerlos desaparecer totalmente. Lesiones realizadas en la porción reticular del tálamo, por donde pasa una importante porción del SRAA (fig. 77-13), producen ondas lentas y husos corticales, sin signos de pérdida del ciclo vigilia-sueño ni de la actividad motora.

Se han descubierto varios mecanismos de transmisión neurohumoral implicados en las acciones locales ejercidas por las diversas influencias activadoras ascendentes. Esas influencias se manifiestan no sólo por desincronización cortical, sino por aumento de la actividad motora y de la capacidad de adquirir y retener ciertos aprendizajes, por determinadas respuestas del sistema nervioso vegetativo, etc. En las influencias ascendentes participan sistemas adrenérgicos, dopaminérgicos y colinérgicos.

II. *Papel modulador del tono muscular y de los reflejos de estiramiento.* Esta función es ejercida mediante los axones de los tractos reticuloespinales (fig. 77-16), cuyos cuerpos celulares se encuentran en la protuberancia y el bulbo. El tracto reticuloespinal de origen bulbar nace en el núcleo reticular gigantocelular y termina en la zona intermedia del asta ventral. Los impulsos que viajan por él ejercen una acción tónica inhibidora sobre el tono de los músculos extensores. Por el contrario, el tracto reticuloespinal de origen protuberancial termina en las neuronas motoras del cuerpo anterior y ejerce una acción facilitadora sobre el tono de los músculos extensores. El juego antagónico de estas "riendas" reguladoras es de fundamental importancia para la correcta ejecución de las funciones motoras.

III. *Acción sobre los movimientos respiratorios y sobre la función cardíaca.* Las neuronas reticulares reguladoras de la respiración proyectan sus axones hacia la médula espinal para controlar a las neuronas motoras de los músculos respiratorios. Las neuronas reticulares participan también en la regulación de la fisiología cardiovascular, recibiendo ingresos procedentes del cuerpo carotídeo y de diversos receptores periféricos. Estos ingresos hacen escala previa en el núcleo del haz solitario. El hipotálamo y la corteza de asociación prefrontal también envían axones hacia la formación reticular. Las neuronas reticulares desempeñan, además, un importante papel en los egresos que se dirigen hacia las neuronas preganglionares relacionadas con el vago y hacia las preganglionares del simpático, y participan de este modo en la producción de taquicardias o bradicardias.

IV. *Papel modulador de la sensibilidad dolorosa.* Las neuronas reticulares modulan la sensibilidad dolorosa porque ejercen una poderosa influencia sobre el flujo de información a través del cuerno posterior de la médula espinal. Se ha comprobado que la estimulación eléctrica del cerebro produce analgesia. Las regiones desde las cuales puede provocarse coinciden con la distribución de la sustancia gris que rodea al tercer ventrículo, al acueducto cerebral y al cuarto ventrículo. La estimulación eléctrica de estas zonas produce una analgesia tan pronunciada que permite la ejecución de cirugía abdominal. La analgesia eléctrica se ejerce solamente sobre ciertos campos periféricos, según la región de la sustancia gris periventricular estimulada. Tiene la característica de perdurar mucho después del cese de la estimulación eléctrica. La estimulación de la sustancia gris periacueductal inhibe las respuestas de las células de la lámina V del cuerno posterior de la médula del gato, que son las directamente relacionadas con la percepción dolorosa.

La sustancia gris periventricular tiene proyecciones descendentes hacia los núcleos reticulares bulbares y hacia los núcleos magno del rafe y reticular paragigantocelular, los cuales a su vez proyectan hacia la médula espinal. Las células del núcleo magno del rafe, que son serotoninérgicas o monoaminérgicas, descienden por la médula espinal para terminar en la sustancia gelatinosa. Allí hacen sinapsis con interneuronas encefalinérgicas que inhiben a las neuronas encargadas de bloquear la transmisión de estímulos nociceptivos hacia el cerebro.

Apreciación crítica de la teoría del despertar reticular. Varias son las críticas que pueden hacerse a la teoría del despertar producido por la FR. Estas provienen de tres nuevos conceptos surgidos de una revalorización de los experimentos clásicos y de otros realizados en décadas recientes. Esos conceptos son:

1. *El despertar EEG y el despertar comportamental no siempre están indisolublemente ligados.* El uso del vocablo "activación" casi siempre se ha referido tradicionalmente a los aspectos EEG y comportamentales. Hasta no hace mucho tiempo dominó la doctrina unitaria del despertar. De acuerdo con ésta, la desincronización EEG y el despertar comportamental (especialmente el psicomotor) eran dos fenómenos ineluctablemente ligados, en tanto que el SRAA era la unidad operativa responsable de ello. El hecho de que la estimulación eléctrica de la FR produzca siempre ambos eventos favoreció esa interpretación. Por otra parte, el despertar producido por la estimulación sensorial es bloqueado por desaferentación del SRAA, mientras que su destrucción masiva impide el despertar EEG y el comportamental. El significado funcional atribuido a la desincronización cortical se ve muy claro en el uso del adjetivo "paradójico" para designar a la fase de sueño REM. Por supuesto, el hecho de constatar desincronización cortical en un organismo profundamente dormido era una buena razón para el uso de ese adjetivo. Sin embargo, Ranson (1939) demostró que la lesión bilateral del hipotálamo posterior produce coma. Más tarde se descubrió que la lesión de la FR impide el despertar EEG, pero no bloquea el despertar comportamental por estimulación del hipotálamo posterior. En resumen, los estudios anatómicos y neurofisiológicos mostraron que la FR y el hipotálamo posterior cumplen dos funciones diferentes ligadas al despertar. El primer sistema desempeña la función de asegurar el correlato EEG del despertar comportamental, mientras que el

segundo está implicado en la producción misma de ese despertar comportamental.

Ante lo expuesto cabe preguntarse por qué ambos fenómenos aparecen indisolublemente ligados en el animal normal, si es tan fácil disociarlos experimentalmente. No hay todavía una respuesta definitiva, pero se ha pensado que tal unión podría tener una explicación teleológica. En efecto, hoy se estima que la desincronización cortical disminuye enormemente la probabilidad de reclutamiento (véase cap. 76), fenómeno éste que tendería a producir crisis epilépticas. De hecho, se sabe que la desincronización cortical aumenta el umbral convulsivo. Hay evidencias a favor de la hipótesis de que los cambios bioquímicos del despertar comportamental facilitan el reclutamiento. Por lo tanto, un mecanismo paralelo que tienda a disminuirlo debería tener un gran valor adaptativo, garante de un funcionamiento cortical normal.

2. *La preparación "cerveau isolé" vuelve a exhibir, después de cierto tiempo; alternancia de sincronización-desincronización y de actividad-reposo con la atonía muscular propia del SP.* En años recientes se realizaron experimentos que obligan a modificar conceptos que parecían arraigados definitivamente. Al respecto, merece citarse el mantenimiento en vida, durante largo tiempo, de la preparación "*cerveau isolé*". Esta última fue originalmente mantenida en vida durante sólo unos pocos días. Si en cambio se la conserva durante varios meses, se observa que después de cierto tiempo el cerebro anterior, lejos de mantenerse permanentemente con trazados EEG de sueño, comienza a exhibir alternancia entre ritmos de sueño y de vigilia (Villablanca, 1966). El neuroeje inferior también muestra alternancia entre períodos de reposo y de actividad, pero completamente disociada de la alternancia sincronización-desincronización del cerebro anterior. Cada una de estas partes funciona con su propia cadencia, y se debe recalcar que esta preparación también exhibe periódicamente la atonía propia del SP.

3. *Los animales con destrucción selectiva de la FR vuelven a exhibir, después de cierto tiempo, alternancia de sincronización-desincronización y de actividad-reposo con aparición periódica de la atonía propia del SP.* En estos experimentos, en vez de practicar una sección total del neuroeje como en el "*cerveau isolé*", se realizaron lesiones electrolíticas localizadas en la FR. Estos animales también fueron mantenidos en vida durante largo tiempo. La lesión inicial fue inmediatamente seguida de coma, con trazados EEG permanentes de sueño. Sin embargo, después de cierto tiempo, los animales se recuperaban del coma y adquirían una alternancia sincronización-desincronización casi normal con su correspondiente correlato comportamental. Si la lesión mesencefálica se realiza en dos sesiones quirúrgicas separadas, primero de un lado y luego del otro con intervalo de una semana, el coma no se produce y los animales, después de la anestesia, adquieren un aspecto y comportamiento casi normales.

4. *Conclusiones extraídas de los experimentos inmediatamente precedentes.* Los experimentos descritos suscitan algunas dudas sobre el papel de la FR en el proceso de despertar. Por lo pronto, su papel parece quedar restringido al despertar EEG. El despertar comportamental estaría a cargo de otro sistema ubicado en el hipotálamo posterior. Sin embargo, no hay todavía razones de peso que obliguen a desechar el papel de la FR y sería imprudente dejar de lado muchas observaciones que avalan el protagonismo reticular. Lo que sí resulta evidente es que aún falta elaborar una teoría completa que abarque todos los hechos conocidos.

Llama la atención la recuperación de la alternancia sincronización-desincronización después de cierto tiempo. Aquí sucedería algo parecido a lo que ocurre cuando se destruyen experimentalmente los marcapasos cardíacos. En efecto, normalmente el nódulo sinoauricular comanda el latido cardíaco. Sin embargo, cuando se lo separa del resto del corazón, otros marcapasos adquieren dominancia sobre el latido y puede observarse una disociación entre la actividad eléctrica sinusal y el pulso. En el caso de la sección mesencefálica o en la destrucción selectiva de la FR, ocurriría algo semejante. Otros sistemas adquirirían cierta autonomía para gobernar la alternancia vigilia-sueño.

Mecanismos del sueño

El conocimiento acerca de las regiones cerebrales implicadas en el sueño y la vigilia comenzó durante la epidemia europea de encefalitis letárgica posterior a la Primera Guerra Mundial. Von Economo (1929) observó dos grupos de síndromes opuestos: en uno los pacientes dormían demasiado, mientras que los del otro padecían insomnio. La autopsia de los primeros reveló lesiones del tegmento mesencefálico y del hipotálamo posterior, mientras que la de los segundos señaló lesiones en la parte basal del cerebro anterior. Von Economo, en consecuencia, dedujo la existencia de un "centro" de la vigilia en el hipotálamo posterior y otro del sueño en el cerebro anterior basal. Se inauguraba así el conocimiento de las bases biológicas del sueño y la vigilia.

La escuela de Hess hizo luego un descubrimiento de gran importancia con su técnica de implantación crónica de electrodos intracerebrales en el gato. Se observó que la estimulación a baja frecuencia de una región diencefálica que incluía el sistema difuso talamocortical producía todos los signos comportamentales del sueño natural (Ackert y col., 1952). Vio también que la estimulación de una región más ventral y anterior, que comprendía el hipotálamo posterior y la sustancia gris de la unión mesodiencefálica, despertaba al animal dormido. Estos descubrimientos tuvieron singular significación pues constituyeron el punto de partida de un concepto fundamental: *el del sueño como proceso activo y no meramente pasivo.*

Teoría del sueño como proceso pasivo

Preparación *"encéphale isolé"*. Bremer (1935) observó que, cuando a un gato se le secciona completamente el neuroeje a nivel del primer segmento cervical (fig. 77-20), se conservan todos los signos EEG y pupilares de la alternancia vigilia-sueño (alternancia de trazados rápidos y de bajo voltaje con otros lentos de alto voltaje; de pupila dilatada con pupila filiforme). Debido a la sección cervical es necesario mantener al animal con respiración artificial y proveer al mantenimiento de la presión arterial, condiciones éstas que permiten conservarlo con vida durante varias horas. Esta preparación recibe el nombre de "*encéphale isolé*".

Preparación *"cerveau isolé"*. Antes de la era experimental, Purkinje había sugerido que el sueño podía ser causado por una desaferentación sensorial del telencéfalo. Sin conocer esta idea, Bremer (1936) realizó un experimento

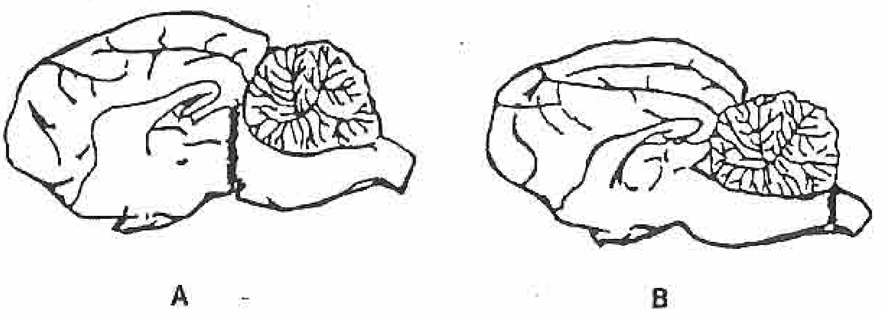


Fig. 77-20. *A.* Preparación *"cerveau isolé"*. *B.* Preparación *"encéphale isolé"*.

simple e ingenioso: practicó una sección transversal completa del neuroeje, a nivel intercolicular (fig. 77-20). Contrariamente a lo que sucede con el *"encéphale isolé"*, el animal así tratado es capaz de respirar espontáneamente y mantener su presión arterial. Esta preparación recibe el nombre de *"cerveau isolé"* y, desde el punto de vista electroencefalográfico, se caracteriza —al menos durante unos días— por un permanente trazado EEG de sueño y por una pupila filiforme intensamente miótica (signo que en el gato es característico del sueño). El *"cerveau isolé"* tiene suprimidas todas las aferencias sensoriales con excepción de la olfativa y la visual. La estimulación olfatoria provoca solamente una breve desincronización del trazado EEG, mientras que la visual, usualmente tan poderosa en el animal intacto, no produce efecto alguno.

Teoría de la desaferentación sensorial como origen del sueño. Los experimentos con el *"cerveau isolé"* indujeron a Bremer a emitir la hipótesis de que la causa inmediata del sueño podía ser la reducción del continuo influjo de impulsos sensoriales corticípetos por debajo de un valor mínimo. Esos impulsos mantendrían cierto "tono cerebral" que sería la condición fisiológica indispensable para la vigilia. Esta hipótesis condujo a la llamada *teoría pasiva del sueño,* según la cual *dormir es simplemente dejar de estar despierto.*

Teoría del sueño como cese de la acción de la formación reticular sobre la corteza. Posteriormente, con el descubrimiento de las funciones despertadoras de la FR, se reemplazó el papel de la aferencia sensorial por el de la FR. Sin embargo, no varió la concepción pasiva del sueño: en lugar de la disminución de la aferencia sensorial a la corteza, se adjudicó el sueño a la disminución de la acción reticular sobre la corteza, lo cual es sólo una parte de lo que realmente ocurre, como veremos luego.

Los sentidos y el sueño

Tanto la estimulación como la privación sensorial son capaces de inducir cambios en la vigilia y el sueño. La estimulación sensorial rítmica y cadenciosa puede inducir el sueño. Es el caso de los bebés, a los cuales se les mueve rítmicamente la cuna (estimulación somatosensorial y vestibular) y se les canta una "canción de cuna" (estimulación auditiva). Por otra parte, la disminución de las aferencias sensoriales puede también facilitar el sueño. A pesar de que ese fenómeno es un proceso activo, es indudable que procesos pasivos consistentes en la disminución de las aferencias sensoriales también desempeñan un papel en la regulación de la vigilia-sueño. Los fenómenos activos y pasivos, lejos de oponerse, podrían interactuar armónicamente, por ejemplo, si los procesos inhibidores activos logran inhibir a la FR. Un mecanismo como ése permitiría conciliar las teorías activas y pasivas del sueño (Moruzzi, 1960).

En realidad, todos los sistemas sensoriales estudiados (olfatorio, auditivo, vestibular y somestésico) influyen sobre los fenómenos hípnicos. Se ha sugerido que las redes neurales responsables del control de la vigilia y el sueño son moduladas por los ingresos sensoriales (Velluti, 1997). Por otra parte, los sistemas sensoriales sufren modificaciones durante la vigilia y el sueño. Durante el sueño sigue habiendo procesamiento de la información sensorial, pero con profundas modificaciones. Las alteraciones producidas por este último pueden consistir en cambios de los potenciales provocados, cambios en la actividad unitaria de estaciones de procesamiento o, como fue demostrado por Affanni y García Samartino (1984), de la actividad bioeléctrica global de algunas regiones cerebrales. Se han observado también distintas modificaciones de las cantidades totales de vigilia, SL y SP, así como del número de episodios de esas fases (Velluti, 1997). En consecuencia, las diferentes modalidades sensoriales que funcionan a partir de receptores específicos cuya actividad desencadena la actividad de diversas vías no solamente alteran el despliegue de los fenómenos de la vigilia y el sueño, sino que el cerebro durmiente o en actividad onírica impone modalidades especiales al procesamiento de la información sensorial.

Cabe preguntar si la desaferentación sensorial masiva es capaz de aumentar la permanencia en estado de sueño. Al respecto, Vital-Durand y Michel (1971) suprimieron la aferencia olfatoria, óptica, estatoacústica y trigeminal en combinación con la sección de un nervio vago y la sección de las vías posteriores de la médula espinal. En esas condiciones hubo una gran disminución de la vigilia y del SL, con pequeña disminución del SP. Una parte considerable del tiempo transcurrió en un estado que los autores denominaron de somnolencia, pero del cual hay evidencias de que se trata de un estado diferente (Velluti, 1997).

El sueño como proceso activo. Dinamismos hipnógenos del prosencéfalo y del tronco cerebral

Hasta ahora hemos estudiado estructuras cuya excitación induce desincronización cortical y despertar comportamental. Hemos visto también que durante mucho tiempo se interpretó al sueño como un fenómeno desencadenado por la simple desactivación de esas estructuras. Investigaciones posteriores pusieron de manifiesto la existencia de otras estructuras llamadas hipnogénicas, cuya estimulación produce sincronización cortical y signos comportamentales de sueño. Este descubrimiento condujo a interpretar el sueño como un fenómeno activo. *Por proceso activo debe entenderse que el cerebro ejecuta una acción positiva para* *producir el sueño. Este sobreviene por algo que el cerebro hace y no por lo que simplemente deja de hacer: dormir no es solamente dejar de estar despierto.* Desde el momento mismo en que se afirmó la concepción activa del sueño, dejó de plantearse la discusión sobre la existencia o no de una función del sueño. Sin el descubrimiento de las estructuras hipnogénicas, la noción de función carecía de apoyo experimental, pues debía admitirse que toda la gama de comportamientos adaptativos que preceden al sueño no podían considerarse prueba irrefutable de que el sueño poseía una función. Sin embargo, apenas se descubrió que el cerebro de los mamíferos hace algo para instaurar su propio sueño ya no pudo dudarse más. Lo sorprendente es que, a pesar de las numerosas investigaciones realizadas, dicha función o funciones no han sido aún aclaradas con precisión. Prueba de ello es el elevado número de hipótesis que se han emitido y que se siguen emitiendo. Ninguna de ellas está exenta de objeciones (véase más adelante).

El punto de partida de los descubrimientos que condujeron al concepto de sueño activo lo constituyen las investigaciones de Hess, quien demostró que la estimulación eléctrica diencefálica induce un sueño muy semejante al natural (Ackert y col., 1952). En su tiempo, estos resultados fueron sumamente controvertidos y puestos en duda en cuanto a su significado.

Fueron las investigaciones de la escuela italiana de fisiología, conducidas por G. Moruzzi, de la Universidad de Pisa, las que suministraron pruebas concluyentes de la existencia de mecanismos hipnogénicos activos.

1. **Preparación pretrigeminal.** Batini y col. (1958, 1959) realizaron el experimento clave que había de conducir al descubrimiento de las estructuras sincronizantes del tronco cerebral. Ese experimento consistió en practicar una sección transversal completa del tronco cerebral a nivel mediopontino, inmediatamente rostral a los nervios trigéminos (fig. 77-21). Por ese motivo, la preparación crónica así obtenida recibió el nombre de *preparación pretrigeminal.* Los animales así tratados respiran espontáneamente y con ciertos cuidados pueden ser mantenidos con vida durante largo tiempo, y exhiben un notable insomnio evidenciado por signos oculares de vigilia comportamental (pupila no miótica) y por trazados EEG desincronizados. Los animales de la preparación original fueron observados continuamente a lo largo de nueve días y se vio que permanecían con trazado activado el 78% del tiempo, en contraposición con el 37% del tiempo de los animales normales observados en las mismas condiciones.

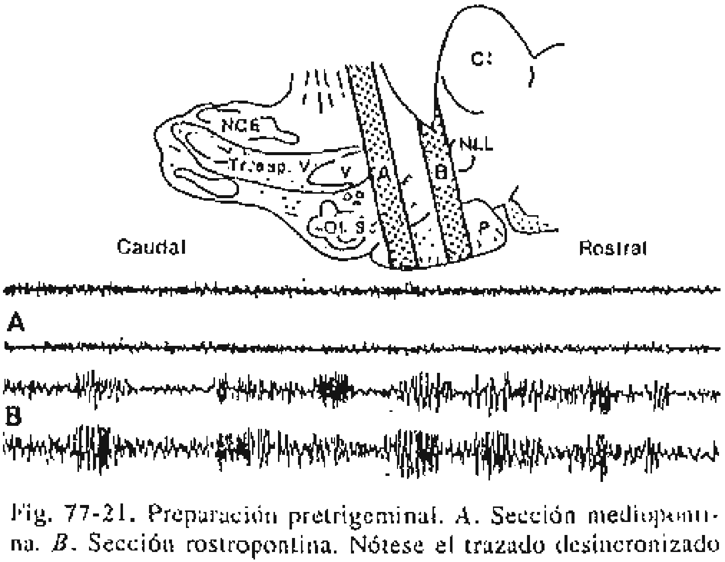


Fig. 77-21. Preparación pretrigeminal. *A*. Sección mediopontina. *B*. Sección rostropontina. Nótese el trazado desincronizado de *A* y el sincronizado de *B*. *CI*, colículo inferior; *NLL*, núcleos del lemnisco lateral; *NCE*, núcleo *cuneatus* externo; *Tr. esp. V*, tracto espinal del trigémino; *V*, núcleo sensitivo del trigémino; *P*, núcleos pontinos; *Ol. S*, oliva superior. (De Batini y col., 1959.)

La preparación pretrigeminal tiene reflejos de orientación ante estímulos visuales. Estos consisten en movimientos oculares verticales de seguimiento del estímulo, dilatación pupilar y reacción de despertar si se estimula al animal mientras exhibe sus cortos períodos de sueño. La habituación del reflejo de orientación se obtiene fácilmente, y luego de algunos minutos de reposo hay deshabituación. Estos resultados sugieren que la preparación pretrigeminal, con su ausencia de dolor, es un excelente modelo para el estudio de los mecanismos nerviosos subyacentes al reflejo de orientación (Affanni y col., 1962a).

Las regiones cerebrales rostrales a la sección pretrigeminal no se encuentran demasiado deterioradas funcionalmente, como lo indica su capacidad para elaborar reflejos condicionados. En efecto, estímulos visuales repetitivos seguidos por estimulación hipotalámica (productora de midriasis) logran, después de cierto número de ensayos, producir midriasis por sí solos. Al comienzo del entrenamiento esta reacción es inestable, pero después de varias sesiones se hace constante. La reacción es un verdadero reflejo condicionado y no una potenciación de la reacción de orientación (dilatación pupilar y movimiento ocular) producida a consecuencia de la estimulación hipotalámica. Esto se evidencia porque la reacción puede ser provocada después de un intervalo de varias horas y por el hecho de que una fuerte reacción de orientación a otro estímulo visual diferente se extingue gradualmente (Affanni y col., 1962b).

El grupo de investigadores de la escuela italiana emitió la hipótesis de que la preparación pretrigeminal tenía insomnio debido a que la sección separa al cerebro anterior de estructuras hipnógenas tónicamente activas situadas caudalmente a ésta.

2. **Estructuras sincronizantes del tronco cerebral caudal. Región del tracto solitario.** Posteriormente, se suministraron pruebas de que esas estructuras se encuentran en la región del tracto solitario rostral y del núcleo reticular ventral. Hay una serie muy sólida de experimentos que indican esa localización:

a) El enfriamiento local de la FR bulbar provoca el despertar del animal dormido.

b) La perfusión del bulbo y la parte caudal de la protuberancia con pentobarbital sódico a través de la arteria cerebral provoca despertar en el animal dormido (Magni y col., 1959). Este importante experimento se ideó a partir del conocimiento de que el mesencéfalo y la parte rostral del encéfalo reciben su irrigación por el sistema carotídeo, mientras que el bulbo y la protuberancia son irrigados por las arterias vertebrales. La compresión de la arteria basilar a nivel mediopontino haría que la región protuberancial rostral pase a ser irrigada por el sistema carotídeo en lugar del vertebral. Luego de la introducción de una cánula dentro de la arteria subclavia derecha, se fija la punta de esa cánula en una posición inmediatamente distal al origen de la arteria vertebral derecha (fig. 77-22). Las inyecciones intracarotídeas se realizan por canulación de la arteria lingual (fig. 77-22). De esta manera, el pentobarbital sódico se puede introducir tanto en la circulación carotídea como

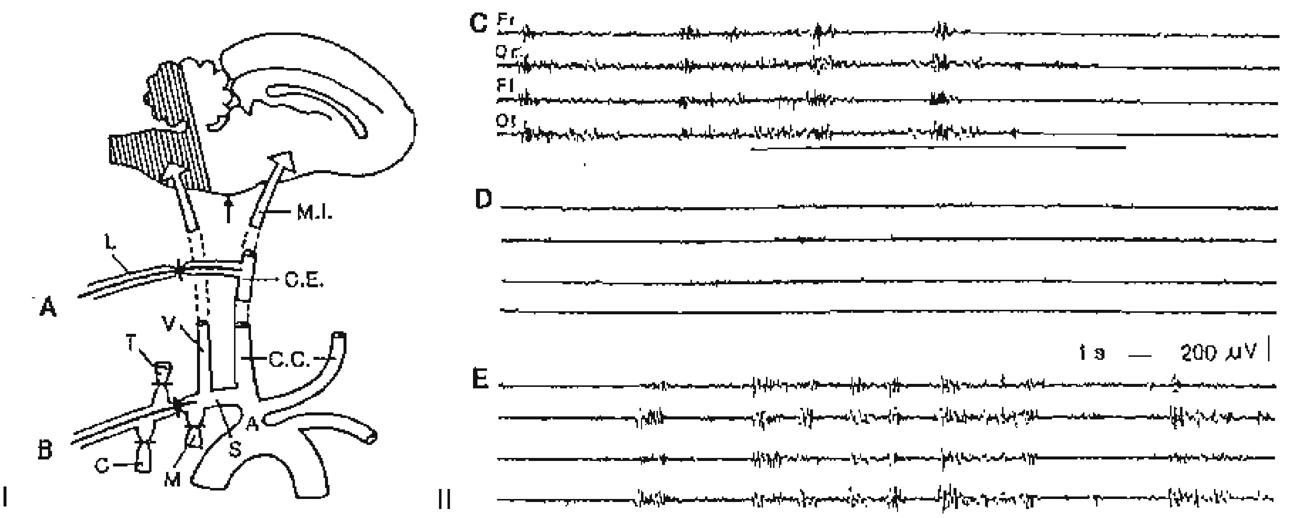


Fig. 77-22. *I.* Esquema del procedimiento para perfundir separadamente el bulbo y la protuberancia caudal (*B*) o la protuberancia rostral, el mesencéfalo y el cerebro (*A*). *Parte superior.* Esquema del cerebro de gato. La *flecha pequeña* indica el sitio donde se comprime la arteria basilar. *Parte inferior.* Esquema de los circuitos vasculares. *A*, arteria anónima; *C*, tronco costocervical; *CC*, tronco carotídeo común; *CE*, carótida externa; *L*, arteria lingual; *M*, arteria mamaria interna; *MI*, arteria maxilar interna; *S*, arteria subclavia; *T*, tronco tirocervical; *V*, arteria vertebral. *II.* Efectos de la inyección intraarterial según *A* y *B:* despertar EEG después de la inyección de 0,6 mg de tiopental en *C* (inyección indicada por la *línea horizontal*). *D.* Trazados 5 segundos después de la inyección. *E.* Recuperación de la sincronización EEG. (De Magni y col., 1959.)

en la vertebral sin suspender en ningún momento la irrigación cerebral. Se obtuvo así el sorprendente resultado de que un anestésico inducía reacción EEG de despertar en lugar de producir trazados sincronizados. Este ingenioso experimento demostró que la anestesia selectiva de la región caudal del tronco provoca desincronización cortical.

c) Las lesiones bulbares hacen que la reacción EEG de despertar producida por estimulación reticular sea mucho más prolongada que la de los animales normales. También se observa mayor activación espontánea.

d) Los registros unitarios de neuronas de esas áreas bulbares muestran que comienzan a descargar unos minutos antes de la iniciación del sueño y que permanecen relativamente inactivas durante la vigilia.

e) La estimulación eléctrica a baja frecuencia de esa zona provoca desincronización cortical, mientras que las frecuencias altas producen despertar.

Resulta sugestivo que las zonas sincronizantes bulbares coincidan aproximadamente con la región del tracto solitario. Esta es una importante zona de relevo de aferencias viscerales (del estómago, entre otras), y esta coincidencia puede contribuir a explicar el sueño que sobreviene luego de una comida copiosa o del amamantamiento del recién nacido. Es probable que los impulsos nerviosos nacidos en las vísceras ejerzan una influencia hipnógena por estimulación de las estructuras sincronizantes bulbares, por inhibición del SRAA o por ambos efectos. La distensión del seno carotídeo aislado experimentalmente de la circulación, pero con su inervación intacta, también sincroniza el EEG. La estimulación de aferentes viscerales no es la única determinante hipnógena, pues la estimulación de aferentes sensoriales somáticos también lo es. La estimulación a 10 ciclos/seg de los aferentes mecanorreceptores del grupo II provoca una intensa sincronización cortical (fig. 77-23) acompañada de activación de las neuronas reticulares bulbares (Pompeiano y Swett, 1962).

Estos hallazgos son también muy sugestivos, pues podrían explicar el conocido efecto hipnógeno de los estímulos lenta y monótonamente repetidos. También podrían explicar un hecho repetidamente comprobado por la escuela soviética de fisiología: la relación entre la habituación del reflejo de orientación y la inducción del sueño. El reflejo de orientación comprende los movimientos de la cabeza y del cuerpo que sirven para orientar los receptores del organismo hacia las partes del ambiente donde se están verificando cambios energéticos. Los estímulos nuevos provocan siempre el reflejo de orientación, pero si se los

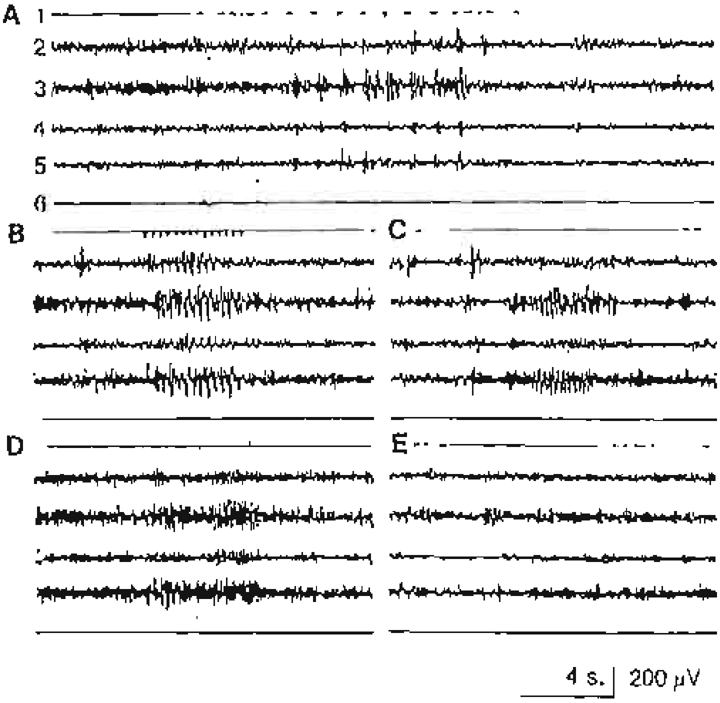


Fig. 77-23. Sincronización EEG producida por la estimulación del nervio radial en un gato no anestesiado. *A.* Husos provocados por cada estímulo a 1/seg. *B* a *D.* La estimulación a 3, 5 y 6/seg, respectivamente, produce sincronización a la frecuencia del estímulo. *E.* La estimulación a frecuencias más altas no produce sincronización. Con frecuencias más altas aún se provoca despertar. (De Pompeiano y Swett, 1962.)

repite monótonamente, el reflejo desaparece. Se dice entonces que el estímulo se ha tornado "indiferente". Ahora bien, la aplicación iterativa de esos estímulos indiferentes produce sueño, lo que se debería a la activación de las estructuras sincronizantes bulbares.

3. **Sistema prosencefálico basal.** Ciertas regiones del prosencéfalo basal, situadas inmediatamente por delante del quiasma óptico, el área preóptica, la sustancia innominada o la neocorteza de la cara orbitaria del lóbulo frontal y estructuras telencefálicas vecinas, intervienen en el SL. En animales con implantación crónica de electrodos, la estimulación eléctrica de esas regiones (Clemente, 1968; Clemente y Sterman, 1967; Lineberry y Siegel, 1971) desencadena los signos EEG y comportamentales del SL. Merece señalarse que ésta parece ser la única región del sistema nervioso desde la cual se puede provocar SL tanto con frecuencias bajas como con las altas (de hasta 150 ciclos/seg). Esto contrasta con lo que sucede en otras regiones hipnógenas. En efecto, los sistemas reguladores y organizadores del sueño responden, en general, a las frecuencias bajas. Las altas tienen efectos más bien activadores. Se han demostrado, con electrodos implantados en esas regiones y en el SRAA, efectos opuestos de la estimulación. También se ha podido inducir SL con procedimientos de condicionamiento clásico pavloviano. Así, por ejemplo, la asociación de sonidos de diferente frecuencia, previamente neutros, con la estimulación eléctrica del prosencéfalo basal logra, después de un tiempo, la producción de SL por los meros estímulos sonoros (fig. 77-24). También se ha demostrado que lesiones practicadas en esas regiones producen un pronunciado insomnio acompañado de hiperactividad.

Estos hallazgos son claros, pero su interpretación es algo problemática. En efecto, las formaciones prosencefálicas basales son áreas anatómicamente muy complejas, dotadas de acúmulos celulares mezclados íntimamente con numerosos sistemas de fibras ascendentes y descendentes. Por tanto, se hizo necesario averiguar si los efectos obtenidos se debían a la estimulación de los sistemas de fibras de pasaje o a la de las neuronas.

Las investigaciones de Szymusiak y McGinty (1984) contribuyeron a aclarar este último problema. Se combinaron estudios unitarios con destrucción neuronal selectiva, dejando intactas las fibras. La destrucción selectiva se logró mediante la administración local de ácido kaínico, neurotoxina que tiene la propiedad de destruir específicamente las neuronas, con preservación de las fibras. Los estudios unitarios realizados con microelectrodos implantados crónicamente permitieron analizar las frecuencias de descarga durante la vigilia alerta, la somnolencia, el SL y el SP. Se pudo determinar así, sobre la base de los cambios en la frecuencia de descarga de esos estados, la existencia de dos clases de neuronas. La primera de ellas, mayoritaria (75% del muestreo), está más activa en la vigilia que en el SL. Durante el SP, dichas neuronas permanecen también más activas que durante el SL. El 25% restante de neuronas alcanzan, en cambio, la máxima frecuencia de descarga durante el SL y están mucho menos activas en la vigilia que en el SP. Este grupo minoritario permite predecir el comienzo del SL, pues su frecuencia de descarga comienza a aumentar durante la somnolencia. Las neuronas referidas están ubicadas en la parte ventral del prosencéfalo basal y se las encuentra frecuentemente en la rama horizontal de la banda diagonal de Broca, en el área preóptica lateral, en la sustancia innominada y en el área del núcleo basal de Meynert. Esta región es muy rica en neuronas que contienen acetilcolina, razón por la cual se piensa que las neuronas inductoras del SL podrían ser colinérgicas. Resulta evidente que si desempeñan un papel activo en el comienzo y en el mantenimiento del SL, su destrucción por microinyección de ácido kaínico debería suprimir el SL. Y esto es precisamente lo que sucede. En efecto, la microinyección en la rama horizontal de la banda diagonal de Broca y en la sustancia innominada disminuye el SL en un 53%. El SP se reduce también en un 60%, pero, puesto que la relación SL/SP apenas se altera, se piensa que la reducción del SP es secundaria a la reducción del SL. La somnolencia no se altera y las anormalidades descritas persisten por lo menos durante un mes después de la administración de ácido kaínico. Todo parece indicar que las acciones hipnogénicas del cerebro basal dependen fundamentalmente de sus células y no de las fibras de pasaje.

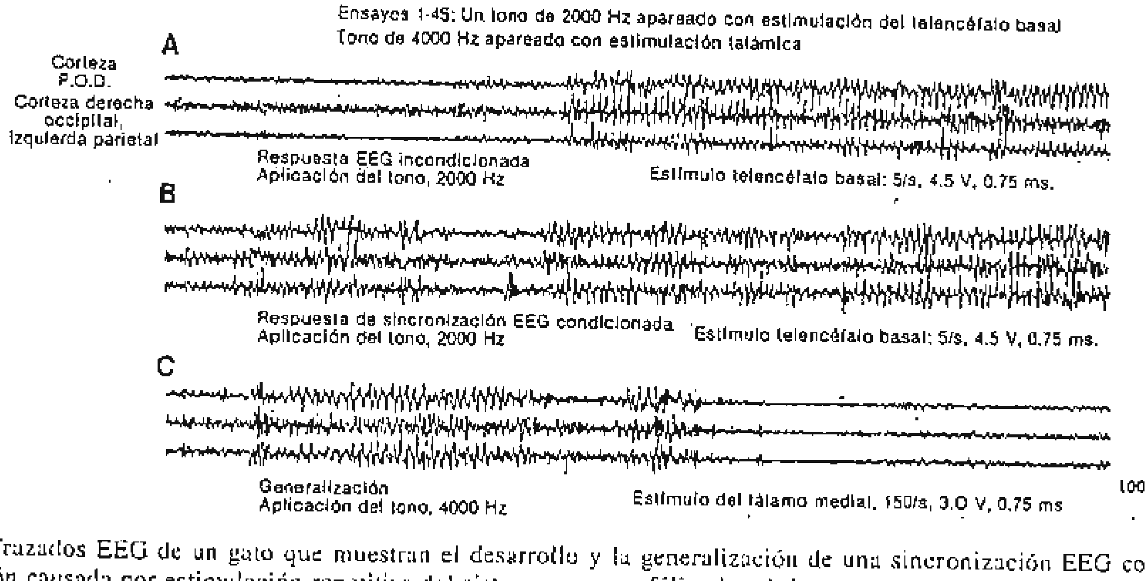


Fig. 77-24. Trazados EEG de un gato que muestran el desarrollo y la generalización de una sincronización EEG condicionada. *A.* Sincronización causada por estimulación repetitiva del sistema prosencefálico basal. Luego se presenta un tono de 2.000 Hz, que no genera cambios en el EEG. *B.* Después de varios apareamientos, el tono sincroniza la actividad EEG. *C.* La presentación ulterior de un tono de 4.000 Hz produce cambios similares en el EEG (generalización de la respuesta condicionada). (De Clemente y col., 1963.)

La posible naturaleza colinérgica de este sistema hipnógeno puede contribuir a evitar esquemas simplistas que asignan a un determinado neurotransmisor papeles protagónicos en el desencadenamiento y mantenimiento de los diferentes componentes de la vigilia-sueño. En efecto, la acetilcolina parece intervenir en las reacciones de despertar y lo mismo sucede con la NA. Si ahora comprobamos que la acetilcolina interviene en el SL, esto debe ponernos en guardia contra interpretaciones simplistas de un sistema complejísimo todavía mal conocido como lo es el que organiza y controla la vigilia-sueño y sus oscilaciones circadianas y ultradianas.

El grupo de Benedek y sus colaboradores realizó una serie de experimentos que, si bien confirman la actividad hipnogénica de regiones basales prosencefálicas, señalan algunas diferencias con lo hallado por el grupo de Sterman, especialmente en lo referente a los efectos de la estimulación eléctrica con bajas y altas frecuencias. El calentamiento local de la región preóptica provoca sueño (Benedek y col., 1976). Se ha señalado la existencia de dos áreas sincronizantes en el prosencéfalo basal, con diversas características funcionales (Benedek y col., 1979):

a) Una región ventral que incluye el área preóptica laterobasal y la región cortical del tubérculo olfatorio, cuya estimulación con bajas o altas frecuencias es sincronizante.

b) Una región dorsal que se extiende desde el hipotálamo lateral a través del área preóptica dorsal hasta el tubérculo olfatorio. La estimulación eléctrica con baja frecuencia produce efectos sincronizantes similares a los de la estimulación de los núcleos talámicos inespecíficos (reclutamiento). En cambio, la estimulación con alta frecuencia desincroniza la actividad cortical e hipocámpica. Las porciones de esas regiones cercanas a la línea media tienen un poderoso efecto desincronizante cortical e inductor de ritmo theta en el hipocampo. Esta acción se ve muy claramente con frecuencias altas de estimulación y a veces con frecuencias bajas.

Por otra parte, la estimulación eléctrica del tubérculo olfatorio induce SL electroencefalográfico y comportamental (Benedek y col., 1981). La administración de atropina impide los efectos comportamentales, pero no los electroencefalográficos. La lesión del tubérculo olfatorio provoca una gran disminución del SL (Obál y col., 1980). Estos estudios indican que el tubérculo olfatorio es otra poderosa zona hipnógena. Al respecto, cabe señalar experimentos que demuestran un peculiar ritmo del tubérculo olfatorio comprendido dentro del rango alfa. Este ritmo se ve solamente en vigilia y desaparece totalmente durante el SL y el SP (García Samartino y col., 1987). Es probable que esa desaparición tenga alguna relación con la participación hipnógena del tubérculo olfatorio.

4. **Núcleos del rafe.** La mayoría de las neuronas del tronco cerebral que contienen serotonina están situadas en los núcleos del rafe. Estos son dos largas columnas que se extienden desde el bulbo rostral hasta la unión pontomesencefálica. Jouvet elaboró el concepto de que esos núcleos son desactivadores, en contraste con lo operado por el SRAA. Este investigador considera que los núcleos del rafe son esenciales para la iniciación del SL. La destrucción experimental del 80-90% de los núcleos del rafe es seguida por 3 o 4 días de insomnio (Jouvet y Renault, 1966). Después de ese período, el SL, pero no el SP, retorna gradualmente. Sin embargo, el retorno del SL nunca es completo y no llega a exceder las 2 horas por día (un gato normal duerme aproximadamente 14 horas y media por día). La estimulación eléctrica de los núcleos del rafe produce sedación y sueño en las ratas. Cuando se intenta decidir acerca de cuáles áreas cerebrales están más estrechamente relacionadas con el control del sueño, es importante definir la localización de la más pequeña lesión capaz de producir el insomnio más largo. Hasta ahora, la única lesión que llena estos requerimientos es la que destruye los núcleos del rafe.

Las neuronas de los núcleos dorsales del rafe intervienen en la regulación de los eventos fásicos del SP, pues la estimulación eléctrica produce desaparición de los potenciales PGO. Las lesiones de los núcleos del rafe de la línea media provocan aumento transitorio de potenciales similares a los PGO. Estos potenciales tienen una característica muy notable: se "escapan" del SP invadiendo la vigilia y el SL. Estos resultados indicarían que la "liberación" de potenciales PGO hacia la vigilia, producida por lesiones del rafe o la administración de paraclorofenilalanina (PCPA), se debe a la supresión de una influencia inhibidora tónica sobre un marcapaso ubicado en las neuronas del rafe. Esto significa que una de las funciones del rafe de la línea media sería la de "encarcelar" los potenciales PGO dentro del SP.

Dentro de los núcleos del rafe parece haber cierto grado de especialización: la parte anterior interviene especialmente en la generación del SL, mientras que la posterior lo hace en la iniciación del SP. En efecto, la destrucción selectiva de la parte anterior (rafe central y dorsal) produce aumento de la vigilia, pero con la interesante característica de que aparece SP no precedido de SL. En cambio, si se destruye la parte posterior (rafe pontino y núcleo magno), hay un descenso menor del SL (a un 40% de los controles) con desaparición total del SP.

Con ciertas drogas se pueden lograr efectos parecidos a los de las lesiones (véase Bases bioquímicas de la vigilia-sueño).

5. **Locus coeruleus (LC).** Se halla cerca del piso de la porción rostral del IV ventrículo en todas las especies de mamíferos. Está formado por neuronas de tamaño mediano con gruesas partículas de melanina en su citoplasma. Sus células son ricas en NA. Sin embargo, la distribución de este neurotransmisor no coincide exactamente con la del núcleo de marras y se extiende también al llamado *núcleo subcoeruleus* y a las regiones vecinas del pedúnculo cerebeloso superior. Las conexiones eferentes están dispersas (fig. 77-18); pueden distinguirse dos vías noradrenérgicas principales: una dorsal, que se caracteriza por inervar la totalidad de la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala y que emite colaterales hacia los núcleos de relevo talámicos, y otra ventral, que se dirige hacia el hipotálamo. También hay otras fibras que pasan hacia el cerebelo por el pedúnculo cerebeloso superior y que presentan proyecciones hacia el tronco cerebral caudal, incluida la FR. Merece destacarse que las neuronas adrenérgicas, gracias a sus profusas ramificaciones, pueden conectarse con toda la corteza cerebral. El LC recibe conexiones aferentes desde el hipotálamo y el cerebelo. Se describieron aferencias provenientes de los núcleos del rafe y de la sustancia negra. También hay fibras procedentes del núcleo amigdalino. Se ha descubierto que dentro del conjunto de aferencias hay algunas cuya acción conductora de las neuronas del LC es más poderosa que la del resto. Esos aferentes nacen en el bulbo ventrolateral, cerca del núcleo reticular lateral. Par-

ten también de la línea media del bulbo rostral. Los primeros son excitadores, mientras que los segundos son inhibidores.

El LC alfa desempeña un papel en la atonía muscular del SP (véase más adelante) (Jouvet y Delorme, 1965). Participa en los mecanismos de la vigilia y del SP. Interviene en el fenómeno de rebote del SP observado después de la supresión de este último (González y col., 1996). La estimulación eléctrica del LC produce signos EEG, comportamentales y vegetativos de despertar muy similares a los provocados por la clásica estimulación reticular. También causa liberación de NA en la corteza cerebral. El LC activa elementos neuronales del tubérculo olfatorio, estructura ésta que tiene poderosa acción hipnógena (Solano Flores y col., 1981). La administración de 6-OH-DA, que destruye las neuronas catecolaminérgicas del haz dorsal, trastorna la reacción de despertar EEG, pero no la comportamental.

Además de sus acciones sobre la vigilia y el sueño, el LC tiene la propiedad de mejorar la relación señal-ruido de algunas regiones con las que hace sinapsis (corteza cerebral, hipocampo y cerebelo), pues disminuye la descarga basal de esas regiones al ser estimulado eléctricamente. La aplicación de NA (transmisor de las neuronas del LC) a esas estructuras produce idéntico efecto (Super, 1987). Las descargas del LC parecen también estar ligadas al grado de vigilancia de los animales, pues los mayores cambios ocurren ante la presentación de estímulos sensoriales noveles y desafiantes. Hay ciertas evidencias a favor de que el LC intervendría en el mantenimiento de la plasticidad de las regiones que inerva y en la regulación del flujo sanguíneo cerebral (Super, 1987).

Otras estructuras intervinientes

1. **Corteza cerebral.** Los estudios clásicos de Goltz demostraron que los perros decorticados crónicos exhiben alternancia comportamental de actividad-reposo a pesar de la ablación total de la corteza. Los animales descerebrados crónicos y los niños anencefálicos muestran vigilia y sueño. A pesar de la existencia de ciclos vigilia-sueño en ausencia de corteza, resulta claro que la presencia de ésta es esencial para una normal regulación, organización y mantenimiento de aquéllos. La decorticación de perros adultos produce patrones hípnicos y comportamentales propios de cachorros recién nacidos. Por otra parte, la corteza activa a la FR, la cual, a su vez, activa a la corteza y da lugar a la reacción general de despertar.

El sueño se halla seriamente perturbado en enfermedades corticales generalizadas. Según Jouvet (1962), los gatos crónica y totalmente decorticados muestran actividad rápida y de bajo voltaje en forma permanente en regiones subcorticales. El SP ocupa el 90% del sueño comportamental y aparece con periodicidad similar a la de los animales normales. En cambio, si la decorticación no es total, los patrones de sueño son similares a los normales. Las conclusiones de Jouvet referentes a la ausencia de actividad lenta subcortical en los decorticados se contradicen con los experimentos de Villablanca y Marcus (1972), quienes encontraron husos en gatos "diencefálicos" (con extirpación cortical, del estriado y de buena parte del rinencéfalo).

2. Tálamo. En el capítulo 76 se analizó en forma detallada el papel de los núcleos talámicos inespecíficos en la génesis de la actividad EEG. Aquí estudiaremos el papel de la ablación talámica en el ciclo vigilia-sueño.

La alternancia del sueño y la vigilia se conserva después de la ablación experimental del tálamo. Sin embargo, de este hecho no puede deducirse, como a menudo se hizo, que el tálamo no desempeña un papel importante en la fisiología de la vigilia y del sueño. El problema de la persistencia de una función después de una ablación experimental es bastante común en fisiología y vale la pena discutir aquí sus consecuencias. Así, por ejemplo, ciertos movimientos persisten después de la destrucción de la corteza motora o de su anulación reversible por depresión propagada. Lo mismo sucede con la ablación del estriado después de la sección de la vía piramidal a la altura de las pirámides bulbares y de la cerebelectomía. Es más, ciertos movimientos se conservan después de la destrucción total del cerebro. Es obvio que a nadie se le ocurriría sostener que el cerebro, la vía piramidal o el cerebelo no desempeñan una función importante en la organización del movimiento.

Deseamos subrayar que el efecto sobre los mecanismos del sueño y la vigilia de una determinada lesión, droga o estimulación no puede investigarse recurriendo solamente al estudio de la actividad EEG. En efecto, el sueño y la vigilia constituyen un complejísimo mecanismo que no puede ser desgajado de sus aspectos temporales y de la proporción de sus distintas fases a lo largo del ciclo de 24 horas.

En lo referente al papel del tálamo en la vigilia y el sueño, las investigaciones de Villablanca (1974) demostraron claramente que el complejo vigilia-sueño se altera cualitativa y cuantitativamente después de la ablación talámica.

El tálamo resulta esencial para:

a) un adecuado equilibrio de las influencias supresoras y reforzadoras del cerebro rostral actuantes sobre las estructuras caudales del tronco cerebral que, como se sabe, desempeñan un importante papel en la regulación vigilia-sueño;

b) el correcto despliegue y mantenimiento de las posturas características del sueño-vigilia;

c) la producción de los husos hípnicos del EEG, pues éstos desaparecen con la talamectomía o con la destrucción del núcleo reticular del tálamo, que actúa como marcapaso haciendo que los sistemas talamocorticales oscilen a su frecuencia;

d) la desincronización cortical; el típico trazado rápido, irregular y de bajo voltaje característico de la vigilia y del SP se altera profundamente después de la talamectomía, si bien se recupera con el tiempo en los talamectomizados crónicos;

e) una correcta correspondencia entre EEG y comportamiento; la talamectomía produce una notable disociación de esos dos fenómenos.

En resumen, de lo expuesto resulta innegable que el tálamo, además de ser un marcapaso esencial para la actividad EEG, desempeña un importante papel en la regulación del complejo vigilia-sueño.

3. Hipotálamo. a) ***Hipotálamo posterolateral y medial.*** Puede considerárselo una prolongación del SRAA, en íntima relación con él. La destrucción del hipotálamo posterior suprime la vigilia de la preparación "*encéphale isolé*". Lesiones bilaterales del hipotálamo posterolateral causan somnolencia, mientras que la estimulación produce despertamiento (Ranson, 1939).

b) ***Hipotálamo anterior.*** La estimulación del área preóptica tiene efectos opuestos a los de la FR mesencefálica.

con inhibición de la FR activadora y promoción de sueño (Bremer, 1973). La latencia del sueño consecutiva a la estimulación es corta (5 a 30 seg), comparada con un mínimo de 3 minutos para la inducción talámica del sueño. La destrucción selectiva de los cuerpos neuronales con ácido iboténico provoca en el gato un marcado insomnio con supresión completa del SL y del SP que dura entre 6 y 17 días.

c) ***Papel del núcleo supraquiasmático (NSQ) en los ritmos biológicos, incluido el de vigilia-sueño:***

1. *Organización y conexiones del NSQ.* El NSQ (Moore, 1982) se halla ubicado por encima del quiasma óptico, adyacente a la porción ventral del III ventrículo. Forma dos acúmulos muy densos de pequeñas células a ambos lados de la línea media. Se han descrito por lo menos dos divisiones: una ventral y otra dorsomedial. Se halló VIP en la porción ventral, mientras que hay neuronas cargadas con vasopresina en la porción dorsomedial. Con respecto a la presencia de polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), cabe señalar que es un factor inductor del sueño, lo cual sugiere que esta sustancia podría intervenir en la función del NSQ como "reloj biológico" del sueño. Los dos grupos bioquímicamente identificados son interneuronas con muy escasas proyecciones fuera del núcleo. También se han encontrado interneuronas que contienen somatostatina. Además hay otras con proyecciones axónicas hacia la porción ventrolateral del núcleo que contienen serotonina, péptido pancreático aviario y péptidos cardioexcitadores del tipo hallado en moluscos. Hay también neuronas que contienen sustancia P y cuyos axones se distribuyen por todo el núcleo. El NSQ de un lado se encuentra conectado con el contralateral por medio de una serie de proyecciones con un grado muy alto de organización topográfica. Es probable que se trate de dos osciladores acoplados por estas conexiones. Las aferencias provienen de la retina y del núcleo geniculado lateral. Las eferencias se dirigen principalmente hacia las áreas hipotalámicas vecinas, especialmente la anterior o retroquiasmática, hacia el núcleo ventromedial, y algunas se incorporan al fascículo prosencefálico medial. Se identificó una proyección hacia el tronco cerebral que termina en la sustancia gris periacueductal. Es característica del NSQ la escasez de proyecciones largas, lo cual indica que el procesamiento de una buena parte de sus egresos está limitado al hipotálamo. Se piensa que, con la intermediación del área retroquiasmática, podría influir sobre la columna intermediolateral de la médula torácica que provee inervación preganglionar al ganglio cervical superior, regulador de las funciones de la glándula pineal.

2. *Vía de proyección directa retinohipotalámica.* El descubrimiento de las funciones del NSQ surgió de la búsqueda de las vías nerviosas por las cuales el *Zeitgeber* luz arrastra ritmos dependientes de él. El arrastre de los ritmos endógenos implica un continuo ajuste a la alternancia luz-oscuridad del día solar y necesita de los ojos para hacerse efectivo. La enucleación ocular bilateral produce su pérdida y determina el curso libre, del mismo modo que el sometimiento de los animales a condiciones constantes de oscuridad. Era de esperar que la sección de las vías visuales conocidas produjera los mismos efectos que la extirpación de los ojos. Sin embargo, sorprendentemente, la sección de esas vías no altera el arrastre del ritmo. La explicación reside en la existencia de una vía retinohipotalámica (RHT) directa separada de las vías visuales clásicas y hasta entonces desconocida en los mamíferos. La vía RHT es suficiente para asegurar el arrastre, mientras que las otras vías son esenciales para la percepción visual. Termina en el NSQ y no es la única que lo hace, pues hay otra que parte del cuerpo geniculado lateral hacia el mismo núcleo. Existen evidencias de que esta última participa en el arrastre, si bien no resulta esencial.

3. *El NSQ como marcapaso del ritmo circadiano de vigilia-sueño.* La función del NSQ como marcapaso se fundamenta en varios datos experimentales:

a) La destrucción del NSQ desorganiza los ritmos circadianos de vigilia-sueño, de actividad locomotora, de bebida (Stephan y Zucker, 1972), del contenido de corticosterona en la glándula suprarrenal de rata, de los períodos de estro y ovulación y de temperatura. Esa destrucción no sólo determina la pérdida de los ritmos circadianos, sino también la pérdida del arrastre cuando se modifican los períodos de luz-oscuridad. Los ritmos sólo se desorganizan sin desaparecer totalmente, y se conservan algo los de curso libre. Esto se interpreta como indicativo de la posible existencia de otros marcapasos. El efecto de las lesiones del NSQ es diferente del producido por las lesiones de la RHT (que causan pérdida del arrastre, pero sin alterar los ritmos circadianos). La destrucción del NSQ en la rata recién nacida elimina la función circadiana del mismo modo que en el adulto, y dicha eliminación perdura de por vida.

b) La actividad unitaria de las neuronas del NSQ es alta durante el período de luz y baja durante el de oscuridad. Al respecto, cabe señalar un hecho muy importante: la ritmicidad de las neuronas del NSQ parece ser autónoma, no dependiente de las conexiones con el resto del sistema nervioso. En efecto, puede aislarse experimentalmente el NSQ sin que se altere la ritmicidad. Por supuesto, la sección de las vías nerviosas no excluye la acción de factores humorales.

c) Los procedimientos autorradiográficos con 2-desoxiglucosa marcada (Schwartz y Gainer, 1977) muestran que existe un ritmo circadiano en la actividad metabólica del NSQ, con actividad alta en el período iluminado y baja en el de oscuridad. El ritmo metabólico del NSQ adquiere libre curso en la oscuridad constante y no se encuentran ritmos en ninguna otra parte del cerebro.

d) El ritmo de actividad metabólica del NSQ aparece prenatalmente, mucho antes del comienzo de cualquier otro ritmo circadiano conocido de la rata, y se evidencia cuando el proceso de maduración neuronal no está completado. Por aparecer precozmente, cuando todavía no se ha desarrollado el neurópilo, es muy probable que la oscilación circadiana de actividad se realice en ausencia de conexiones mutuas entre las neuronas del núcleo.

e) La alteración de los ritmos posterior a la lesión del NSQ se revierte por trasplante de NSQ fetal.

Estos hallazgos fueron confirmados en roedores nocturnos, ratas, hámsters y en el tití. *Es necesario tener en cuenta que lo hasta aquí explicado es válido para esos animales. Existen evidencias de que en los primates otros osciladores circadianos, además del NSQ, adquirieron mayor importancia funcional.* No hay pruebas concluyentes sobre la existencia de un NSQ humano que desempeñe las mismas funciones.

La proteína Fos se ha convertido en un valioso instrumento para averiguar si una neurona ha estado activa o no en un período cercano al sacrificio de los animales. Esto sucede porque dicha proteína se acumula en neuronas recientemente activadas. La expresión de la proteína Fos se puede revelar mediante técnicas inmunocitoquímicas. En animales con registro de los ciclos espontáneos de vigilia-sueño, se pueden individualizar las neuronas que estuvieron activas en el período anterior al sacrificio. Pudo así demostrarse (Sherin y col., 1996) que en ratas sacrificadas inmediatamente después de una considerable cantidad de sueño hay regiones cerebrales que muestran gran aumento focal de neuronas capaces de expresar Fos. Estas neuronas pertenecen al núcleo supraquiasmático dorsal (NSQd), a la hojuela intergeniculada y al área preóptica ventrolateral (APVL). El número de neuronas del APVL que expresan Fos se correlaciona con la cantidad total de sueño previa al sacrificio. Además, la escasez de neuronas Fos inmunorreactivas en ratas privadas experimentalmente de sueño indica que la inmunorreactividad está relacionada con el sueño y no con la necesidad imperiosa de éste (Sherin y col., 1996).

Hay en la actualidad una serie de observaciones que indican un importantísimo papel ejercido por el hipotálamo en la regulación de la vigilia y del sueño. La interacción entre el hipotálamo anterior y el posterior parece ser la llave de los mecanismos hípnicos. En efecto, hay neuronas del APVL que inervan específicamente los cuerpos celulares y las dendritas de las células histaminérgicas situadas en el núcleo tuberomamilar ipsilateral. Al inyectar en estas últimas la subunidad B de la toxina del cólera usada como marcador retrógrado, aparece marca en las neuronas del APVL. Y curiosamente, esas neuronas así marcadas son las mismas que expresan Fos durante el sueño. Se demostró de esta forma que el APVL suministra aferencias al sistema histaminérgico promotor del despertar. Las neuronas de este último permanecen tónicamente activas durante la vigilia, se aplacan durante el SL y se silencian totalmente durante el SP. Se considera muy probable que las aferencias provenientes del APVL sean gabaérgicas (Sherin y col., 1996). Es nuestra opinión que la acción hipnógena de la melatonina podría explicarse en parte por su acción sobre el sistema gabaérgico citado (véase más adelante).

Es notable cómo con el correr de los años y después de un largo periplo vuelve a centrarse la atención sobre el hipotálamo. Hace ya medio siglo que Nauta (1946) predijo la importancia de la interacción entre el hipotálamo anterior y el posterior. Y hace ya casi un siglo que los trabajos de von Economo (1929) apuntaron hacia el hipotálamo. *No obstante, es probable que existan también interacciones entre otras estructuras sincronizantes y despertadoras. Resta mucho por averiguar.*

4. **Cuerpo estriado.** La estimulación eléctrica en gatos y monos del núcleo caudado, estructura que recibe una rica inervación dopaminérgica, provoca husos, sincronización EEG y sueño (Buchwald y col., 1961; Kitsikis y col., 1968). Lo mismo sucede con la estimulación del globo pálido y del putamen. La estimulación eléctrica del núcleo caudado causa sincronización EEG, inhibición comportamental y modificaciones en la actividad unitaria de neuronas mesencefálicas en gatos (Lineberry y Siegel, 1971). Los gatos "diencefálicos" (sin corteza ni estriado) muestran una gran disminución del SL y del SP (Villablanca y Marcus, 1972).

Todo esto indujo a postular que el estriado, en especial el caudado, forma parte integrante de un sistema de sincronización EEG, al igual que el prosencéfalo basal, el tubérculo olfatorio, el área preóptica y las estructuras sincronizantes bulbares, en oposición al SRAA.

Durante la vigilia, la liberación de acetilcolina en el caudado es mayor que durante el SL. Esto coincide con la desincronización EEG observada después de la administración de acetilcolina, pero se contradice con el hallazgo de que la administración intracaudada de esa sustancia provoca sincronización EEG con aparición de husos. Algunas veces la administración intracaudada de acetilcolina produce husos en los núcleos talámicos intralaminares (Langlois y Poussart, 1969). La microinyección de DA en el caudado provoca efectos similares.

De todo esto resulta que el estriado interviene en la regulación de la actividad EEG y del ciclo vigilia-sueño. Hasta el presente, las bases neuroquímicas y neuroanatómicas de esta acción del estriado no están definitivamente aclaradas.

5. **Cerebelo.** A pesar del gran número de trabajos dedicados a la fisiología del cerebelo, es menester reconocer que todavía no se comprenden con precisión las relaciones de este complejo órgano con el resto del cerebro. Es muy probable que el cerebelo contribuya a coordinar y controlar muchas funciones cerebrales y podría ser esencial para que un vasto elenco de funciones nerviosas alcancen su máxima perfección. Con referencia a este concepto, existen razones bien fundadas indicadoras de su intervención en la organización y regulación de los mecanismos del sueño. Por lo pronto, el origen embriológico común del cerebelo y la protuberancia sugiere una posible relación entre el cerebelo y el sueño. Esta posibilidad aparece reforzada por las observaciones de que las neuronas cerebelosas aumentan su descarga durante el sueño y de que durante el SP se registran potenciales PGO en los núcleos dentados, fastigiales e interpósitos.

Además, varios estudios indican una clara participación del cerebelo en la regulación de la actividad EEG cortical (Walker, 1938; Snider y Wetzel, 1965). Algunos investigadores han señalado que la acción difusa sobre la actividad electrocortical se realiza de preferencia, si bien no exclusivamente, a través de los eferentes cerebelosos fastigiales (Raffaele y col., 1971a y b).

Cerebelo y ciclo vigilia-sueño. El cerebelo actúa sobre el ciclo vigilia-sueño del gato, pues la sección crónica bilateral de los pedúnculos cerebelosos medios produce cambios en dicho ciclo. La sección unilateral del pedúnculo cerebeloso superior del gato permitió descubrir importantes hechos en relación con el complejo vigilia-sueño (De Andrés y Reinoso-Suárez, 1979):

a) Aumento de la duración total de la vigilia y de la somnolencia junto con disminución del tiempo de SL y SP.

b) El aumento de la duración total de la vigilia y de la somnolencia se debe a un incremento del número de sus episodios. En cambio, la disminución del tiempo total de SL obedece a una menor duración de sus episodios, con conservación de su número. El descenso del tiempo de SP se debe a la menor duración y número de los episodios.

c) Merece destacarse que pequeñas lesiones del vermis cerebeloso y de la sustancia blanca subyacente provocan disminución del tiempo total de somnolencia y aumento del SP.

d) Una observación de gran importancia es que las lesiones del vermis cerebeloso provocan cambios opuestos a los producidos por la sección del pedúnculo cerebeloso superior. En efecto, después de la lesión vermiana, la duración media de los episodios de SL aumenta. También lo hace el número de episodios de SP, mientras que disminuyen los parámetros del ciclo en las restantes fases. Este resultado parece indicar que el cerebelo poseería un sistema dual de control sobre la organización del ciclo vigilia-sueño: por una parte, ejercería influencias hipnogénicas a través del pedúnculo cerebeloso superior y, por otra, la corteza cerebelosa desempeñaría un papel opuesto.

Cerebelo y atonía muscular del SP. La presencia del cerebelo es esencial para la aparición de la atonía del SP, pues en los animales cerebelectomizados se conserva una buena parte de la actividad EMG (Guglielmino y Strata, 1971). En el futuro deberá dedicarse especial atención a la dilucidación del papel funcional de las diferentes partes del cerebelo, su interacción e integración. Es probable que en lo que concierne al complejo vigilia-sueño se deba asignar a este órgano mucho mayor importancia de la que hasta ahora se le concedió.

6. **Grupos neuronales del tronco cerebral y SP** (fig. 77-25). En la protuberancia hay grupos neuronales que parecen tener gran importancia en la periodicidad ultradiana del SL y del SP. Por lo pronto, las investigaciones de Jouvet (1962) demostraron que gatos mesencefálicos o pontinos (con secciones inmediatamente por encima del mesencéfalo o de la protuberancia) conservan la aparición periódica de signos de SP, mientras que aquellos con sección caudal a la protuberancia la pierden.

a) *Modelo de Hobson referente a la periodicidad ultradiana SL-SP.* En la región protuberancial del gato hay un grupo de neuronas ubicadas en el denominado campo tegmental gigantocelular. Esta región se denomina generalmente con la sigla GTF (del inglés *gigantocellular tegmental field*). Sus neuronas exhiben drásticos cambios en su frecuencia de descarga durante el SP. Hay un aumento tónico de la descarga de la población GTF unos 5 minutos antes del comienzo de la fase REM. Las salvas de descarga a menudo conducen a los movimientos oculares rápidos. Estos hallazgos llevan a pensar que las neuronas GTF podrían ser parte esencial de un sistema ejecutivo del SP. Durante el ciclo del sueño del gato, ciertas neuronas ubicadas en el polo posterolateral del LC y del núcleo *subcoeruleus* sufren cambios en su frecuencia de descarga que son opuestos a los de las neuronas GTF. Esto significa que mientras una población se descarga, la otra se inhibe. Las dos poblaciones interconectadas funcionan con diferentes neurotransmisores: las células GTF son colinérgicas, mientras que las del LC son noradrenérgicas (fig. 77-26). La mencionada relación inversa y las curvas de actividad de estas dos poblaciones neuronales interconectadas son compatibles con una interacción recíproca que constituiría la base fisiológica de la oscilación ultradiana (fig. 77-27) dentro del sueño (Hobson y col., 1975).

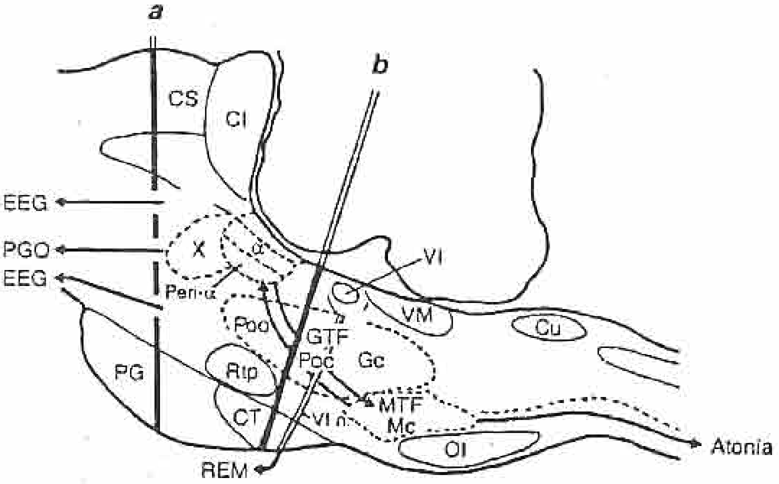


Fig. 77-25. Representación de las estructuras del tronco cerebral implicadas en la generación del fenómeno del sueño REM, en el plano sagital. *CS*, colículo superior; *CI*, colículo inferior; *X*, área X; *α*, *locus coeruleus; VI*, núcleo del motor ocular externo o *abducens; VI n.*, nervio motor ocular externo; *VM*, núcleo vestibular medial; *Cu*, núcleo *cuneatus; GTF*, campo tegmental gigantocelular, que comprende el núcleo reticular protuberancial oral (*Poo*), caudal (*Poc*) y gigantocelular (*Gc*); *MTF*, campo tegmental magnocelular, que corresponde al núcleo reticular magnocelular (*Mc*); *Rtp*, núcleo reticular tegmental protuberancial; *CT*, cuerpo trapezoide; *PG*, sustancia gris protuberancial; *a*, corte intercolicular; *b*, corte pontino. (Adaptada de Sakai, 1984.)

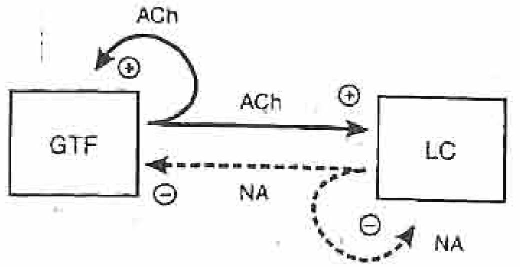


Fig. 77-26. Representación esquemática del modelo de Hobson. *ACh*, acetilcolina; *LC, locus coeruleus; NA*, noradrenalina; *GTF*, campo tegmental gigantocelular; ⊕ neurotransmisión excitatoria; ⊖ neurotransmisión inhibitoria.

Se ha elaborado un modelo matemático de esa interacción. La evolución temporal de la actividad predicha por este modelo está de acuerdo con los registros unitarios de larga duración de las células GTF y con los datos de un ciclo aislado para las células del LC (McCarley y Hobson, 1975). Este modelo tiene en su contra algunos hallazgos experimentales. En efecto, se ha observado que la descarga de las células GTF colinérgicas se correlaciona más estrechamente con los movimientos de alerta de los animales despiertos. Por lo tanto, no parece ser selectiva del SP sino más bien de la activación motora *per se*.

Como puede colegirse de lo expuesto, el papel de las neuronas del tronco cerebral durante el SP no está aún demasiado claro. Se ha sugerido la existencia de un ritmo en la síntesis de proteínas que se expresa en la actividad de la

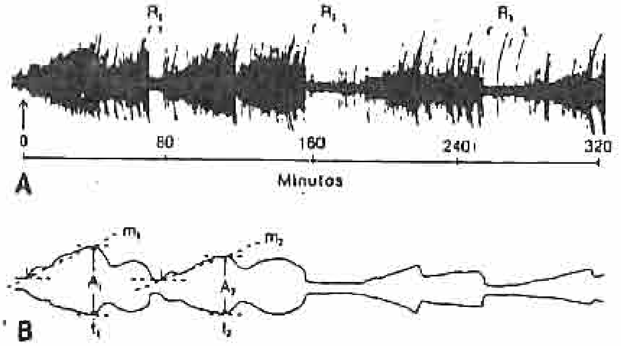


Fig. 77-27. *A.* Electroencefalograma en una escala de tiempo comprimida a lo largo de una noche de sueño, que muestra la periodicidad ultradiana dentro del sueño. R_1, R_2 y R_3, períodos REM. *B.* Representación diagramática del EEG del sueño. m_1 y m_2 son las velocidades de alcance máximo de amplitud EEG de los ciclos 1 y 2, respectivamente. A_1 y A_2 son los puntos medios de la meseta máxima de amplitud en ese ciclo particular. (De Sinha y col., 1972.)

membrana plasmática. Dicho ritmo se refleja en un factor de excitabilidad inespecífica medible por la frecuencia de descarga reticular. Esta señal sería la responsable del acoplamiento entre los grupos neuronales encargados de producir el SP (Drucker-Colin y col., 1984).

b) *Región del núcleo reticular protuberancial oral.* También interviene en la génesis del SP, pues su destrucción lo hace desaparecer (Carli y Zanchetti, 1965). Las neuronas responsables se concentran principalmente en las porciones mediolaterales de los tercios medio y posterior del núcleo.

Mecanismos fisiológicos del SP

Mecanismos que preparan la aparición del SP (Jouvet, 1992). El SP jamás aparece, en condiciones normales, si previamente no se ha pasado por una adecuada etapa de SL. Se requiere la desconexión perceptiva a la que ya nos hemos referido. Esto implica que los estímulos olfatorios, visuales, auditivos y somestésicos ya no deben ser capaces, dentro de ciertos límites, de provocar el despertar. Hay, por otra parte, una serie de condiciones que facilitan el sueño. El sujeto debe estar en equilibrio térmico (ni demasiado calor ni demasiado frío en el ambiente). Las necesidades básicas alimentarias y los requerimientos hídricos deben estar razonablemente satisfechos. Debe haber ausencia de cualquier peligro detectable. Además, el período de sueño debe coincidir preferentemente con la fase de inactividad del ritmo circadiano. Todo este conjunto de condiciones determina la ausencia de excitación de los mecanismos de vigilia.

El sistema ejecutivo del SP. Su acción genera por lo menos dos clases de influencias. La primera se ejerce sobre los sistemas sensoriales (sobre todo el visual) y motores (neuronas piramidales de la corteza motora) (fig. 77-28). En consecuencia, descienden hacia la médula impulsos capaces de provocar comportamientos (en ciertas condiciones experimentales) y movimientos fásicos. La segunda es una influencia inhibidora descendente que anula el tono postural. Pasamos a referirnos a ellas.

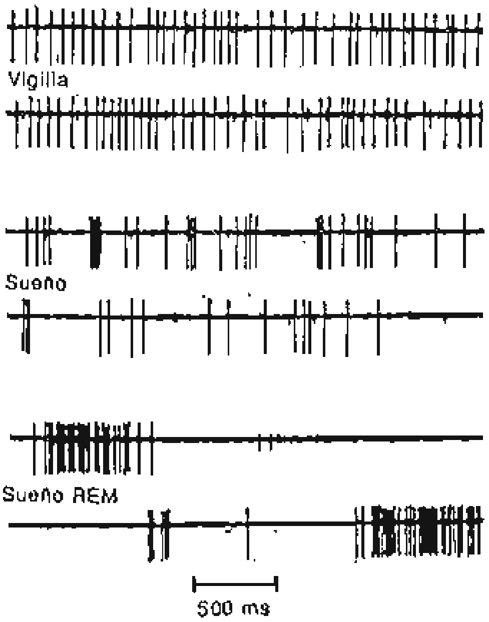


Fig. 77-28. Potenciales de acción de las células piramidales gigantes de la corteza del mono. Nótense las descargas fásicas durante la fase REM.

1. *Puesta en marcha de un sistema endógeno activador de casi todo el encéfalo (sistema ejecutivo del SP).* Se manifiesta por los potenciales PGO (véase antes, fig. 77-4). La generación de ondas PGO está bajo el control del sistema ejecutivo del SP. Este sistema está constituido por dos generadores simétricos bilaterales y por diversas vías. Los generadores están situados en la parte dorsolateral de la protuberancia (núcleos tegmental dorsolateral y parabraquial lateral). La información que parte de ellos llega a cada uno de los núcleos oculomotores y origina los movimientos oculares característicos del SP. También llega a los núcleos geniculados laterales y a ambas cortezas occipitales. Es menester señalar que su acción no se limita a activar el sistema visual y los núcleos oculomotores. Se extiende al tálamo, a diversas áreas corticales, a la amígdala, a las neuronas de los sistemas piramidal y extrapiramidal y a la mayor parte de las neuronas de la formación reticular. Jouvet (1992), en una acertada comparación, ha expresado que *el sistema ejecutivo protuberancial puede ser comparado a un marcapaso o a un director de orquesta que podría actuar directa o indirectamente sobre la mayoría de las neuronas que integran la orquesta cerebral. La música de esa orquesta representaría la actividad onírica. Y el comportamiento onírico (véase más adelante) sería comparable al espectáculo ofrecido por esa orquesta visto en un aparato mudo de televisión. Mudo porque la atonía muscular impide "oír" la ejecución del acontecer onírico.*

El estudio del sistema ejecutivo se ve muy facilitado por el empleo de ciertas lesiones o drogas. Tanto las lesiones del sistema rostral del rafe como drogas del tipo de la reserpina o la paraclorofenilalanina tienen la propiedad de provocar la aparición de una actividad PGO continua.

Se ha observado que algunas neuronas del mesencéfalo caudal, de la protuberancia rostral y del bulbo comienzan a descargar antes del comienzo de las ondas PGO en el cuerpo geniculado lateral. Proyectan hacia el cuerpo geniculado lateral, el complejo pulvinar posterior, los núcleos intralaminares y la corteza cerebral. Las estructuras cerebrales implicadas en la activación ascendente PGO son inervadas por las neuronas noradrenérgicas del LC y por las neuronas que contienen 5-HT del rafe dorsal.

La eliminación de todas las partes del cerebro rostrales a la protuberancia junto con el cerebelo no suprime la periodicidad ultradiana de algunos signos del SP (Jouvet, 1962). La presencia de la protuberancia y el bulbo raquídeo es suficiente para asegurar esos fenómenos. En la protuberancia se encuentra lo que se ha dado en llamar *sistema ejecutivo endógeno del SP.*

2. *Inhibición de las motoneuronas medulares con la consiguiente atonía muscular.* La inhibición se pone en marcha con el consiguiente impedimento para que se ejecuten los movimientos comandados por las descargas piramidales desencadenadas por el sistema ejecutivo PGO. *Podría decirse que el cerebro se da el lujo de activar intensamente muchas de sus regiones sin correr el peligro de ejecutar movimientos mientras está ciego, sordo y con los umbrales sensoriales aumentados.*

La inhibición motora se ejerce a través de tres etapas de acción descendente: una de comando y dos de ejecución. La de comando es bilateral y está situada junto al LC en la pequeña población celular denominada LC alfa. Es la única influida por el sistema permisivo (véase más adelante). En los estados de vigilia y SL está permanentemente inhibida por el sistema permisivo del LC, cuyas fibras son noradrenérgicas. Las neuronas (PS *off*) de este núcleo están activas y se comportan como "inhibidoras de otras inhibidoras" durante la vigilia y el SL. Su actividad cesa cuando se entra en SP, de manera tal que las neuronas del LC alfa (PS *on*) se activan. Estas a su vez excitan al núcleo magnocelular bulbar, que por su parte inhibe a las motoneuronas espinales. De este modo queda anulado el efecto de las descargas piramidales del SP producidas por la activación del sistema PGO. Las motoneuronas espinales son así incapaces de generar movimientos. Solamente las neuronas de los núcleos oculomotores, las que inervan los músculos del oído y las de los músculos respiratorios escapan a la acción inhibidora. Sin embargo, los impulsos piramidales pueden a veces vencer la inhibición de las motoneuronas, lo que explica las sacudidas musculares de los miembros y de las vibrisas observados durante el SP.

Comportamiento onírico puesto de manifiesto por procedimientos experimentales. Por medio de lesiones, el equipo de Jouvet realizó uno de los experimentos más espectaculares de la fisiología del sueño. Mediante la destrucción del LC alfa o su fascículo descendente se logró que un gato ejecutase parcialmente lo que presumiblemente estaba soñando. Es impresionante ver cómo un gato, durante el SP —por lo tanto profundamente dormido—, se alza y exhibe fragmentos de comportamiento vigil (ataque, huida, limpieza, caza, etc.). Durante esos actos, el animal permanece insensible a estímulos visuales o auditivos (Sastre y Jouvet, 1979). Por lo tanto, los comportamientos observados pueden calificarse como "sin objeto externo".

Sistemas permisivos del SP (Jouvet, 1992). Están formados por ciertas neuronas monoaminérgicas del tronco cerebral (noradrenérgicas y serotoninérgicas) y por las neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior. Las serotoninérgicas están en los núcleos del rafe y las noradrenérgicas en el LC (Jouvet y Delorme, 1965). Estos sistemas se caracterizan por estar activos durante la vigilia. Al inactivarse durante el sueño, "permiten" la aparición del SP; de ahí su nombre de "permisivos". Jouvet supone que la liberación de serotonina a nivel de hipotálamo anterior acarrearía la liberación de algún factor que a su vez provocaría el adormecimiento y prepararía las condiciones para la aparición del SP, entre otras, la disminución de la temperatura corporal. De este modo, sería la vigilia la que prepararía el sueño.

No se conocen los mecanismos por los cuales se anula la actividad de los sistemas aminérgicos durante el SP. El bulbo raquídeo parece desempeñar un importante papel. La inactivación de los sistemas permisivos aminérgicos parece de algún modo relacionada con un grupo de células situado en la región del núcleo paragigantocelular. Este grupo es responsable del control de la actividad simpática y de la excitación del LC. La disminución de la actividad del sistema activador del simpático trae aparejada vasodilatación, con la consiguiente disminución de la temperatura central. Al disminuir la acción del sistema simpático, desciende la temperatura corporal y cesa la excitación de los sistemas permisivos. Todo esto sugiere una cierta ligazón entre la termorregulación, el SL y el SP. Esa relación es también sugerida con énfasis por el hecho de que el SP aparece filogenéticamente junto con la homeotermia (mamíferos y aves).

El "rebote" del SP. La llamada privación instrumental del SP por el método de la piscina en el gato y la rata, o en el hombre despertándolo cada vez que entra en SP, origina dos clases de fenómenos: 1) aumento del número de tentativas para entrar en SP; 2) aumento transitorio de la cantidad de SP posterior a la finalización de la privación. Dicho aumento cobra en parte la "deuda" de SP contraída.

De acuerdo con la hipótesis más aceptada, el rebote no se debería a la supresión del SP, sino al estrés provocado por el método de supresión. Varios hechos abogan a favor de esa interpretación: 1) el estrés producido por inmovilización de 2 horas (sin supresión del SP) provoca un gran aumento del SP (Rampin y col., 1991); 2) la supresión del SP por métodos no agresivos, como por ejemplo la simple caricia para mantener despiertos a los animales, no produce rebote; 3) la destrucción de los sistemas efectores del estrés impide el rebote.

Según lo que acaba de exponerse, el rebote sería un mecanismo al servicio de la homeostasis cerebral que trataría de corregir alteraciones cerebrales producidas por el estrés. En la respuesta al estrés con rebote parece intervenir el LC. Sin embargo, el grado de su implicación en este fenómeno depende del método utilizado para producir la privación del SP (González y col., 1996). En efecto, después de lesionar el LC por aplicación de DSP-4, con el método instrumental (la piscina) se produce un descenso significativo del rebote tanto del SP como del SL. En cambio, no hay modificaciones de éste cuando se priva de SP con el método farmacológico (metilanfetamina).

El aumento de las tentativas para entrar en SP indica que debe de cumplir alguna función relevante para el organismo, pues éste pone en marcha mecanismos de regulación para compensar la pérdida.

SUEÑO Y TEMPERATURA

El sueño y la temperatura ambiental. Las temperaturas ambientales por encima o por debajo de la temperatura neutra son capaces de alterar los patrones de sueño. En temperatura neutra los animales muestran la máxima cantidad de sueño. La aparición del SP indica que la temperatura ambiental no está muy lejos de la neutralidad térmica. Esa neutralidad permite que desciendan el metabolismo, la temperatura cerebral y el tono simpático. Todo esto es necesario para que entre en actividad el sistema ejecutivo del SP. Durante esta fase del sueño desaparece la termorregulación y por lo tanto se permite que la temperatura ambiental influya sobre la temperatura corporal.

El sueño y la temperatura corporal y cerebral. La oscilación circadiana de la temperatura corporal guarda relación con el ciclo diario de sueño y vigilia. El sueño aparece cuando la temperatura corporal comienza a descender, mientras que el despertar se acompaña de aumento de la temperatura. Merece destacarse que, en los seres humanos, el sometimiento a un aumento de temperatura corporal de alrededor de 2°C durante 80 minutos, por inmersión en agua caliente en las primeras horas de la tarde, produce un gran aumento del SL en la noche correspondiente al día del experimento (Horne, 1988). La privación experimental del sueño produce hipotermia tanto en la rata como en el hombre.

También es menester destacar un hecho muy llamativo de la regulación del SP en función de la temperatura cerebral (Jouvet y col., 1988a y b). Se ha señalado al respecto que el SP no parece seguir una de las leyes más generales de la naturaleza: la de van't Hoff y Arrhenius. Según esa ley, la velocidad de una reacción química o de una determinada función disminuye con el descenso de la temperatura. Como es sabido, hay un cociente, denominado Q_{10}, entre la actividad de un sistema biológico (puede ser la frecuencia cardíaca, el consumo de oxígeno, la síntesis de una sustancia, etc.) a una temperatura determinada y a otra, por ejemplo, 10°C menor. Este cociente tiene a menudo valores que oscilan alrededor de 2, lo cual indica una disminución de esa actividad en alrededor de un 50%. Ahora bien, en el caso del SP de gatos pontinos, ese cociente apenas alcanza un valor de 0,1, lo cual significa que cuando la temperatura cerebral desciende desde 37 a 27°C, la cantidad de SP se decuplica (*sic*). A 25°C el SP es casi continuo. Y no sólo esto, sino que el SP desencadena mecanismos vasodilatadores que hacen descender aún más la temperatura. Y a mayor descenso, más SP. Y así con retroalimentación positiva... Jouvet (1992) hace notar que todo ocurre como si la finalidad del sistema consistiera en que haya SP permanente a 20°C. Este investigador supone que la explicación de este fenómeno podría consistir en la existencia de termodetectores que se excitan con el frío. Habría pues en el cerebro sensores que serían el remanente de sensores pertenecientes a antepasados poiquilotérmicos de los mamíferos. Resulta evidente que la exploración de la energética cerebral puede abrir nuevas y exitosas pistas para la comprensión de estos fenómenos.

BASES BIOQUIMICAS DE LA VIGILIA-SUEÑO

Las neuronas de los sistemas que intervienen en la regulación de la vigilia-sueño liberan neurotransmisores (aminas biógenas, acetilcolina, aminoácidos) que actúan a nivel postsináptico o presináptico. También existen moduladores, como ciertos polipéptidos y proteínas, que en lugar de actuar en las terminaciones nerviosas lo hacen sobre los cuerpos celulares, en lo que podríamos llamar un nivel "supratransmisor". Finalmente, existen otros factores, como distintas hormonas, y los denominados "factores del sueño", de origen y funciones todavía inciertos. Es necesario tener en cuenta que una buena parte de los resultados experimentales se obtuvieron en el gato y en la rata. Los numerosos datos disponibles son "conflictivos, insustanciales, no controlados, no repetidos, y el número de indicios confiables relativos a la base neuroquímica del sueño en el hombre es muy escaso" (Parkes, 1985).

Aminas biógenas

Serotonina (5-HT). Este neurotransmisor, abundante en los núcleos del rafe, participa en los fenómenos que estamos estudiando. Esto se supo gracias a las lesiones experimentales del rafe (véase antes) y al bloqueo farmacológico de la síntesis de 5-HT con paraclorofenilalanina (PCPA). Esta última tiene la propiedad de bloquear a la triptófano-hidroxilasa, que constituye la etapa limitante de la velocidad de síntesis de 5-HT. Su administración produce efectos similares a los de las destrucciones extensas del rafe, o sea, un insomnio casi completo con desaparición del SL y del SP (Delorme y col., 1966). La administración de 5-HTP, precursor directo de la 5-HT, suprime transitoriamente ese insomnio. La acción de la PCPA no se limita a producirlo, sino que se extiende también a la producción de los potenciales PGO. La 5-HT normalmente limita los PGO a la fase de SP. Ahora bien, la PCPA permite que los PGO no queden restringidos al SP y que irrumpan en el SL y la vigilia. Estos experimentos indican la participación de la 5-HT en uno de los más destacados fenómenos fásicos del SP. También interviene en la inducción y organización del SP. En efecto, administrando dos antagonistas de los receptores de 5-HT (metiotepina y metergolina) a animales inyectados con 5-HTP después de haber sido tratados previamente con PCPA, se refuerza la producción del llamado factor PS de Jouvet (véase más adelante), que sería un inductor de SP sin pasar por SL. Esto es particularmente interesante pues, en condiciones normales, para entrar en SP es necesario haber pasado previamente por SL. Otra indicación de la participación de la 5-HT es el efecto de las lesiones de los núcleos del rafe. Estas también producen insomnio.

La 5-HT es hipnogénica y reductora de la vigilia. Dosis muy pequeñas inyectadas en el cuarto ventrículo producen sueño de ondas lentas. La inyección intracarotídea origina husos, ondas lentas y miosis. La inyección intraarterial cercana al área postrema induce sincronización electrocortical. Lo mismo sucede después de la inyección local en el tálamo o en el prosencéfalo basal. Del mismo modo, la elevación de la concentración de 5-HT por administración de sus precursores (L-triptófano o 5-OH-triptófano) aumenta el SL de gatos, conejos y ratas. Estos fenómenos han sido constatados en animales, pero la administración de PCPA o de 5-HTP en el hombre prácticamente no produjo efectos sobre el sueño con las dosis utilizadas. Este hecho exige mucha prudencia en el sentido de no generalizar a otras especies resultados obtenidos en sólo unas pocas. Se sabe, sin embargo, que las lesiones del núcleo del rafe, tanto en el hombre como en el gato, pueden producir insomnio total o parcial. Por supuesto, las lesiones patológicas humanas nunca están estrictamente restringidas a los núcleos del rafe.

Catecolaminas (noradrenalina [NA] y dopamina [DA]). Ya hemos visto que la estimulación eléctrica del LC provoca despertar EEG, comportamental y vegetativo, muy parecido al producido por estimulación de la FR mesencefálica. La sección del fascículo noradrenérgico dorsal provoca hipersomnia con aumento del SL y del SP. En cambio, cuando se coagulan las células que contienen DA se provoca acinesia (falta de movimiento) con conservación de la alternancia vigilia-sueño. Este hecho sugiere que la DA está implicada en el control del despertar comportamental, mientras que la NA es necesaria para la activación cortical. Un aumento de la concentración de NA y DA en la sinapsis, producido por tratamiento previo con L-dopa, es seguido por un gran incremento de la actividad ambulatoria juntamente con desincronización cortical. La acumulación de NA alrededor de los terminales nerviosos por agentes bloqueadores específicos de los receptores α_2, tales como la yohimbina y el piperoxano, produce aumento del tiempo de vigilia.

El SP requiere que las sinapsis catecolaminérgicas cerebrales estén intactas. La administración de 6-OH-DA, compuesto destructor de terminales catecolaminérgicos, disminuye el SP. Por otra parte, el bloqueo farmacológico de la síntesis de NA hace desaparecer la vigilia del gato, en cuya corteza pueden observarse husos continuos. En resumen, el sistema catecolaminérgico parece desempeñar un papel en el control de la vigilia y del SP. La NA está implicada en la activación cortical, con posible participación de las sinapsis dopaminérgicas, mientras que las estructuras dopaminérgicas mesencefálicas están más bien ligadas a la activación comportamental.

Acetilcolina (ACh). La ACh y sus agonistas (fisostigmina y pilocarpina), inyectadas por vía intracarotídea, producen desincronización cortical en el conejo acompañada de sincronización en el hipocampo, el núcleo caudado, el tálamo y la FR. Estos efectos son impedidos por la atropina.

La reacción de despertar producida por estímulos sensoriales o por estimulación directa de la FR produce liberación de ACh en el estriado y en la corteza. Esta liberación de ACh es menor en el SL que en el SP. La atropina provoca una notable disociación entre el patrón EEG y el comportamental. En efecto, mientras el animal está comportamentalmente despierto, su trazado cortical se halla fuertemente sincronizado. El SP es facilitado por agentes colinomiméticos, mientras que las drogas anticolinérgicas tienden a suprimir ese estado.

Histamina. Se forma a partir de la histidina cuando es descarboxilada por acción de la histidina-descarboxilasa. Altos niveles de histamina se encuentran en el hipotálamo, los ganglios basales, el tálamo y la sustancia gris mesencefálica. En los sinaptosomas se ha hallado histidina-descarboxilasa. La histamina tiene efectos despertadores, mientras que la administración de antagonistas de los receptores H_1 produce efectos sedantes e inductores del sueño. La administración de histidina parece no actuar sobre los parámetros del sueño estudiados. En cambio, la administración de un activador de los receptores H_1, la 2-tiazolil-etilamina (2-TEA), produce aumento de la vigilia y disminución del SL y del SP. La administración de un bloqueador selectivo de los receptores H_1, la maleatopirilamina, aumenta el SL, mientras que la vigilia y el SP disminuyen. La inhibición de la síntesis de histamina induce descenso de la vigilia y aumento del SL (Monti y col., 1985).

Aminoácidos. La administración nocturna de L-triptófano al ser humano disminuye el tiempo de latencia del sueño y aumenta la duración del NREM (sobre todo por aumento de la duración del estadio 4). También se ha descrito en el hombre aumento del SP por administración de L-triptófano.

Péptidos y factores humorales del sueño

Insuficiencia de las teorías "conexionistas" para explicar todos los fenómenos observados. Factores humorales del sueño. Hasta aquí hemos expuesto lo que podría llamarse una interpretación "conexionista" de los distintos mecanismos que intervienen en el origen, mantenimiento, regulación y organización de la vigilia-sueño. Esto significa que hemos recurrido a explicar varios fenómenos teniendo en cuenta las conexiones sinápticas entre los distintos sistemas (con los neurotransmisores correspondientes). Sin embargo, hay quienes opinan que esa interpretación no explica todas las observaciones. Se estima probable la intervención de mecanismos humorales diferentes de los neurotransmisores. Se ignora el sitio exacto de producción, el modo de actuar y la relación con los sistemas que operan mediante neurotransmisores.

Legendre y Piéron describieron que el líquido cefalorraquídeo (LCR) de perros con privación experimental del sueño producía ese estado cuando se inyectaba a perros normales (Piéron, 1913). Posteriormente se propuso la existencia de factores hipnógenos en la sangre, el cerebro y el LCR.

Factor inductor de sueño delta de Monnier. Monnier y sus colaboradores (1977) estimularon eléctricamente los núcleos intralaminares del tálamo del conejo. Este procedimiento normalmente induce sueño. Si se establece circulación cerebral cruzada entre el animal estimulado (dador) y otro no estimulado (receptor), se induce sueño en este último. La transmisión humoral del sueño fue corroborada por diálisis *in vivo*, con riñón artificial, de la sangre venosa cerebral de dadores durmientes por estimulación eléctrica del tálamo. Cuando el dializado se inyecta por vía intravenosa o intraventricular a conejos normales, se induce sueño EEG y comportamental. Se logró la caracterización bioquímica del factor inductor del sueño (Schoenenberger y Monnier, 1977). Se trata de un nonapéptido con triptófano como grupo aminoterminal, con un peso molecular de 849 Da. Fue sintetizado y denominado "péptido inductor del sueño delta" (DSIP, por *delta sleep inducing peptide*). Es de acción interespecífica. Este factor actuaría fuera del nivel de los neurotransmisores, como un "coordinador de programación" (Monnier y Gaillard, 1980; Nagasaki y col., 1980).

Factor S de Pappenheimer. Pappenheimer y colaboradores (1967), al intentar reproducir los experimentos de Piéron, descubrieron un factor promotor del sueño (factor "S") en el LCR de cabras insomnes. Estas cabras habían sido privadas del sueño por aplicación de choques eléctricos repetidos y ruido. El LCR extraído se inyectó intraventricularmente a ratas. Pudo comprobarse sueño comportamental, sincronización EEG y alteración de la temperatura corporal. Un factor de efectos similares se encuentra en la orina humana. Es un glicopéptido del ácido muramílico. Los péptidos muramílicos son subunidades de peptidoglicanos poliméricos procedentes de las paredes celulares bacterianas y vegetales. No se han hallado en células de mamíferos a pesar de que el ácido diaminopimélico es un componente normal de la orina humana proveniente de los alimentos vegetales y de las bacterias intestinales. Llama la atención la relación de sustancias bacterianas y vegetales con el sueño y la regulación de la temperatura corporal. Pappenheimer considera que el cerebro debe de tener receptores de gran afinidad para los péptidos muramílicos. Esos receptores estarían localizados en el hipotálamo anterior para la regulación de la temperatura y en las regiones hipnógenas del cerebro. Emitió además la hipótesis de que los ácidos muramílico y diaminopimélico encontrados en el factor S derivan de bacterias que entran en el organismo con los alimentos del mismo modo que cualquier aminoácido esencial o vitamina no sintetizada por el organismo.

Factor promotor del sueño (SPS, *sleep promoting substance*) de Uchizono. El tronco cerebral de ratas insomnes permite extraer mediante diálisis acuosa una sustancia promotora del sueño (SPS) (Uchizono y col., 1978). Se ha comunicado que la SPS demora la aparición del sueño REM, aunque estos resultados no fueron confirmados por otros investigadores (Parkes, 1985).

Factores promotores de REM (factor PS) de Jouvet. La inyección de LCR de gatos privados de REM (dadores) a gatos insomnes (receptores) por administración de PCPA restaura el REM de los receptores (Sallanon y col., 1981).

Conclusiones. Todos los resultados referidos requieren confirmación y estudios críticos más profundos. No se conoce la interacción de los factores humorales con los neurotransmisores. Hay una observación clínica que todavía es esgrimida como una seria objeción contra todos los postulados "factores humorales del sueño": los gemelos siameses duermen en forma completamente independiente. Mientras uno está en NREM, el otro puede estar despierto o en REM. Sin embargo, es necesario reconocer que no es lo mismo la perfusión directa de sangre de insomnes a la cabeza de animales despiertos, al modo de Monnier, que la mezcla de sangre de mellizos siameses.

Factores hormonales

Hormona de crecimiento (GH). La GH penetra en muchas áreas cerebrales después de la inyección intraperitoneal. Se comunicó aumento del sueño profundo en enanos y descenso de él en gigantes acromegálicos.

En el hombre ocurre un hecho llamativo: la GH se libera durante el SL. La liberación de GH es determinada por el comienzo de éste y no por un ritmo circadiano. En efecto, si un sujeto permanece despierto después de su hora habitual de ir a dormir, la hormona no se libera, aunque otros ritmos circadianos, como el de temperatura, se manifiesten. Sin embargo, como el sueño oscila circadianamente, la secreción hormonal también lo hace. El sueño desempeña, pues, un papel en el funcionamiento endocrino y en los procesos metabólicos derivados. La liberación hípnica de GH es bloqueada por la metilescopolamina, sin que haya alteraciones del SL. Es aumentada por la piperidina, sin que tampoco se observen efectos sobre el SL. No hay pruebas concluyentes de una participación de la GH en la regulación del sueño. Sin embargo, aunque la GH parece tener escaso o ningún efecto sobre el sueño, sus metabolitos activos parecen capaces de modificarlo. En efecto, cuando se inyecta GH a gatos, conejos y seres humanos, suele haber un aumento variable del sueño, dependiente de la dosis y sólo observable 3 horas después de la inyección, tiempo éste que corresponde al de formación de metabolitos de la hormona.

Prolactina, hormona luteinizante y testosterona. La prolactina, al igual que la GH, oscila circadianamente, y en ambos casos hay una estrecha relación entre el sueño y la secreción hormonal. La inversión parcial o completa del ciclo vigilia-sueño provoca un inmediato cambio en la secreción de prolactina. La asociación entre esta hormona y el sueño también es demostrada por el hecho de que se segrega prolactina durante la siesta y durante eventuales sueños fuera del horario habitual. El despertar también produce un pequeño "pulso" de liberación de prolactina. Asimismo, la hormona luteinizante y la testosterona son dependientes del sueño.

SUEÑO Y GLANDULA PINEAL. PAPEL DE LA MELATONINA

El desarrollo de métodos sensibles de dosaje de melatonina hizo posible descubrir que la epífisis la segrega en mucho mayor grado durante la noche que durante el día. En la noche la concentración de melatonina circulante es diez a cuarenta veces mayor que durante el día. Esta variación se repite diariamente y constituye un ritmo que se mantiene aun si los individuos son sometidos a oscuridad total durante mucho tiempo (Czeisler y col., 1995). Hay varias comprobaciones que sugieren una relación entre la melatonina y el sueño, si bien no implican necesariamente una relación causal:

a) existe superposición de las horas de sueño con las de liberación de melatonina (Czeisler y col., 1995);

b) hay una correlación entre el incremento diario de la secreción de melatonina y el comienzo de la somnolencia nocturna (Akerstedt y col., 1979; Zhdanova y col., 1996); el rango normal de concentraciones nocturnas de melatonina es de 50-200 pg/ml;

c) la consolidación del sueño nocturno y la estabilización del ritmo vigilia-sueño se alcanza alrededor de los tres meses en los recién nacidos, en coincidencia con el tiempo en el cual se establece el ritmo normal de melatonina (Kennaway y col., 1992);

d) tanto la secreción de melatonina como la eficiencia del sueño declinan con la edad (Haimov y col., 1994; Hajak y col., 1995).

La pinealectomía perturba el SP en la rata y en el hombre (Mouret y col., 1974). También en la rata y en el hombre produce un patrón de aparición de SP similar al de la narcolepsia (Kawakami y col., 1972). Por otra parte, en adultos, los períodos de SP aparecen asociados con los nadires de melatonina circulante (Birkeland, 1982).

Hay coincidencia entre la secreción de melatonina y la maduración del SP en el recién nacido a partir de los tres meses de edad. A raíz de estos hallazgos, se ha sugerido que la deficiencia de melatonina en los recién nacidos menores de 3 meses sería permisiva del SP, lo que explicaría la gran proporción de SP a esa edad. Más tarde, la maduración de la pineal disminuiría el SP y acentuaría el desarrollo de la relación SP/SL adulta (Sandyk, 1992).

Por otra parte, la administración al ser humano de dosis farmacológicas de melatonina induce fatiga, disminución del tiempo de reacción y disminución del estado de alerta y sedación (Anton-Tay, 1974). También se observaron cambios en la estructura del sueño (Lieberman y col., 1984). La administración oral o intranasal de melatonina se acompaña a menudo de somnolencia y sedación (Papavasiliou y col., 1972; Cramer y col., 1974).

Se ha experimentado con dosis que determinan concentraciones similares a las observadas en condiciones fisiológicas (Zhdanova y col., 1997). En estos casos se ha observado una disminución significativa de la latencia del sueño (tiempo transcurrido hasta el comienzo del sueño cuando el sujeto se dispone a éste).

No son bien conocidos los mecanismos responsables de la acción hipnógena de la melatonina. Esta sustancia, junto con estímulos ambientales (luz) y agentes químicos (sustancia P, 5-HT, glutamato, neuropéptido Y) (Shibata y Moore, 1993; Shirakawa y Moore, 1994), altera la actividad del NSQ. La estimulación o la inhibición de éste altera la fase de su mecanismo marcador de tiempo y, por lo tanto, modifica el patrón temporal de los ritmos fisiológicos y comportamentales, incluidos los de la vigilia-sueño. La administración de melatonina a la mañana produce un retardo de la fase, mientras que si se la administra por la tarde induce un adelanto (Lewy y col., 1992). Además de esa acción circadiana, podría haber una acción aguda directa sobre los mecanismos productores del sueño. Se considera probable que ambas acciones sean complementarias (Zhdanova y col., 1997). También se ha pensado que el efecto sobre el sueño estaría ligado al descenso de temperatura corporal que esta sustancia provoca. De este modo, se reduciría el despertar y aumentaría la propensión a dormir (Dawson y Encel, 1993).

Es probable que la melatonina contribuya a la aparición del sueño por modificación del estado de vigilia. Golombek y colaboradores (1996) señalaron los efectos comportamentales y la sedación provocados por la melatonina en roedores. Dado que se piensa que la vigilia prepara al sueño, cabe recordar que esta sustancia es capaz de ejercer una fuerte acción sobre la actividad bioeléctrica de la vigilia (Cervino, 1997), especialmente la relajada.

FUNCION DEL SUEÑO

Desde que se llegó a la concepción del sueño como proceso activo se planteó la cuestión de su posible función. Hasta el momento, si bien se lo considera indispensable para la vida, se carece de una idea precisa acerca de este punto.

Conocer la finalidad del sueño es de gran importancia, pues serviría para ordenar y clasificar el abrumador número de datos experimentales disponibles, muchos de los cuales permanecen todavía inconexos. Se comprendería claramente a qué obedece el sueño y cómo alcanza su objetivo por medio de la maraña de fenómenos que lo constituyen. Por otra parte, la resolución de este problema fisiológico tendría seguras aplicaciones terapéuticas; se podrían estudiar las alteraciones patológicas del sueño (algunas muy graves) a la luz de esa finalidad, lo cual quizá permitiría adoptar estrategias adecuadas para su control.

Todo indica que si el sueño es un fenómeno tan general en las aves y los mamíferos, debe desempeñar alguna o algunas funciones críticas. Lo extraordinario del caso es que, a pesar del enorme número de trabajos realizados, no hay todavía consenso referente a la naturaleza de dicha función o funciones. Una de las paradojas aparentemente más desconcertantes de la investigación del sueño es la siguiente: si la supresión durante largo tiempo no trae aparejados trastornos graves en el hombre, ¿para qué sirve entonces el sueño y cuál es su supuesta función crítica?

Métodos para intentar averiguar la posible función del sueño

Supresión experimental del sueño. Como es clásico en fisiología, uno de los modos de averiguar para qué sirve una determinada actividad es tratar de suprimirla y observar lo que ocurre. Esto es lo que se hizo con el sueño y sus fases. En consecuencia, se desarrollaron varios métodos de supresión experimental del sueño. Estos se dividen en:

a) métodos de supresión total (o al menos que intentan lograrla);

b) métodos de supresión parcial (en los que se disminuye el número de horas de sueño), y

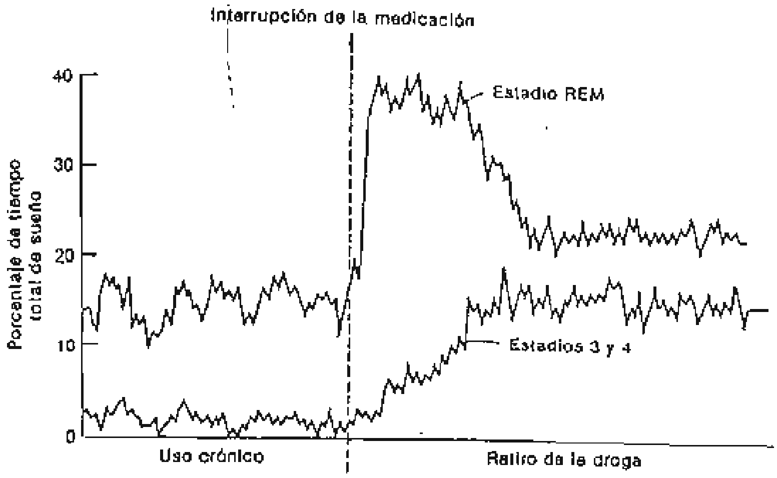


Fig. 77-29. El retiro brusco de una droga hipnótica provoca un marcado aumento del sueño REM previamente suprimido. Las etapas 3 y 4 del SL llegan a niveles normales, pero sin mostrar rebote. (De Kales y Kales, 1973.)

c) métodos de supresión selectiva (en los que se intenta suprimir alguno de los estadios y/o fases del sueño).

Para lograr la supresión se usan varios procedimientos:

a) decisión voluntaria del individuo o de un grupo en estudio (cuando se trata de seres humanos);

b) ruidos, sacudidas, choques eléctricos;

c) algunos procedimientos especiales utilizados para suprimir selectivamente el SP, consistentes, por ejemplo, en colocar un gato o una rata sobre una estrecha plataforma rodeada por agua en un estanque del cual no puede salir ni aun nadando hasta sus bordes; como durante el SP hay atonía muscular, el animal cae de la plataforma al agua y se despierta;

d) lesiones experimentales de las regiones hipnógenas;

e) supresión por drogas (fig. 77-29).

Es necesario reconocer que hasta el momento todas estas técnicas adolecen de fallas en lo que a confiabilidad específica se refiere. En efecto, al practicarlas se alteran muchas otras funciones, hasta tal punto que, al cabo de cierto tiempo, no se sabe si las alteraciones observadas son producto de la supresión hípnica o de causas inespecíficas (estrés, enfermedad, estados emocionales, etc.).

Consecuencias de la supresión experimental del sueño. Por las razones expuestas, los resultados alcanzados son a menudo contradictorios. Tras noches en vela, con supresión "total" del sueño, los sujetos voluntarios muestran disminución de las facultades de concentración, atención y percepción. Después de cinco noches sin dormir, suelen presentar síntomas de alteración perceptiva, fallas de razonamiento, alteraciones de la conciencia, alucinaciones, paranoias, temblor de manos, visión doble, malhumor e irritabilidad. Todo esto acompañado de somnolencia angustiosa resistida con dificultad siempre creciente. Un inconveniente de estos experimentos es la aparición de ataques de "microsueño" de muy corta duración que hacen imposible la supresión total. Hay un caso famoso de insomnio voluntario que se prolongó durante 11 días y 12 minutos. El voluntario se recuperó perfectamente tras un sueño de 15 horas.

La crítica que puede hacerse a esta supresión total de sueño es que, por lo pronto, no es estrictamente total por la existencia de "microsueños". Además, perturba tanto el SL como el SP y es difícil saber qué síntoma corresponde a la supresión de una u otra fase. Por otra parte, no es lo mismo suprimir el sueño lesionando las estructuras productoras que suprimirlo dejándolas intactas y con todas sus posibilidades de "presión compensadora".

Llama la atención el hecho de que después de un número tan considerable de horas privadas de sueño haya un aumento relativamente escaso en la primera noche en que es permitido. La rápida recuperación de la cuota habitual en la segunda noche es también muy llamativa. Una posible explicación es que quizá sólo se necesite recuperar el sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4). A favor de esta interpretación está el hecho de que los sujetos que han reducido su cuota diaria de sueño tienen en la noche siguiente mucho menos de las etapas 1 y 2 e igual cantidad de las etapas 3 y 4 (Mullaney y col., 1977; Webb y Agnew, 1970, 1975).

Si bien estos experimentos indican que la privación no altera ninguna función de vital importancia, también indican lo errado de afirmar que no revelan ninguna función importante del sueño. Por lo pronto, evidencian que al menos una de sus funciones es la de suprimir la molesta e indomable somnolencia con tendencia a episodios de "microsueño" durante la vigilia. Gracias a esta función, la vigilia puede ser agradable y eficiente.

Supresión del SP. Se han utilizado cuatro métodos para producir supresión del SP:

a) el método del estanque de agua ya mencionado;

b) el llamado método "clásico", consistente en producir despertamiento por aplicación de estímulos sensoriales;

c) el consistente en la aplicación de estímulos eléctricos sobre la FR despertadora;

d) el consistente en reemplazar el SP por períodos de vigilia activa de duración aproximada a la duración promedio de los períodos de SP correspondientes a los registros de base antes del comienzo de la supresión experimental; esto puede hacerse desde el comienzo del SP o desde la fase de SL.

La supresión del SP por el método del estanque de agua produce aumento generalizado de la excitabilidad del sistema nervioso, facilitación de descargas epilépticas provocadas, agresividad, hipersexualidad, hiperfagia y trastornos de la memoria. Sin embargo, muchos investigadores sostienen que estos efectos se deben al estrés producido por el método y no a la supresión del SP.

La supresión selectiva del SP por el método clásico o por estímulo de la FR no produce esos efectos, aun después de dieciséis días de privación. A medida que transcurre el tiempo, el número de tentativas para entrar en SP aumenta, lo cual obliga a incrementar la frecuencia de aplicación de los estímulos despertadores. Por consiguiente, aparecen cortísimos períodos de SP, lo cual también torna imposible una supresión limpia y total.

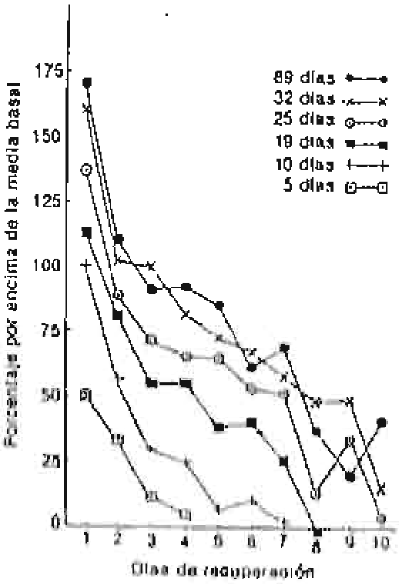


Fig. 77-30. Porcentaje de SP por encima de la línea de base en función de los días de privación de SP. Las curvas resumen la recuperación de seis gatos después de haber sido sometidos a privación del SP durante períodos comprendidos entre 5 y 69 días. Nótese que después de 25 días de privación del SP las curvas comparten la misma forma general y aceleración. (De Dement y col., 1974.)

La consecuencia fisiológica más llamativa de la supresión del SP es un cambio espectacular de los patrones hípnicos ulteriores a la privación: tanto los seres humanos como los animales compensan la pérdida de SP aumentando la duración y la frecuencia de esos períodos (efecto rebote) (figs. 77-29 y 77-30). Otra consecuencia importante es el llamado "fenómeno de autosupresión". Este se observa después de la aplicación repetida de estímulos despertadores ante la aparición del SP. Al cabo de un tiempo, si se dejan de aplicar estos últimos, se ve que, luego de brevísimos episodios de SP, el animal se despierta espontáneamente sin necesidad de aplicar ningún estímulo. Se trata de un reflejo condicionado clásico en el cual el SP actúa como estímulo condicionado y el estímulo utilizado como despertador es el estímulo incondicionado. Este fenómeno es susceptible de extinción al igual que en todo reflejo condicionado clásico.

Observación de los trastornos del sueño. La observación clínica de los numerosos trastornos de la vigilia-sueño, enumerados parcialmente al principio de este capítulo, suministra pistas que podrían llegar a ser valiosas para comprender la función del sueño.

Teorías sobre la función del sueño

A consecuencia de lo expuesto, se deduce que no es mucho lo que se puede extraer en limpio sobre la función del sueño. Al respecto se han elaborado varias teorías, ninguna de las cuales es inmune a serias objeciones. Pasaremos breve revista a las más significativas:

El sueño como reparación orgánica y tisular. Hay varios hechos que abogan a su favor. Por lo pronto, la secreción selectiva de GH durante el sueño refuerza esa interpretación. También, aunque no es exclusiva del sueño, la secreción hípnica de testosterona contribuye a ello. Recordemos aquí la poderosa acción anabólica de ambas hormonas. Al final del período de sueño tiene lugar la mayor parte de las mitosis celulares. La síntesis proteica cerebral en ratas y las concentraciones de ATP en el hámster alcanzan sus más altos niveles durante el sueño. También el contenido proteico y de RNA aumenta en la rata durmiente (Monnier, 1980). Las concentraciones de ATP, ADP y AMP son más altas durante el sueño y en la primera hora que sigue al final de una privación experimental.

En resumen, durante el sueño parece predominar el anabolismo (procesos trofotrópicos) y durante la vigilia el catabolismo (procesos ergotrópicos). Sin embargo, hay varios hechos en contra de la teoría reparadora. En primer lugar, durante la noche decrece el nivel sanguíneo de aminoácidos, que, como se sabe, es un factor esencial que gobierna la síntesis de proteínas. Por otra parte, dicha síntesis requiere un considerable gasto energético, y durante el sueño el metabolismo es más bajo que durante la vigilia tranquila. Además, la privación del sueño no perjudica de manera apreciable los procesos fisiológicos (latido cardíaco, respiración, presión arterial y peso) ni empeora la capacidad de rendimiento físico. Tampoco el fuerte desgaste físico incrementa la necesidad de sueño (si bien el sueño delta de los deportistas aumenta cuando están sometidos a entrenamiento), a pesar de que en esos casos la urgencia reparadora debería ser mayor.

El sueño como conducta instintiva de reposo y ahorro energético. El sueño no sería nada más que una conducta instintiva urdida para permanecer tranquilos mientras no se tenga otra ocupación. Los períodos de sueño permiten un ahorro de energía del 40%, mientras que los animales disponen de un lugar protegido para dormir y se colocan así fuera de peligro. Según esta teoría, el sueño no tendría nada que ver con la reparación orgánica. Sirve para ahorrar energía y agua y conduce al animal a un refugio seguro sin la amenaza de depredadores ni de las inclemencias del clima. Sin embargo, en contra de esta teoría se esgrime el hecho de que el solo descanso no reemplaza al sueño. En efecto, se puede preservar a un hombre de todo tipo de cansancio físico o mental sin que se reduzca su necesidad de sueño. También está en contra de esta teoría el hecho de que existan SL y SP, cuando una sola clase de sueño bastaría para el ahorro energético. Por otra parte, el sueño no parece proporcionar descanso al cerebro, pues ya hemos visto que éste permanece activo y, en algunas regiones, más aún que en la vigilia.

El SL y el SP como borradores de errores adquiridos en el procesamiento de la información durante la vigilia. El funcionamiento del sistema nervioso traería aparejada una gran cantidad de errores en el procesamiento de la información. Durante la vigilia esos errores se acumularían peligrosamente. La función del SL y del SP sería la de borrarlos. Esto explicaría la gran cantidad de SP de los recién nacidos, que necesitarían "desaprender" muchas conexiones carentes de significado adquiridas durante los procesos de aprendizaje.

El SP como elaborador de "tipogramas". Jouvet sugirió que la etapa de SP de los mamíferos puede ser un instrumento de programación de comportamientos específicos de la especie, que suministraría al cerebro las conexiones genéticamente programadas. *Según él, podría ser un modo de "entrenarse", practicando respuestas comportamentales antes de que éstas ocurran bajo la acción de los cambios ambientales suscitadores. De acuerdo con esto, los actos instintivos serían casi perfectos en el momento de practicarlos por primera vez porque han sido "practicados" durante el sueño REM.* Los sueños de todos los animales estarían genéticamente preprogramados. El SP serviría también para la maduración cerebral, que incluiría la práctica de los actos instintivos futuros.

El SP como protector contra el estrés. Hay evidencias de que tanto el SP como la actividad vigil de búsqueda con ritmo theta hipocámpico protegen a las ratas contra los efectos nocivos de diversos tipos de estrés.

El SP en relación competitiva con la vigilia. Las cantidades totales de vigilia y SP varían en relación inversa: un aumento de la vigilia conduce a una disminución del SP y viceversa. También durante la privación selectiva del SP aparecen largos períodos de vigilia que nunca se observan en los animales controles. Parece haber cierta relación competitiva entre los dos estados, sin que hasta el momento se comprenda bien el significado de esa relación.

Sueño y aprendizaje. Jenkins y Dallenbach (1924) entrenaron sujetos en una tarea de aprendizaje verbal antes de que se fuesen a dormir y los examinaron 8 horas después, al levantarse. También los entrenaron durante el día y los examinaron pasadas 8 horas. Hubo mejor retención cuando existía un período de sueño entre el aprendizaje y las pruebas de recuerdo. Estos experimentos continúan suscitando nuevas investigaciones que sugieren una fuerte relación entre el sueño y el aprendizaje (Ekstrand y col., 1977; Horne, 1985).

Para terminar, baste recordar la aseveración de Popper y Eccles: *"el sueño es una repetida y natural inconsciencia, de la cual ni siquiera conocemos su finalidad"*.

RESUMEN DE LA FISIOLOGIA DEL SUEÑO Y DE LA VIGILIA

De todo lo expuesto con referencia a los mecanismos del sueño y la vigilia puede extraerse una conclusión que señala la existencia de dos grandes grupos de poblaciones neuronales con efectos antagónicos. Por un lado, están los sistemas activadores cuya estimulación provoca la reacción de despertar (EEG y comportamental) y mantiene la vigilia. Este grupo incluye al SRAA y al hipotálamo ventral posterior. Por otro lado, hay varios sistemas neuronales que inducen sueño y que actúan sea desactivando los sistemas despertadores o inhibiendo los mecanismos efectores de la vigilia a nivel de la corteza cerebral o en regiones subcorticales. Este conjunto de sistemas incluye, como ya vimos, a las áreas sincronizantes bulbares del núcleo del haz solitario y regiones vecinas, los núcleos de la línea media del rafe, el sistema intralaminar mediocentral del tálamo, las áreas basales del prosencéfalo (incluido el tubérculo olfatorio), el área preóptica y el núcleo oromedioventral del hipotálamo. Además existen otras estructuras como la corteza, el cerebro y el cuerpo estriado que intervienen en la regulación de los eventos vigilohípnicos.

La alternancia vigilia-sueño es un caso particular de los ritmos biológicos comunes a todos los seres vivos. Hay una diaria sucesión de ciclos: estar dormido, despertar, mantenerse despierto, sumergirse en el sueño, mantenerse en él, pasando del SL al SP, despertar... y así sucesivamente.

Reacción de despertamiento. Depende esencialmente de la duración del período previo de sueño y de sincronizadores externos que pueden ser tan triviales como la luz del alba, los proveedores matutinos, los relojes despertadores, la vejiga urinaria llena, la erección del pene, etc. Estos factores ponen en marcha al SRAA, el cual no lo haría por sí solo sin el concurso de aquéllos.

Vigilia. El SRAA (incluida su porción diencefálica) desempeña el papel principal. La disminución de su actividad se acompaña de sueño.

Iniciación del sueño. Para el inicio del sueño son necesarias:

a) la disminución o ausencia de estímulos sensoriales despertadores;

b) la disminución de la actividad del SRAA; diversos mecanismos entran en juego para alcanzar esa meta;

c) la puesta en marcha de los mecanismos hipnogénicos activos.

Todo parece indicar que múltiples regiones cerebrales intervienen en este proceso (a lo largo de este capítulo se ha pasado revista al numeroso elenco de estructuras cuya actividad interviene). Hasta ahora han fracasado los intentos de hallar un "centro" del sueño.

Mantenimiento del sueño. No se conocen con exactitud las bases fisiológicas del mantenimiento del sueño. Sin embargo, se han identificado muchas regiones que intervienen en la aparición, el despliegue temporal, la cantidad total, el número y la duración de los episodios. Entre todas ellas, el tronco cerebral parece desempeñar un papel central, regulado por mecanismos de retroalimentación con las otras estructuras.

Iniciación y mantenimiento del SP. El SP se inicia y se mantiene por la actividad de poblaciones neuronales que en el gato se localizan en el tegmento protuberancial. La interacción de distintas estructuras troncales sería la responsable de la oscilación ultradiana SL-SP. Esas regiones son también responsables de los movimientos oculares sacádicos de la vigilia y de los rápidos del sueño.

Dependencia relativa de todos los dinamismos mencionados respecto de los "relojes" internos. Todos los dinamismos mencionados dependen en cierto modo de los osciladores circadianos ubicados en el hipotálamo (NSQ) y en otras partes del cerebro. Esa dependencia no es total, pues las estructuras intervinientes gozan de cierto grado de autonomía.

El sueño no es reposo del cerebro. Recordemos que el sueño es un fenómeno activo que no involucra un descenso de la actividad cerebral. Por el contrario, en su transcurso hay un gran despliegue de actividad EEG y muchas poblaciones neuronales pueden estar más activas que durante la vigilia.

Intervención de distintos neurotransmisores, neuromoduladores y factores humorales y hormonales. Aunque se conoce la posible forma de intervención de varios de ellos en los animales, se ignora en gran parte cómo el conjunto de ellos se organiza en secuencias espaciales y temporales integradas para originar, mantener y poner fin a la vigilia y al sueño. La intervención de todos estos factores es mucho menos conocida en el ser humano que en los animales.

Estudio completo de la evolución temporal de la vigilia-sueño. Deben realizarse estudios completos de 24 horas recurriendo, de ser posible, a los métodos automáticos computarizados de registro polisomnográfico.

BIBLIOGRAFIA

Affanni, J. M.; Marchiafava, P. L. and Zernicki, B.: Orientation reactions in the midpontine pretrigeminal cat. Arch. Ital. Biol. 100:297, 1962a.

Affanni, J. M.; Marchiafava, P. L. and Zernicki, B.: Conditioning in the pretrigeminal cat. Arch. Ital. Biol. 100:305, 1962b.

78

Fisiología del aprendizaje y de la memoria

Iván Izquierdo

www.el12cirujano.blogspot.com

La palabra "memoria" designa cosas muy distintas que dependen de mecanismos también muy distintos, sin relación entre sí. En un sentido muy amplio, podemos definir a la *memoria* como el almacenamiento y la evocación de información; eso se aplica a la memoria de una computadora, de un invertebrado, de un ser humano o de un país.

En el caso de los animales, incluidos los seres humanos, la palabra designa específicamente el almacenamiento y la evocación de informaciones que se adquieren a través de la *experiencia,* de modo que hay tantas memorias posibles como experiencias. Estas pueden recogerse por las vías sensoriales como percepciones y originarse fuera del organismo (lo que vemos, tocamos u oímos) o dentro de él (estímulos interoceptivos). También pueden originarse en procesos exclusivamente intracerebrales (otras memorias, falsas memorias, *insights,* asociaciones de ideas, sueños, etc.).

La *adquisición* de memorias se denomina *aprendizaje.* Podemos decir que la vida es un continuo aprendizaje, o un flujo continuo de aprendizajes, o un continuo hacer y deshacer memorias. La pérdida de memoria se llama *olvido* y predomina sobre la adquisición: a lo largo de una hora, un día o una década, de todas las memorias que se forman, son muchas más las que se pierden que las que se guardan. Cuando el olvido abarca más memorias que lo habitual pasa a tener connotación patológica y se denomina *amnesia.* El límite entre el olvido cotidiano y la amnesia no siempre es nítido. En los ancianos, en los niños y en algunas culturas (la latinoamericana, por ejemplo), se reconoce como olvido lo que para otros sería considerado amnesia.

TIPOS DE MEMORIA

Hay tantas memorias posibles como experiencias y, por lo tanto, cualquier clasificación de aquéllas es artificiosa. Con todo, principalmente desde un punto de vista práctico o clínico, hay tres clasificaciones de memorias que revisten utilidad.

Una las ordena por el tiempo que duran: memorias *recientes* o de *corta duración* (minutos, horas, hasta uno o dos días) y memorias de *larga duración* (semanas, meses, años). Hay síndromes amnésicos en que una u otra es afectada selectivamente. En la depresión falla más la memoria reciente: el paciente olvida dónde dejó las llaves o qué fue a hacer a un lugar. En los cuadros cerebrales degenerativos, sobre todo en la enfermedad de Alzheimer, falla inicialmente la memoria reciente; pero, a medida que el deterioro progresa, se pierden también las memorias más antiguas: el paciente no reconoce la cara de su médico y, más tarde, ni siquiera la de su hijo. En episodios de gran fatiga con insomnio, o en algunos síndromes secundarios a accidentes cerebrovasculares, se pierden selectivamente grupos grandes de memorias de larga duración; todo un idioma, por ejemplo. Es evidente que esto es reversible en el caso de la fatiga extrema, pero suele no serlo en los accidentes vasculares cerebrales. En la *amnesia global transitoria,* tras grandes traumatismos craneanos con edema cerebral, puede haber pérdida completa o semicompleta de muchas o de casi todas las memorias; al reducirse el edema, éstas se recuperan. Este cuadro se atribuye al compromiso del hipocampo (más adelante se describen las funciones de éste en la memoria). En la amnesia *psicogénica* y en la *simulación* de la amnesia predomina la falla selectiva de la memoria de largo plazo: el paciente puede no saber su nombre, pero sí recuerda la identidad de otras personas o lugares y, por cierto, su idioma y a veces varios otros.

Otra clasificación útil de las memorias distingue aquella muy breve que tan sólo se usa para construir o evocar las demás: la *memoria de trabajo.* Esta guarda, en detalle y durante unos pocos segundos, informaciones recién percibidas para formar o no con ellas memorias más duraderas o manifiestas. Por ejemplo, la tercera palabra de la frase anterior fue conservada sólo lo suficiente como para poder concatenarla con la que la precede y las siguientes y entender así esa frase, que podrá ser recordada o no. La memoria de trabajo se procesa básicamente en la corteza prefrontal, en la que hay células piramidales que responden en forma exclusiva al inicio, al fin, al medio, o al inicio y al fin, de estímulos sensoriales de una modalidad, de varias modalidades o de todas las modalidades (Fuster, 1995). No existen fallas aisladas de la memoria de trabajo; cuando ésta falla, fallan todas las memorias. El déficit cognitivo que se observa en la esquizofrenia se atribuye, en parte, a malformaciones de la corteza prefrontal y a un funcionamiento insuficiente de la memoria de trabajo: el paciente no consigue reconocer de manera correcta lo que percibe o piensa (otro grupo de síntomas de la esquizofrenia es atribuido a malformaciones de la corteza temporal, a disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica y/o a malformaciones de diversas regiones corticales asociativas; Ross y Pearlson, 1996).

Una tercera clasificación útil de las memorias las divide en aquellas que involucran hechos o conceptos (*memorias declarativas*) y las que corresponden a procesos o procedimientos sensoriales, motores, o sensoriales y motores (*memorias de procedimientos*). Algunos llaman a las primeras *memorias explícitas* y a las segundas, *memorias implícitas* (Squire, 1992). Así, son memorias declarativas o explícitas la imagen de un rostro, una escena de una película, toda la película, una frase, un texto, una estrofa de un poema, una partitura musical, las primeras cinco notas de la "Heroica", este capítulo, toda la medicina. Saber nadar, escribir a máquina, armar una máquina o un rompecabezas o andar en bicicleta son memorias de procedimientos o implícitas. Las memorias declarativas se adquieren por medio de estructuras del lóbulo temporal y fallan en los cuadros en que hay lesión quirúrgica, tumoral o degenerativa de este lóbulo (enfermedad de Alzheimer, por ejemplo). Las memorias de procedimientos requieren la integridad del cuerpo estriado y, al menos en algunos casos, del cerebelo, y son resistentes a las lesiones del lóbulo temporal (Squire, 1992).

Hay, por cierto, muchas memorias complejas que abarcan aspectos declarativos y de procedimientos: saber ejecutar determinada pieza en el piano, jugar al fútbol, palpar o auscultar a un paciente teniendo en cuenta su aspecto general y su historia clínica, por ejemplo.

FORMAS DE APRENDIZAJE

Es común en textos clásicos de psicología, y lo fue hasta hace una década entre investigadores en el campo de la memoria, discriminar entre las formas teóricas posibles de adquisición de memorias. Así, se distinguía entre "aprendizaje asociativo" (reflejos condicionados) y "no asociativo" (habituación); entre distintos tipos de reflejos condicionados (clásico o pavloviano; operante o instrumental); etc. Hoy existe consenso en considerar que este tipo de clasificación ha perdido utilidad, ya que en realidad el número posible de experiencias es inmenso y, en el fondo, todos los aprendizajes son básicamente asociativos y dependen de variantes de un conjunto limitado y definido de procesos neurales.

Con todo, como todavía se usan para la descripción de experimentos, y ocasionalmente en clínica, es conveniente definir algunos de esos términos. Los *reflejos condicionados clásicos* fueron descubiertos por Pavlov a principios del siglo XX. Consisten en la alteración de la respuesta a un estímulo por su asociación temporal con otro: un perro aprende a salivar en respuesta a un timbre después que éste ha sido asociado con comida. Los *reflejos condicionados instrumentales* son aquellos en que el animal utiliza la emisión u omisión de una respuesta como instrumento para recibir o evitar el segundo estímulo: un perro aprende a salivar ante un timbre *para* conseguir comida; un niño evita poner los dedos en el enchufe *para* evitar un choque eléctrico. Si la respuesta aprendida consiste en la manipulación de un aparato, por ejemplo, apretar una palanca para obtener comida, se ha dado en llamar *operantes* a los reflejos instrumentales. La forma más simple de aprendizaje es la *habituación*, en la que el animal suprime gradualmente una respuesta (explorar un ambiente, por ejemplo) por el sólo hecho de que éste se torne repetitivo (permanecer en ese ambiente un buen rato). Se decía que la habituación es un "aprendizaje no asociativo"; pero hoy se piensa que no es así: el animal se habitúa justamente porque asocia su actitud con la falta de consecuencias —un comportamiento económico—. Parecida a la habituación es la *extinción*, en la cual lo que se suprime es una respuesta condicionada: si se deja de dar comida después del timbre, el perro aprende a no salivar más ante éste.

ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

AA	Acido araquidónico
AMPA	Acido aminometoxipropiónico
CO	Monóxido de carbono
CREB	Proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP
LTP	Potenciación de larga duración
NMDA	Acido N-metil-D-aspártico
NO	Oxido nítrico
PAF	Factor de agregación plaquetaria

Estos distintos "tipos de aprendizaje" son utilizados para el estudio de los mecanismos de la memoria y, en la industria farmacéutica, para el ensayo de drogas que puedan alterar aquélla como efecto primario o secundario. Hoy día es más habitual dividir a los aprendizajes en dos grandes categorías: los *aversivos*, en que la memoria consiste en evitar un estímulo desagradable, por ejemplo, un soplo en la cara o un leve choque eléctrico, y los *no aversivos*, en los cuales lo que se aprende es la habituación o extinción, o un comportamiento que lleva a obtener una "recompensa" en términos de alimento, agua, drogas, sexo. Esta división actual tiene en cuenta menos la metodología utilizada para provocar los aprendizajes (algo, en el fondo, trivial) que el tipo de memoria que se obtiene en cada caso, teniendo en cuenta las estructuras cerebrales involucradas en ellos; lo cual, como veremos, es mucho más importante.

ESTRUCTURAS CEREBRALES QUE INTERVIENEN EN LA MEMORIA

La clínica neurológica, a lo largo de los últimos cuarenta años, estableció cuáles son las principales estructuras cerebrales en que se forman las memorias. Los conocimientos modernos sobre este tema se originaron en una desafortunada intervención quirúrgica. En 1953, el neurocirujano William Scoville extirpó la porción anterior de ambos lóbulos temporales de un paciente, H.M., que padecía de un grave trastorno epiléptico causado por focos en esas regiones. La epilepsia de H.M. mejoró con la operación, pero no su memoria. A partir de la cirugía, H.M. perdió todas las memorias de tipo declarativo adquiridas durante el mes anterior y fue incapaz de adquirir toda y cualquier nueva memoria de ese tipo. Conservó, con todo, las memorias previas a ese mes y mantuvo una capacidad casi intacta de formar, conservar y recordar memorias de procedimientos. H.M., así, recordó su infancia y fue capaz de aprender a armar un rompecabezas; pero no consiguió memorizar la cara de sus médicos o el camino para ir de su habitación al baño, o entender un noticiario o una película.

El caso de H.M. indicó claramente varias cosas: a) la formación de memorias nuevas de tipo declarativo y su conservación y evocación durante el primer mes dependen del lóbulo temporal; b) la conservación y evocación de memorias declarativas de largo plazo (más de un mes) no dependen del lóbulo temporal; c) la formación, conservación y evocación de memorias de procedimientos tampoco dependen del lóbulo temporal (Squire, 1992).

Los límites de la lesión de H.M. no se conocen, ya que está vivo y no se le ha practicado autopsia. Con todo, pudo comprobarse, por medio de estudios tomográficos, que la lesión abarca por lo menos tres estructuras importantes y anatómicamente interrelacionadas: el hipocampo, el núcleo amigdalino y las cortezas entorrinal y perirrinal. Muchísimos experimentos realizados en animales intentando reproducir su lesión, así como observaciones en otros pacientes con lesiones, accidentes vasculares cerebrales o cirugías, indicaron que el *síndrome amnésico* de H.M. se debe justamente a la extirpación de las áreas mencionadas. En los últimos años, el viejo método de lesiones experimentales fue sustituido por la estimulación o inactivación localizada de sinapsis específicas de áreas localizadas por medio de la microinyección estereotáctica de drogas que activan o bloquean receptores y enzimas de esas sinapsis (Cahill y McGaugh, 1990; Izquierdo y Medina, 1995). Del conjunto de esos estudios se ha concluido que:

1) El *hipocampo* es la principal estructura en que se forman las memorias complejas; principalmente aquellas en que lo importante son las relaciones espaciales (para las cuales la rata o el perro usan el olfato y los seres humanos, más bien, la visión) y aquellas en que predominan los aspectos contextuales (en medio de qué lugar o circunstancias oímos un sonido, vemos un objeto, evitamos caer en un precipicio o pensamos algo).

2) El *núcleo amigdalino* es esencial para la formación de memorias con componente atencional y emocional, principalmente de índole aversiva (Cahill y McGaugh, 1990). En el hombre, los aspectos más delicados y precisos de sus funciones en ese sentido son desempeñados por la corteza prefrontal; se considera que eso ocurre por medio de vías que comunican ambas estructuras a través de la corteza entorrinal (Damasio, 1995).

3) El *área septal medial* tiene funciones parecidas a las de la amígdala (Izquierdo y Medina, 1991, 1995). Asimismo, existen constancias de que ambas estructuras son esenciales no sólo para la memoria, sino para la *percepción* de estados o circunstancias emocionales, y que lo hacen integrando circuitos complejos, con participación de áreas corticales (Damasio, 1995). En el hombre, esta región se localiza en la cara medial del cuerpo estriado, que tiene relaciones ontogenéticas y filogenéticas con la amígdala.

4) La lesión de la *corteza entorrinal* causa una amnesia más grave, que abarca una mayor variedad de memorias que las lesiones del septum, de la amígdala o del hipocampo solas o combinadas. La lesión de la corteza entorrinal agrava la amnesia producida por lesión del hipocampo o de la amígdala. La enfermedad de Alzheimer es un cuadro degenerativo con pérdida intensa de la memoria que se observa con una incidencia creciente después de los 65 años: tal vez un 1% de las personas de 75 y 20% de las de más de 85 años de edad la padecen. En esa enfermedad, que da cuenta de más de la mitad de los casos de *demencia* (pérdida de las funciones cognitivas y más tarde de otras funciones cerebrales), las lesiones (marañas de fibrillas nerviosas) se circunscriben, en las fases iniciales (1 a 4 años), a la corteza entorrinal, el hipocampo y la amígdala; con el deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones (orientación, funciones motoras, etc.), se diseminan por el resto de la corteza (Arriagada y col., 1992). Importantes datos experimentales indican que la corteza entorrinal *integra* las informaciones previamente procesadas por el hipocampo (espaciales), por la amígdala (emocionales) y por el septum medial (varias) (Ferreira y col., 1992).

5) El *estriado* y, para algunas memorias, el *cerebelo* y sus núcleos de acceso (olivas, núcleo rojo) son los sitios de formación y almacenamiento de las memorias de procedimientos de tipo motor o con fuertes componentes motores (Squire, 1992; Krupa y col., 1993). En la formación y evocación de memorias de procedimientos en que predominan los aspectos sensoriales participan en cada caso las áreas corticales correspondientes (visual, auditiva, etc.).

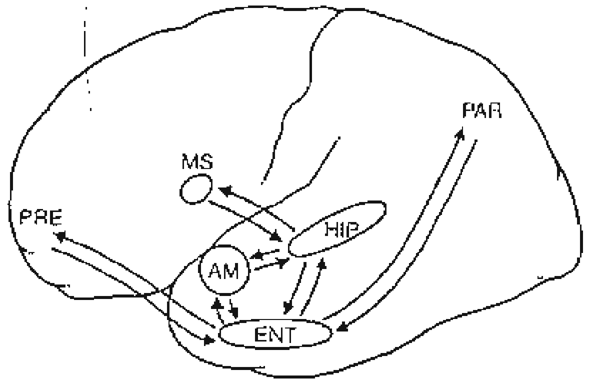


Fig. 78-1. Principales regiones cerebrales encargadas de la formación y evocación de la memoria declarativa. *HIP*, hipocampo; *AM*, amígdala; *MS*, núcleo medial del septum; *ENT*, corteza entorrinal; *PRE*, corteza prefrontal; *PAR*, corteza parietal no asociativa. Todas estas estructuras están interconectadas por vías aferentes y eferentes.

6) Varios *núcleos talámicos* y *algunos del hipotálamo* conectados con el hipocampo o con la amígdala desempeñan un papel en la memoria, ya que en pacientes y en animales con lesiones de esas estructuras se han observado diversos tipos de déficit cognitivo. Por ejemplo, en la demencia posalcohólica y en el síndrome de Korsakoff (cuadro neurológico con amnesia que aparece en alcohólicos crónicos con déficit de vitamina B_1) hay más lesiones en esas áreas que en el lóbulo temporal o el estriado.

Es importante señalar que hay vías monosinápticas y polisinápticas entre el septum y el hipocampo, el hipocampo y la amígdala, la amígdala y el septum, entre las tres regiones y la corteza entorrinal, entre ésta y la vecina corteza perirrinal y entre esta última y las regiones asociativas, no sensoriales, de la corteza parietal y prefrontal (Hyman y col., 1990). Por otra parte, también hay conexiones recíprocas, monosinápticas y polisinápticas, entre la corteza parietal y otras regiones corticales; principalmente la región prefrontal, que es la que se encarga de procesar la memoria de trabajo, sin la cual ninguna adquisición o evocación sería posible (Hyman y col., 1990) (fig. 78-1). La intervención de la memoria de trabajo en todas las demás memorias, sean declarativas o de procedimientos, se ejerce a través de vías frontoparietoentorrinales y frontoestriadas, respectivamente (Fuster, 1995; Grafman, 1995).

MECANISMOS DE LA MEMORIA

En 1973, Timothy Bliss descubrió que, tras la estimulación repetitiva y breve, a frecuencias fisiológicas, de los correspondientes axones aferentes, algunas respuestas postsinápticas excitatorias de células del hipocampo aumentan durante períodos prolongados. Años después, otros autores verificaron que estos períodos pueden ser de varios meses. El efecto se denominó *potenciación de larga duración* —en inglés, *long-term potentiation*— y se lo suele designar en todos los idiomas con las iniciales inglesas: LTP. La LTP ha sido observada en la amígdala, el estriado, el septum, la corteza entorrinal, otras áreas corticales, mu-

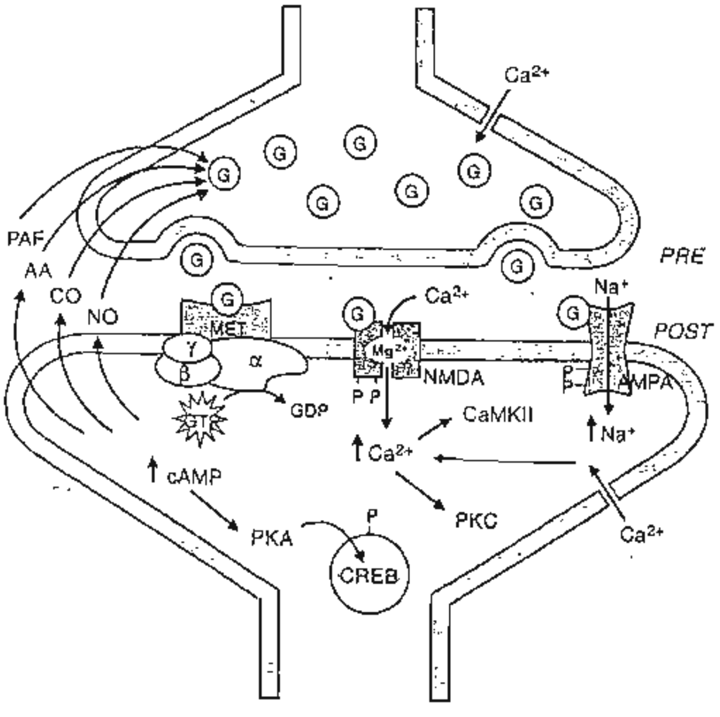


Fig. 78-2. Esquema de los mecanismos de la potenciación de larga duración (véase el texto para la descripción detallada). *PRE*, terminación presináptica; *POST*, región postsináptica de una dendrita; *G*, ácido glutámico; *AMPA* y *NMDA*, receptores ionotrópicos de glutamato, el primero con canales que hacen entrar en la célula predominantemente Na^+; el segundo, Ca^{2+}; la despolarización provocada por los receptores AMPA activa canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, ilustrados abajo a la derecha; *MET*, receptor metabotrópico de glutamato; α, β, γ, subunidades de la proteína G asociada a éste; *GTP*, guanosina-trifosfato; *GDP*, guanosina-difosfato; *PKA*, proteína-cinasa A; *cAMP*, AMP cíclico, necesario para la activación de la PKA; *CREB*, factor de transcripción nuclear; *PKC*, proteína-cinasa C; *CaMKII*, proteína-cinasa Ca^{2+}-calmodulina-dependiente; *P*, moléculas de fosfato ligadas a distintas proteínas, entre ellas los receptores glutamatérgicos, por acción de las proteína-cinasas; *NO*, óxido nítrico; *CO*, monóxido de carbono; *AA*, ácido araquidónico; *PAF*, factor de agregación plaquetaria (mensajeros retrógrados).

chas regiones subcorticales y sistemas nerviosos de las más diversas especies. Ocurre sólo en sinapsis glutamatérgicas; es modulada por varios otros neurotransmisores; se restringe a la sinapsis que ha sido efectivamente estimulada y, ocasionalmente, a otras muy próximas, y justamente por su especificidad sináptica y por su longevidad ha sido considerada, desde el principio, como un modelo y como un posible mecanismo de la memoria. Experimentos recientes han demostrado que esa suposición era correcta: la LTP es, realmente, uno de los principales mecanismos de los procesos mnemónicos, si no el principal (Izquierdo y Medina, 1995; Medina e Izquierdo, 1995).

Los mecanismos de la LTP se conocen en buena parte (fig. 78-2). La mayoría de las sinapsis excitatorias cerebrales son glutamatérgicas. Hay tres grandes tipos de receptores de glutamato en la membrana postsináptica: *AMPA* (así llamados porque responden también al ácido aminometoxipropiónico), *NMDA* (que responden también al ácido N-metil-D-aspártico) y metabotrópicos (cuya respuesta depende de la activación de una proteína G y desencadena procesos metabólicos). Se conoce la estructura de los tres tipos de receptores y todos ellos han sido clonados.

Normalmente, la transmisión sináptica depende de la activación de receptores AMPA, que hace entrar Na^+ por canales específicos, lo que causa despolarización. Al ser activados estos receptores en forma reiterada o masiva, la despolarización crece y promueve la expulsión de Mg^{2+} de los canales ionotrópicos de los receptores NMDA más próximos, que pasan a responder al glutamato liberado presinápticamente y dejan entrar Ca^{2+} por su propio canal. En células sin receptores tipo NMDA, la despolarización "ampaérgica" puede activar canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes ajenos a la sinapsis, pero próximos a ella; y aumentar así los niveles de Ca^{2+} intracelular. Este exceso de $[Ca^{2+}]_i$, ocasionalmente sumado a los efectos de la activación de la proteína G por los receptores glutamatérgicos metabotrópicos más próximos, activa una serie de enzimas. En primer lugar, la fosfolipasa A_2, que libera simultáneamente ácido araquidónico (AA) y factor de agregación plaquetaria (PAF); la sintasa de óxido nítrico, que produce NO a partir de la arginina, y la hemooxigenasa, que libera CO a partir de la hemoglobina. Las cuatro sustancias (AA, PAF, NO y CO) difunden libremente a través de las membranas y, en la terminación presináptica que ha sido o está siendo estimulada, aumentan la liberación de ácido glutámico, con lo cual favorecen la inducción de LTP. El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ también causa, en los momentos siguientes: a) liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático, con lo que la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta más todavía; b) activación directa o indirecta de proteína-cinasas (PKA, PKC y Ca^{2+}-calmodulina-dependiente) que fosforilan numerosas proteínas, entre ellas a sí mismas y a los receptores glutamatérgicos, proceso que se extiende por 2 o 3 horas. Diversas evidencias indican que la fosforilación de los receptores glutamatérgicos AMPA aumenta su eficacia. La proteína-cinasa A, que depende del cAMP, fosforila en el núcleo una proteína denominada CREB (*cyclic AMP responsive element binding protein*) que activa varios *loci* genéticos e induce los mRNA de diversas proteínas.

El mantenimiento inicial de la LTP durante los primeros segundos depende de "mensajeros retrógrados" (NO, CO, PAF y AA). En las siguientes 2 o 3 horas el mantenimiento depende de la actividad de diversas proteína-cinasas; si en ese momento se administran inhibidores de esas enzimas, la LTP aborta. A partir de las 3 o 4 horas siguientes a su inducción, el mantenimiento de la LTP de síntesis proteica probablemente (o en buena parte) es CREB-dependiente; en animales mutantes sin CREB, la LTP dura sólo 3 o 4 horas en condiciones normales; en animales normales, el mantenimiento de la LTP puede ser bloqueado por inhibidores de la proteína-cinasa A o de la síntesis proteica a partir de ese lapso (Izquierdo y Medina, 1995; Medina e Izquierdo, 1995).

Cada uno de los pasos de este mecanismo ha sido determinado mediante la aplicación de agonistas y antagonistas de los diversos receptores glutamatérgicos, la medición de la actividad de esos receptores y de las varias enzimas mencionadas, la aplicación de inhibidores o activadores específicos de cada una de las enzimas (NO-sintasa, hemooxigenasa, fosfolipasa A_2) y la medición de los niveles celulares de cAMP, CREB, etc., todo a distintos tiempos a partir de la inducción de LTP en determinadas sinapsis del hipocampo o de otros lugares.

Estos pasos han sido investigados usando exactamente esos mismos métodos en el hipocampo y, en parte, también en la amígdala, el septum y la corteza entorrinal y, en lo referente a la participación de receptores NMDA, también en la corteza parietal no asociativa. Los estudios fueron realizados a diferentes tiempos a partir de la adquisición de distintos tipos de memoria en ratas (Izquierdo y Medina, 1995; Medina e Izquierdo, 1995). En absolutamente todos los casos se encontró una identidad completa, tanto en lo referente a efectos como a medidas y tiempos exactos de operación de cada fase del proceso, entre lo descrito *in vitro* para la LTP y lo observado *in vivo* para la memoria (los antagonistas de receptores NMDA, de la NO-sintasa, de la hemooxigenasa o del PAF, por ejemplo, bloquean tanto la memoria como la LTP cuando se los administra en el hipocampo en los primeros 10 minutos, pero no más tarde; los inhibidores de las proteína-cinasas C y Ca^{2+}-calmodulina dependiente son amnésicos si se administran en el hipocampo o en la amígdala en las 2 primeras horas después de la adquisición; las sustancias que bloquean la activación de la CREB actúan 3 o más horas después de la adquisición, pero no antes; etc.) (Izquierdo y Medina, 1996).

Las conclusiones de estos estudios son muy claras y permiten afirmar que:

1) El paso inicial para la *formación* de memorias declarativas ocurre en el hipocampo y, según el tipo de información procesada, en la amígdala y el septum medial. Este paso involucra generación de LTP primero en el hipocampo y, según el grado de aversión o estrés inherente a cada memoria, también en la amígdala y el septum. Los mecanismos comprenden activación inicial de receptores glutamatérgicos, regulados por mensajeros retrógrados y seguidos de activación de proteína-cinasas.

2) Algunos minutos más tarde (30 en la rata) se activan receptores glutamatérgicos tipo NMDA en la corteza entorrinal, que probablemente también generan LTP; es probable que la activación entorrinal sea secundaria a la recepción de impulsos repetitivos procedentes del hipocampo, la amígdala y el septum.

3) Poco después (otros 30 minutos más tarde en la rata), se activa a su vez la corteza parietal posterior asociativa, también a través de receptores NMDA.

4) La activación en serie del hipocampo primero (o, según la memoria, *también* de la amígdala y el septum); después, de la corteza entorrinal y, por último, del área parietal posterior es *esencial para la formación* de nueva memoria; la inactivación de cualquiera de estas regiones bilateralmente, por separado y a los tiempos mencionados, provoca amnesia: la memoria que se estaba adquiriendo no se fija.

5) Existen pruebas de que *en todos los casos* participa la corteza prefrontal, "gerenciadora general" (Grafman, 1995), que coteja las memorias que están siendo grabadas con otras preexistentes, quizá recabando información de la corteza parietal o entorrinal, con las que tiene importantes conexiones (Hyman y col., 1990; Izquierdo y col., 1996). La corteza prefrontal también está a cargo, en el ser humano, de "conectar" la información que llega para ser grabada con su "valor" emocional y/o su significado como recompensa o castigo para el individuo: las lesiones de la región medial del área prefrontal impiden esa conexión y hacen que el individuo tome decisiones equivocadas desde ese punto de vista (en un juego de cartas, por ejemplo, elige la perdedora; entre diversas expresiones faciales de otra persona, no sabe distinguir una afable de otra hostil; etc.) (Damasio, 1995; Izquierdo y col., 1996), lo que configura un tipo peculiar de patología, no infrecuente en personas de edad avanzada.

6) Las memorias declarativas se *almacenan* inicialmente en los mismos sitios en que se forman: hipocampo, amígdala, corteza entorrinal y corteza parietal posterior. A los pocos días, el hipocampo y la amígdala dejan de ser importantes para la evocación; a los 2 meses de adquiridas (al menos en la rata), las memorias se almacenan en la corteza parietal posterior, con certeza (Izquierdo y col., 1996), y quizá también, muchas veces en forma redundante, en otras áreas corticales (Squire, 1987). Es decir, el circuito involucrado en el *almacenamiento* y la *evocación* es menos complejo a medida que pasa el tiempo: involucra menos regiones cerebrales. Nuevamente, un fenómeno económico.

Es posible que, por lo menos en los primeros días después de su formación, y al menos en el hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal (y quizás el septum), las memorias se almacenen en forma de LTP. Se desconoce si esto es verdad también a intervalos mayores (meses, años) y en la corteza parietal u otras que puedan intervenir en esos procesos. Existe cierto consenso en considerar que el almacenamiento de muy larga duración comprende *cambios estructurales* en la geometría de las terminaciones sinápticas (que pueden bifurcarse o trifurcarse) o de las áreas subsinápticas correspondientes, al menos en las "espinas" de las dendritas del hipocampo y/o de la neocorteza (véanse las referencias de Greenough y Bailey, 1988; Izquierdo y col., 1996).

MODULACION DE LA MEMORIA. MEMORIA Y EMOCIONES

Se sabe, desde tiempos inmemoriales, que numerosos factores pueden alterar la grabación o la evocación de las memorias. Los primeros estudios sistemáticos sobre este tema fueron hechos por McGaugh (1966). Este verificó que la administración de numerosas drogas estimulantes en los primeros minutos después de la adquisición favorece la grabación o "consolidación" de las memorias, mientras que agentes traumáticos como golpes en la cabeza, la hipoxia cerebral o el electrochoque convulsivo (que aún se usa para el tratamiento de la depresión grave refractaria a otros esquemas terapéuticos) causan "amnesia retrógrada": el individuo "pierde" (no graba) lo que había adquirido momentos antes. Es clásico el ejemplo del boxeador que, al ser derrotado por KO en, digamos, el 6° "round", pregunta, azorado, al despertarse: "¿Cómo? Yo me acuerdo que hasta el 4° round venía bien, y ahora ustedes me dicen que perdí...". El KO en el 6° round le impidió grabar lo que ocurrió en ese asalto y en el anterior.

Estudios realizados principalmente en la década de 1980 demostraron que muchos agentes físicos o farmacológicos capaces de mejorar o inhibir la grabación o consolidación de las memorias inmediatamente después de su adquisición lo hacen a través de influencias sobre agentes *moduladores endógenos de la memoria* (McGaugh, 1989; Izquierdo, 1992; Izquierdo y Medina, 1996). Estos comprenden *hormonas* (adrenocorticotrofina o ACTH, corticoides, vasopresina, adrenalina, la noradrenalina liberada masivamente por el sistema simpático en circunstancias de ansiedad o estrés físico o psíquico) y *neuromoduladores* liberados, a veces por acción de esas mismas hormonas, en los sitios que forman las memorias en el sistema nervioso central (hipocampo, amígdala, septum, corteza parietal) o que participan en su formación (corteza prefrontal).

Las principales terminaciones axónicas neuromoduladoras son las noradrenérgicas (cuyos cuerpos celulares se

Tabla 78-1. Efecto de hormonas y neuromoduladores sobre la LTP y sobre la formación de memorias

Modulador u hormona	*Mediado por*	*Efecto sobre*	
		LTP	*Memoria*
Dopamina cerebral	HIP, AM	+	+
NA cerebral	HIP, AM, MS	+	+
Acetilcolina cerebral	HIP, AM, MS	+	+
Benzodiazepinas[1]	HIP, AM, MS *GABA*	–	–
β-Endorfina cerebral	AM *NA*	–	–
Adrenalina	AM *NA*	+	+[2]
ACTH	AM, HIP *NA*	?	+[2]
Glucocorticoides	HIP	+	+[2]
Vasopresina	HIP *NA* (+)	+	+
Oxitocina	HIP *NA* (–)	?	–

HIP, hipocampo; *AM*, amígdala; *MS*, septum medial; *GABA*, ácido γ-aminobutírico; *NA*, noradrenalina; +, facilita; –, inhibe; ?, no fue estudiado aún.

[1] Sustancias similares a las benzodiazepinas (drogas de efecto ansiolítico) existen en el cerebro y regulan la memoria, principalmente en situaciones ansiogénicas; véase Izquierdo y Medina (1991).

[2] En dosis o concentraciones sanguíneas moderadas; en dosis altas producen un efecto contrario (inhibidor).

hallan en el locus coeruleus), las dopaminérgicas (cuyos cuerpos celulares están en la sustancia negra), las colinérgicas (cuyos cuerpos celulares están en el núcleo basal de Meynert y en el propio septum medial: estas últimas inervan sólo el hipocampo), las serotoninérgicas (cuyos cuerpos celulares están en los núcleos del rafe) y las β-endorfinérgicas (cuyos cuerpos celulares están en el hipotálamo e inervan el propio hipotálamo, la amígdala y el septum medial). Los efectos de los diversos sistemas hormonales y neurohumorales sobre la LTP y la memoria, así como la mediación de esos efectos por los mismos u otros neuromoduladores en distintas regiones cerebrales, se resumen en la tabla 78-1 (véanse las referencias de McGaugh, 1989; Izquierdo, 1992; Izquierdo y Medina, 1996).

El estrés constante o reiterado, con su concomitante liberación de grandes cantidades de corticoides, o la administración prolongada de éstos en dosis elevadas, puede causar la muerte neuronal por hiperexcitación de células piramidales del hipocampo (Sapolsky, 1993) y producir daños irreparables en la capacidad de formar memorias declarativas.

Varios de estos sistemas hormonales y neurohumorales (ACTH, adrenalina, β-endorfina, vasopresina) actúan sobre la evocación, en general favoreciéndola al reproducir el "estado" neuroendocrino prevaleciente en el momento de la consolidación original de cada memoria. Este fenómeno se denomina *dependencia de estado endógena:* las memorias se hacen dependientes de un estado generado en el propio organismo (Izquierdo, 1992). Esos estados no son causados por ninguna memoria en particular, sino, por ejemplo, por *todas* las memorias de cierto tipo. Así, todas las memorias que impactan por su novedad liberan β-endorfina; todas las que causan ansiedad liberan adrenalina y adrenocorticotrofina; todas las que causan miedo liberan estas dos hormonas y además vasopresina, etc. Esto puede ayudar al individuo a recordar estrategias pasadas que le indicarán qué debe o no hacer en circunstancias de, por ejemplo, extrema novedad, alerta, ansiedad, estrés o miedo (Izquierdo, 1992).

Existe interacción entre la corteza prefrontal y estos sistemas endocrinos, neuroendocrinos y vegetativos; la primera regula y a la vez reconoce a los últimos (Damasio, 1995). Cada memoria posee un correlato endocrino y neurovegetativo propio; del reconocimiento de éste depende en buena parte la función "gerenciadora" de la corteza prefrontal cuando se forma o se recuerda una memoria, así como las consecuencias de ello sobre si esa memoria será efectivamente formada o recordada (Grafman, 1995; Izquierdo, 1992).

BIBLIOGRAFIA

Arriagada, P. V.; Marzloff, K. and Hyman, B. T.: Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. Neurology 42:1681-1688, 1992.

Cahill, L. and McGaugh, J. L.: Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. Behav. Neurosci. 104:532-543, 1990.

Damasio, A.: On some functions of the human prefrontal cortex. Ann. N. Y. Acad. Sci. 769:241-251, 1995.

Ferreira, M. B. C.; Da Silva, R. C.; Medina, J. H. and Izquierdo, I.: Late post-training memory processing by entorhinal cortex: role of NMDA and GABA-A receptors. Pharmacol. Biochem. Behav. 41: 767-771, 1992.

Fuster, J. M.: Frontal cortex and the cognitive support of behavior. In McGaugh, J. L.; Bermúdez-Rattoni, F. and Prado-Alcalá, R. (eds.): Plasticity in the Central Nervous System: Learning and Memory. Lawrence Erlbaum, Mahwah, NJ, 1995, pp. 149-160.

Grafman, J.: Similarities and distinctions among current models of prefrontal cortical functions. Ann. N. Y. Acad. Sci. 769:337-368, 1995.

Greenough, W. T. and Bailey, C. H.: The anatomy of memory: convergence of results accross a diversity of tests. TINS 11:142-147, 1988.

Hyman, B. T.; van Hoesen, G. T. and Damasio, A. R.: Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. Neurology 40:1721-1730, 1990.

Izquierdo, I.: ¿Qué es la Memoria? Fondo de Cultura Económica, Buenos Aires, 1992.

Izquierdo, I. and Medina, J. H.: GABA$_A$ receptor modulation of memory. The role of endogenous benzodiazepines. TINS 12:260-265, 1991.

Izquierdo, I. and Medina, J. H.: Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory. Neurobiol. Learn. Memory 63:19-32, 1995.

Izquierdo, I. and Medina, J. H.: Long-term potentiation and neuromodulator- and hormone-dependent processes play a role in declarative memory. In McGaugh, J. L. and Ishikawa, K. (eds.): Brain Processes and Memory. Elsevier-North Holland, Amsterdam, 1996.

Krupa, D. J.; Thompson, J. K. and Thompson, R. F.: Localization of a memory trace in the mammalian brain. Science 260:989-991, 1993.

McGaugh, J. L.: Time dependent processes in memory storage. Science 153:1351-1358, 1966.

McGaugh, J. L.: Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. Annu. Rev. Neurosci. 12:255-287, 1989.

Medina, J. H. and Izquierdo, I.: Retrograde messengers, long-term potentiation and memory processes. Brain Res. Rev. 21:185-194, 1995.

Ross, C. A. and Pearlson, G. D.: Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach. TINS 19:171-177, 1996.

Sapolsky, R.: Potential behavioral modification of glucocorticoid damage to the hippocampus. Behav. Brain Res. 57:175-182, 1993.

Squire, L. R.: The organization and neural substrates of human memory. Int. J. Neurol. 21-22:218-228, 1987-1988.

Squire, L. R.: Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. Psychol. Rev. 99:195-221, 1992.

79

Fisiología del lenguaje y lateralización de las funciones cerebrales

M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

EL LENGUAJE

Como es lógico suponer, prácticamente todo nuestro conocimiento sobre las bases neurales del lenguaje proviene de estudios realizados en seres humanos. Éstos son de dos grandes tipos: 1) estudios clinicopatológicos, es decir, que establecen correlaciones entre lesiones cerebrales precisas y alteraciones clínicas del lenguaje; 2) estudios funcionales de imágenes (tomografía de emisión de positrones, resonancia magnética funcional) realizados en sujetos normales durante pruebas de comprensión o expresión del lenguaje.

Es posible distinguir los siguientes componentes del lenguaje: a) los fonemas y grafemas, que son las unidades elementales (auditivas o visuales) que componen las palabras; b) el vocabulario; c) la gramática (el ordenamiento temporal de las palabras de acuerdo con las reglas específicas de cada lengua, que permiten la construcción de frases); d) el contenido del lenguaje, es decir, el significado atribuido a una frase; e) la prosodia, o entonación de frases y palabras, que transmite gran parte del contenido afectivo del lenguaje (junto con los gestos). Las observaciones realizadas hasta hoy en seres humanos sugieren que los distintos componentes del lenguaje poseen bases neurales íntimamente relacionadas pero diferenciables, al menos parcialmente.

Las afasias son trastornos de la comprensión y/o de la expresión del lenguaje debidos a lesiones cerebrales específicas

En las afasias hay una disfunción de los mecanismos que permiten: 1) que el pensamiento se convierta en una secuencia de símbolos ordenados gramaticalmente (lenguaje) y/o 2) que el lenguaje genere una representación mental abstracta (pensamiento). Las afasias pueden afectar tanto el lenguaje basado en señales auditivas como aquel que depende de señales visuomotoras (lenguaje escrito y lenguaje por signos).

Las afasias no se explican por la presencia de déficit sensoriales o motores puros. En un paciente sordo (aun por una lesión del sistema nervioso central) es imposible convertir el sonido en una representación neural del lenguaje, pero dicha representación puede ser creada a partir del pensamiento o de otros códigos sensoriales no auditivos. En un paciente con una alteración de la coordinación muscular (lesiones del cerebelo) puede existir dificultad para convertir una correcta representación neural del lenguaje en un código sonoro preciso, pero el vocabulario y la estructura gramatical están conservadas. En las afasias, en cambio, los mecanismos sensoriales y motores básicos suelen estar conservados o hallarse apenas afectados. Las afasias tampoco son consideradas trastornos propios del pensamiento. En algunas psicosis (esquizofrenia) el lenguaje refleja con fidelidad hasta qué punto puede estar alterado el pensamiento.

Los dos principales tipos de afasia y las lesiones cerebrales que las producen fueron descritos ya a fines del siglo XIX por Paul Broca y Carl Wernicke (fig. 79-1). Hacia 1861, Broca describió pacientes que se caracterizaban clínicamente por hablar poco, lentamente, con esfuerzo, y que presentaban lesiones ubicadas en la cara lateral del lóbulo frontal izquierdo, que abarcaban parte de las circunvoluciones frontal inferior (área de Broca) y media y también de la ínsula. Además del problema de fluidez del lenguaje, los pacientes que sufren afasia de Broca (o *afasia de expresión*) son incapaces de repetir frases escuchadas, a pesar de comprender perfectamente su significado. Y muestran una alteración severa de la construcción gramatical del lenguaje. Las frases emitidas por estos enfermos consisten principalmente en sustantivos y verbos que no son presentados en el orden correcto, y los elementos gramaticales que los unen suelen faltar (*lenguaje telegráfico*; por ejemplo, casa... voy... noche). A pesar de todo, estos pacientes logran comunicarse verbalmente con cierta eficacia.

Wernicke describió en 1874 otro tipo de afasia, que difiere radicalmente de la de Broca tanto por su cuadro clínico como por la ubicación de la lesión cerebral. En la afasia de Wernicke (o *afasia de comprensión*) el habla es fluida, no requiere esfuerzo y posee el ritmo del habla normal. Sin embargo, las frases carecen completamente de contenido debido a los errores cometidos en la elección de las palabras y a su deformación. Los pacientes afectados utilizan neologismos ininteligibles, cambian el orden de los fonemas que constituyen una palabra, o una palabra por otra de pronunciación parecida (*parafasias:* por ejemplo, "pimáride" por pirámide, "raqueta" por carpeta, etc.). El otro signo cardinal de este tipo de afasia es la total incapacidad para comprender el lenguaje. Las lesiones que producen este cuadro clínico se ubican en el lóbulo temporal izquierdo y comprenden parte de la circunvolución temporal superior (área 22 o de Wernicke) y la circunvolución angular (fig. 79-1).

En los casos típicos de afasia de Broca y de Wernicke también se encuentra afectada la codificación visual del lenguaje.

	Afasia de Broca (expresión)	**Afasia de Wernicke (comprensión)**	**Afasia de conducción**
Ubicación de la lesión	Frontal, incluida la porción caudal de la tercera circunvolución y sustancia blanca subcortical	Estructuras perisilvianas temporoparietales	Porción inferior del lóbulo parietal en el borde superior de la cisura de Silvio
Expresión	Habla no fluida o mutismo; frases sin gramática	Habla fluida, pero sin contenido comprensible; parafasias	Parafasias; imposibilidad de repetir una frase o leer en voz alta
Comprensión	Normal	Incomprensión total del lenguaje oral y escrito	Normal
Otros signos clínicos	Hemiparesia contralateral	Déficit sensoriales parietales, hemianopsia, apraxias	Déficit somatosensorial contralateral, hemianopsia

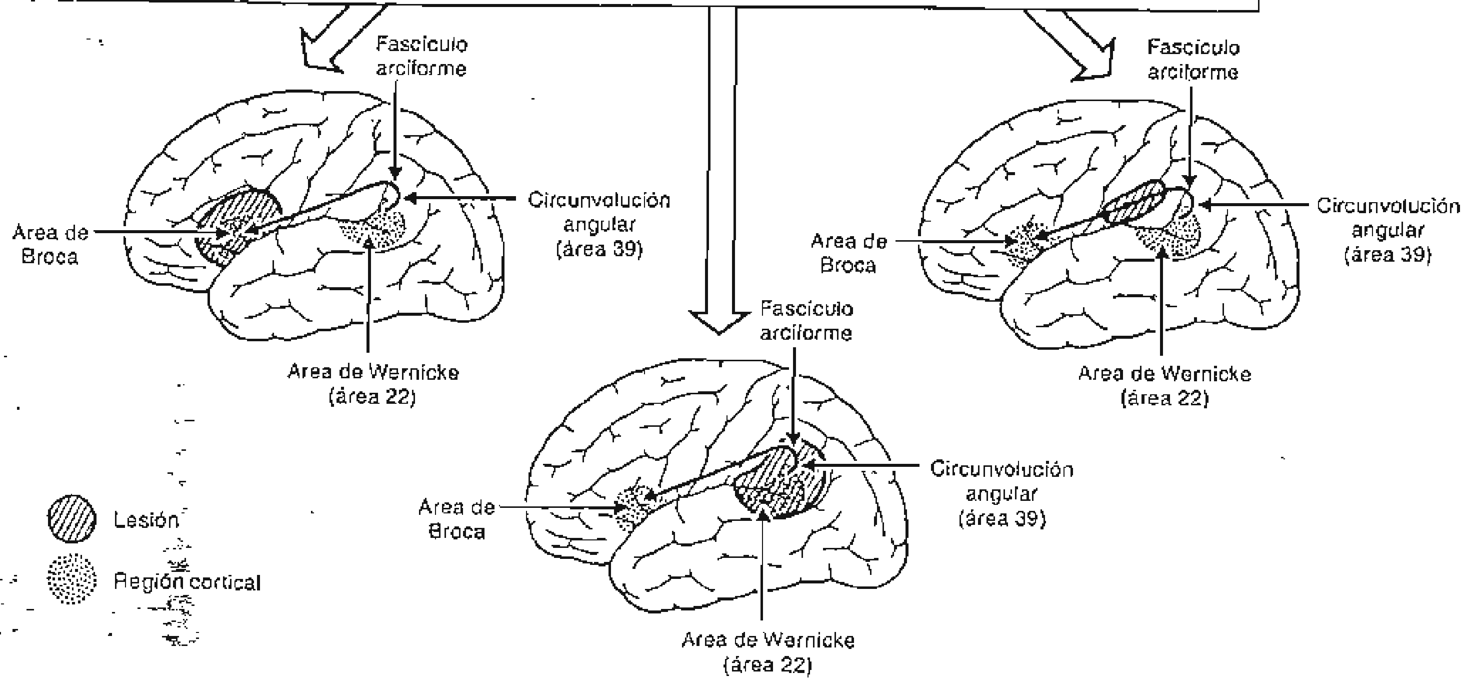

Fascículo arciforme
Area de Broca
Circunvolución angular (área 39)
Area de Wernicke (área 22)
Fascículo arciforme
Area de Broca
Circunvolución angular (área 39)
Area de Wernicke (área 22)
Fascículo arciforme
Area de Broca
Circunvolución angular (área 39)
Area de Wernicke (área 22)
▨ Lesión
░ Región cortical

Fig. 79-1. Lesiones cerebrales que producen las afasias de Broca y de Wernicke, descritas durante el siglo XIX, y la afasia de conducción. En la tabla se mencionan las principales diferencias clínicas entre estos tres afasias. El fascículo arciforme conecta las áreas de Wernicke y de Broca. La circunvolución angular, aunque no forma parte del área de Wernicke de acuerdo con el criterio clásico, también está involucrada en la comprensión del lenguaje oral y escrito.

El modelo de Wernicke para describir las bases neurales del lenguaje

Wernicke reunió los datos con que contaba en esa época en un marco conceptual que permite analizar las afasias desde un punto de vista fisiopatológico. Su hipótesis fue que el área de Broca, localizada justo delante de la representación motora primaria de los músculos involucrados en la articulación y fonación, almacena las reglas que representan el código de expresión verbal del lenguaje. El área de Wernicke, en cambio, próxima a la representación cortical de la audición, estaría involucrada en el reconocimiento del lenguaje hablado. Wernicke sugirió que ambas áreas del lenguaje debían de estar conectadas (fig. 79-2). Según este modelo, la destrucción del área de Wernicke imposibilita no sólo la comprensión del lenguaje, sino también su generación a partir del pensamiento. Para Wernicke, antes de poder expresar verbalmente un término debemos evocar su código auditivo, que estaría almacenado en el área de Wernicke. La destrucción del área de Broca, en cambio, afecta sólo la expresión del lenguaje. Finalmente, Wernicke sugirió que, dado que aprendemos el lenguaje escrito utilizando el hablado como referencia, las áreas de Broca y de Wernicke debían codificar también la representación visual del lenguaje.

El modelo de Wernicke permite prever los efectos de determinadas lesiones cerebrales. Por ejemplo, ¿qué cuadro clínico esperaríamos encontrar en un paciente con una lesión que desconecta las áreas de Wernicke y de Broca? El área de Broca se comportaría como si hubiera una afasia de Wernicke (habla fluida y parafasias), pero la comprensión del lenguaje estaría intacta. Sin embargo, el paciente no podría repetir una frase escuchada. Este cuadro clínico existe (*afasia de conducción*), y se observa después de sufrir lesiones en la parte inferior del lóbulo parietal, que interrumpen las fibras que conectan el área de Wernicke con la de Broca (fascículo arciforme) (fig. 79-1).

Otros cuadros neurológicos infrecuentes se han explicado posteriormente utilizando como marco conceptual este modelo. En general, puede interpretarse que se deben a la desconexión de distintas áreas que participan en el procesamiento del lenguaje, como sucede en la afasia de conducción. En la *alexia sin agrafia* existe un defecto en el campo visual derecho y una incapacidad para comprender el lenguaje escrito. Sin embargo, los pacientes son capaces de copiar las palabras cuyo significado no logran comprender, pueden escribir espontáneamente (aunque después no pueden leer lo que han escrito) y no tienen problemas de comprensión o expresión del lenguaje oral. El análisis anatomopatológico muestra una lesión que abarca la corteza visual izquierda (hecho que explica el déficit del campo visual derecho) y la parte posterior del cuerpo calloso. La interpretación del cuadro es simple: la palabra escrita es percibida por la corteza visual derecha, que está desconectada de las áreas del lenguaje debido a la lesión del cuerpo calloso. En la *sordera pura para las palabras*, los pacientes no muestran defectos auditivos en los test usuales, pero son totalmente incapaces de comprender el lenguaje oral. Sin embargo, se expresan normalmente en forma oral y no muestran problemas para leer o escribir. En estos pacientes existe una lesión en la profundidad del lóbulo temporal, que no afecta el área de Wernicke, pero la desconecta de las fibras auditivas ipsilaterales y contralaterales. En las *afasias transcorticales* las áreas de Broca y de Wernicke están intactas, pero desconectadas de otras regiones importantes para el procesamiento del lenguaje. La variedad *motora* se debe a la desconexión del área de Broca de la corteza prefrontal (habla no fluida, comprensión correcta); la *sensorial*, a la desconexión del área de Wernicke de la corteza del lóbulo parietal (habla fluida, comprensión alterada). La diferencia con las formas clásicas de afasia de Broca y de Wernicke radica en que estos pacientes son perfectamente capaces de repetir una frase escuchada.

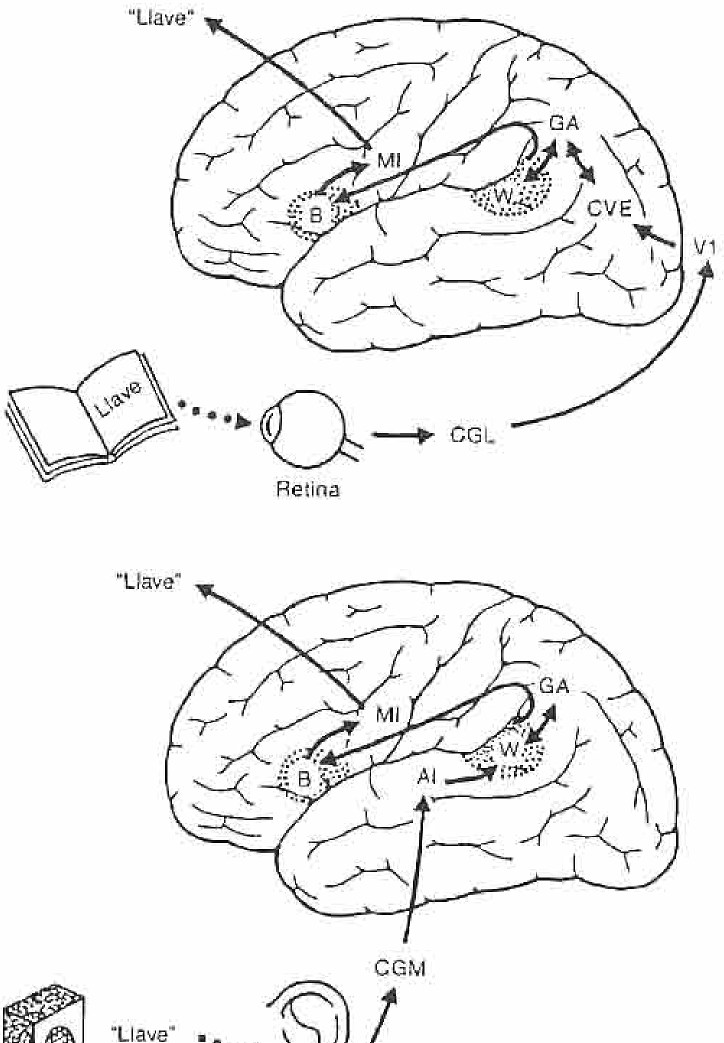


Fig. 79-2. El modelo de Wernicke del sustrato neural del lenguaje fue elaborado posteriormente por Norman Geschwind. En los esquemas se representan los circuitos neurales posiblemente involucrados en las tareas de leer en voz alta (*A*) y repetir una frase (*B*). La función de comprensión del lenguaje no es cumplida exclusivamente por el área de Wernicke, sino por un conjunto de áreas muy interconectadas ubicadas en la unión temporoparietooccipital. *AI*, corteza auditiva primaria; *B*, área de Broca; *CGL*, cuerpo geniculado lateral; *CGM*, cuerpo geniculado medial; *MI*, corteza motora primaria; *VI*, corteza visual primaria; *CVE*, corteza visual extraprimaria; *GA*, circunvolución angular; *W*, área de Wernicke.

Conceptos actuales sobre las bases neurales del lenguaje

El perfeccionamiento de los métodos de análisis de imágenes durante las últimas dos décadas ha permitido estudiar los efectos de lesiones pequeñas del sistema nervioso central y realizar correlatos anatomoclínicos más precisos. Actualmente sabemos que las lesiones restringidas de las áreas de Broca o de Wernicke difícilmente sean capaces de producir un cuadro afásico completo; para que ello ocurra, deben estar involucradas zonas adyacentes como la circunvolución frontal media o la circunvolución angular. Además, se han descrito afasias que se presentan sin trastornos del lenguaje escrito, o alexias y agrafias sin alteraciones del lenguaje oral, fenómenos que sugieren cierto nivel de independencia de los sustratos neurales de ambos códigos (auditivo y visual) del lenguaje.

Algunos enfermos muestran un tipo particular de afasia que se caracteriza por la incapacidad de evocar determinadas palabras, en particular sustantivos (*afasia nominal*). Muchas veces este defecto está restringido a determinada categoría de elementos, tales como seres vivos, animales, vegetales, nombres propios, etc. Recientemente se ha demostrado que estos enfermos suelen mostrar lesiones que se localizan fuera de las clásicas áreas del lenguaje, en las cortezas inferotemporal y en las circunvoluciones temporal media e inferior del hemisferio izquierdo (fig. 79-3).

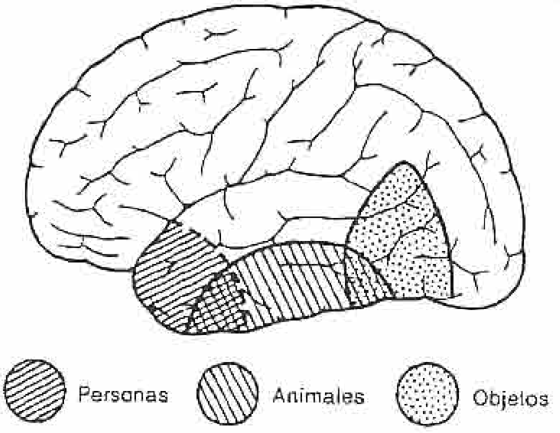


Fig. 79-3. Localización del diccionario cerebral. En la afasia nominal existe incapacidad para evocar las palabras utilizadas para representar conceptos. En ocasiones el déficit es específico para familias de palabras. Damasio y colaboradores (1996) estudiaron la localización de lesiones cerebrales en pacientes con afasia nominal. Los pacientes fueron clasificados en tres grandes grupos: aquellos con déficit selectivos para evocar nombres propios, seres vivos u objetos. Las lesiones en cada grupo de pacientes estaban localizadas en zonas diferentes (parcialmente superpuestas) del lóbulo temporal izquierdo.

Más aún, se ha notado que existe incapacidad para evocar dichas palabras aun cuando el enfermo conozca el concepto al que quiere hacer referencia y sea capaz de utilizar todos los fonemas o grafemas necesarios para hacerlo. Sobre la base de estos y otros resultados, se ha postulado que la representación neural del vocabulario es *independiente* del código (verbal o escrito) utilizado para comunicar los conceptos. Así, evocar una palabra a partir del pensamiento requeriría en primera instancia evocar una representación neural abstracta de un concepto, para posteriormente transformar esa representación en un conjunto de fonemas o grafemas. Finalmente, estudios recientes realizados con resonancia magnética funcional han mostrado que las diferentes categorías abstractas de elementos están representadas en diferentes lugares de la corteza temporal. La representación abstracta de las acciones, en cambio, se encontraría en la corteza prefrontal.

Para terminar, debemos mencionar que existen regiones no corticales, como el núcleo caudado y algunos núcleos talámicos del hemisferio izquierdo, que también se activan durante pruebas de lenguaje en estudios de imágenes funcionales y cuya lesión produce trastornos del lenguaje (*afasias subcorticales*). El hemisferio cerebeloso *derecho* también se activa durante pruebas de lenguaje aun cuando no se requiera ejecución sino sólo su comprensión, hecho que indica un rol del cerebelo no caracterizable como simplemente motor. Sin embargo, las lesiones del cerebelo no producen afasia, aunque sí alteraciones de la expresión verbal por falta de coordinación de la musculatura faringolaringobucal (*palabra escandida*).

El hemisferio "no dominante" y el lenguaje

A lo largo de este capítulo hemos hablado del hemisferio *izquierdo* (más que del hemisferio *dominante*) como el lugar donde ocurren los procesos centrales gramaticales y fonéticos y donde se encuentra nuestro diccionario cerebral. Cabe mencionar que un pequeño porcentaje de la población tiene representadas estas facultades en el hemisferio derecho (véase, más adelante, Lateralización de las funciones cerebrales) (fig. 79-4). En la mayor parte de nosotros, el hemisferio derecho es no dominante; sin embargo, posee algunas habilidades relacionadas con la transmisión y comprensión del contenido afectivo del lenguaje (prosodia). Las lesiones de regiones simétricas a las áreas de Broca y de Wernicke producen, respectivamente, incapacidad para transmitir contenido afectivo modulando el tono de la voz o un déficit para comprender el significado de dichas modulaciones. Estos pacientes son incapaces de realizar una broma o comprenderla, su voz no transmite tristeza o alegría, y no pueden comprender si determinadas inflexiones de la voz reflejan ironía o sarcasmo. Estos déficit se conocen en conjunto como *aprosodia*.

		Habilidad manual	
		Derecha (90%)	Izquierda (10%)
Dominancia cerebral	Izquierda (93%)	88	5
	Derecha (7%)	2	5

Fig. 79-4. Existe una marcada relación entre la habilidad manual y la dominancia hemisférica para el lenguaje, aunque no siempre una persona zurda tendrá hemisferio dominante derecho. La tabla muestra los porcentajes de diestros y zurdos que poseen dominancia hemisférica izquierda y derecha para el lenguaje.

Diagnóstico de dominancia hemisférica

El diagnóstico de la dominancia hemisférica para el lenguaje reviste gran importancia en neurocirugía. Si un paciente va a ser sometido a un procedimiento neuroquirúrgico, las secuelas esperables son radicalmente diferentes según cuál sea el hemisferio que va a ser intervenido. Supongamos que va a practicarse la resección de un tumor localizado cerca de las regiones críticas para el lenguaje. Si la resección va a involucrar al hemisferio dominante, quizá sea conveniente realizar una intervención conservadora para evitar una afasia. El diagnóstico de dominancia hemisférica puede realizarse mediante el *test del Wada*, que consiste en administrar un barbitúrico de acción rápida directamente en una arteria carótida mientras el paciente cuenta en voz alta. El barbitúrico produce una anestesia de corta duración del hemisferio al que accede directamente a través de la carótida. Si es el dominante, el paciente dejará de contar. Si continúa contando, se deberá practicar la anestesia del otro hemisferio una vez que haya pasado el efecto del primer tratamiento. Algunos pocos individuos seguirán contando cuando se practique el segundo tratamiento, es decir, poseen *doble dominancia*.

Existen formas menos cruentas de evaluar la dominancia hemisférica, pero su sensibilidad y especificidad no han sido aún suficientemente corroboradas como para aplicarlas rutinariamente antes de un procedimiento neuroquirúrgico. Entre ellas pueden mencionarse: a) los test conductales que evalúan respuestas ante estímulos sensoriales dirigidos a un hemisferio cerebral, como la taquistoscopia o la estimulación auditiva dicótica; b) la interferencia de la función de las áreas del lenguaje mediante estimulación magnética cerebral; c) los estudios funcionales de imágenes (tomografía de emisión de positrones, resonancia magnética funcional).

En la taquistoscopia se presentan imágenes en zonas laterales del campo visual de modo que la información llegue primero al hemisferio contralateral. Se requiere la identificación del objeto presentado por parte del individuo, ya sea en forma verbal o señalando otro similar. La imagen sólo está disponible durante un tiempo muy breve, menor que el tiempo de latencia de un movimiento sacádico destinado a fovearla. Aunque en un individuo con el cuerpo calloso intacto existe una adecuada transferencia interhemisférica de información, el número de errores cometidos y la latencia de las respuestas es menor cuando se presentan palabras al hemisferio izquierdo que al derecho. En la estimulación auditiva dicótica el principio es básicamente el mismo: se presenta el estímulo que debe ser identificado a un oído y un estímulo que distrae al otro. Cuando el estímulo que se debe identificar es una palabra, el número de errores y la latencia de las respuestas es menor si se presenta al oído derecho. El oído izquierdo suele presentar un mejor desempeño en la discriminación de patrones sonoros no verbales complejos, como la música.

La estimulación magnética cerebral permite alterar la actividad electrofisiológica de grandes grupos de neuronas generando un campo magnético intenso que afecta una región del cerebro. El campo se genera haciendo circular corriente eléctrica a través de una bobina ubicada cerca del cráneo del paciente. De acuerdo con el tamaño de la bobina, su localización respecto al cráneo y la intensidad de corriente eléctrica utilizada, puede realizarse una estimulación más o menos selectiva de una región cerebral. La estimulación magnética es capaz de desordenar momentáneamente la actividad de las neuronas de la región cerebral estimulada y alterar su funcionamiento. Si se estimula el área de Broca mientras el paciente cuenta en voz alta, se observa la imposibilidad de continuar la tarea, lo que permite identificar el hemisferio dominante.

Los estudios funcionales de imágenes permiten medir las alteraciones regionales del flujo sanguíneo cerebral con una elevada precisión anatómica. Los cambios del flujo sanguíneo cerebral regional son considerados indicadores bastante fidedignos del grado de actividad de la región cerebral que se halla en estudio. Las pruebas de expresión y comprensión del lenguaje producen una activación bastante selectiva de las áreas del lenguaje en el hemisferio dominante.

LATERALIZACION DE LAS FUNCIONES CEREBRALES

A fines del siglo XIX, la evidencia más directa con que se contaba acerca de la existencia de una especialización funcional de los hemisferios cerebrales provenía de los estudios clinicopatológicos que establecieron correlaciones claras entre ciertas lesiones cerebrales unilaterales y alteraciones precisas del lenguaje. Broca y Wernicke observaron que lesiones de zonas restringidas del lóbulo frontal o temporal *izquierdos* producían los trastornos del lenguaje que hoy conocemos con el nombre de afasias.

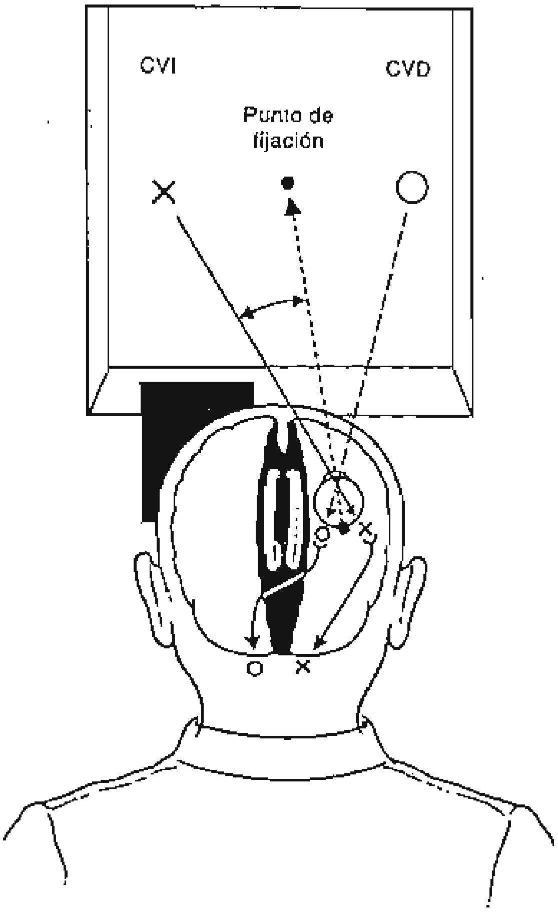


Fig. 79-5. Metodología utilizada para enviar información visual selectivamente a un hemisferio cerebral en un sujeto con el cuerpo calloso seccionado. Nótese que el quiasma está intacto, de modo que cada retina está conectada con ambos hemisferios cerebrales. El ojo izquierdo ha sido ocluido y se solicita al sujeto que fije la mirada en el centro de la pantalla (*punto de fijación*). Luego se presentan dos imágenes diferentes en cada mitad del campo visual durante un tiempo breve. La imagen presentada en el campo visual derecho (*CVD*) se proyecta sobre la retina nasal del ojo derecho y la información llega al hemisferio izquierdo a través del quiasma. La imagen presentada en el campo visual izquierdo (*CVI*) se proyecta sobre la retina temporal del ojo derecho y llega al hemisferio derecho. El sujeto sólo podrá expresar verbalmente que vio un círculo.

Hacia la década de 1960, un equipo de investigadores dirigido por Roger Sperry inauguró la era moderna en el estudio de la lateralización de las funciones cerebrales. Sperry estudió una serie de pacientes con epilepsia intratable que habían sido sometidos a la sección quirúrgica del cuerpo calloso (*cerebro dividido*) con el propósito de limitar la propagación de las crisis epilépticas. Los pacientes no mostraban cambios neurológicos o psicológicos importantes durante los exámenes clínicos habituales, ya que en casi toda situación natural ambos hemisferios cerebrales tenían acceso a la misma información sensorial. Presentando estímulos de breve duración en zonas periféricas del campo visual (fig. 79-5), Sperry logró enviar información sensorial a uno solo de los hemisferios cerebrales, y demostró que en esas condiciones el otro hemisferio *no era consciente* de la información que conocía el primero. Un experimento típico se desarrollaría de la manera siguiente. Un paciente es entrenado para elegir, entre una serie de objetos depositados en una mesa, aquel que ha sido presentado instantes antes en su campo visual. Los estímulos visuales se presentan brevemente en el campo visual izquierdo del paciente, de modo que sólo el hemisferio derecho recibe la información. Es necesario que el estímulo sea presentado brevemente para evitar que el paciente tenga tiempo de dirigir su mirada directamente hacia él (si el paciente logra fovear el estímulo la información estará disponible para ambos hemisferios). Durante el desarrollo de la prueba, el paciente elegirá con la *mano izquierda* el objeto correcto de la mesa. Pero ante la pregunta: "¿qué vio usted?" responderá: "nada", ya que el hemisferio izquierdo, que posee la facultad del lenguaje, nunca tuvo acceso a la información presentada en el campo visual izquierdo. Si se presiona al paciente para que explique su comportamiento, el hemisferio izquierdo inventará una respuesta sobre la base de la información que posee (*fabulación*), ya que ha asistido como si fuera un extraño a la ejecución de la prueba por el otro hemisferio. Los experimentos del equipo de Sperry pusieron de manifiesto que la conciencia de un individuo podía ser dividida, lo que generó conmoción en la comunidad científica. Por sus trabajos, Sperry recibió el Premio Nobel en 1981.

Asimetrías anatómicas entre los hemisferios cerebrales

Los hemisferios cerebrales son groseramente simétricos desde el punto de vista anatómico. Un análisis cuantitativo sutil puede, sin embargo, revelar importantes asimetrías estructurales. La mejor conocida de ellas es la del *plano temporal*, una región del lóbulo temporal ubicada en la pro-

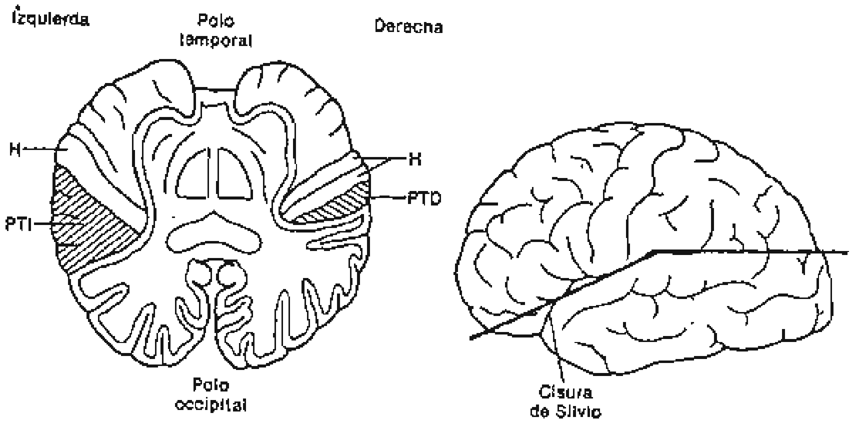


Fig. 79-6. Asimetría en la región del *plano temporal* (*PT*), que es mucho mayor en el hemisferio izquierdo (*PTI*) que en el derecho (*PTD*). *H*, circunvolución transversa de Heschl. La figura de la derecha muestra el plano de corte que permite visualizar el plano temporal.

fundidad de la cisura de Silvio y considerada parte del sustrato neural del lenguaje (fig. 79-6). En la mayor parte de los individuos el plano temporal es mucho más grande en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Esta asimetría está presente en el feto humano, de modo que no puede considerarse consecuencia de la adquisición del lenguaje. Todo lo contrario, la asimetría del plano temporal indicaría que existe una especialización morfológica en el hemisferio izquierdo sobre la cual sería posible desarrollar la capacidad del lenguaje. Es interesante destacar que el plano temporal deja una impronta en la caja craneana, hecho que ha permitido establecer la existencia de la asimetría en fósiles del hombre de Pekín, que datan de unos 400.000 años atrás.

Lateralización de funciones sensoriomotoras

Como hemos visto a lo largo de esta sección, las principales vías descendentes motoras y ascendentes sensoriales poseen un importantísimo contingente de axones cruzados. Debe suponerse entonces que la capacidad de un hemisferio cerebral para controlar la función motora de la mitad ipsilateral del cuerpo, o para acceder a la información sensorial proveniente del campo visual o del hemicuerpo ipsilaterales, depende de conexiones interhemisféricas. El estudio de pacientes con cerebro dividido ha permitido determinar en qué medida estas capacidades dependen de las conexiones corticales interhemisféricas que se establecen a través del cuerpo calloso. Así, se ha determinado que cuando el cuerpo calloso está seccionado, un hemisferio es casi completamente incapaz de controlar la motilidad de la mano ipsilateral. Sin embargo, cualquiera de los dos hemisferios puede controlar la musculatura axial y proximal, así como los movimientos oculares dirigidos hacia cualquier región del espacio. Por otro lado, la información estereognósica proveniente de una mano sólo está disponible para el hemisferio contralateral, aunque ambos hemisferios pueden notar la presencia o ausencia de estimulación táctil en cualquier parte del cuerpo. Algo parecido ocurre con la información visual. Cuando un objeto se presenta lateralizado en el campo visual, sólo el hemisferio contralateral puede reconocerlo. Sin embargo, el hemisferio ipsilateral es consciente de la presencia y localización grosera del objeto, aunque no pueda reconocerlo.

En conjunto, estos resultados sugieren que el control fino de la función motora distal y la exquisita capacidad de análisis espacial de los sistemas sensoriales que nos permite reconocer objetos presentan una clara lateralización. La integración interhemisférica de esta información depende fundamentalmente de las conexiones intercorticales a través del cuerpo calloso. Por otro lado, el control motor axial y ocular y la capacidad grosera de localizar estímulos en la superficie corporal o en el ambiente dependerían de los componentes bilaterales existentes en distintas vías ascendentes y descendentes y/o de conexiones interhemisféricas entre estructuras subcorticales.

El hemisferio izquierdo no siempre es el mejor capacitado para resolver una tarea. Estudios realizados en pacientes callosotomizados han revelado que determinadas tareas que requieren una elevada capacidad de análisis espacial son resueltas mejor por el hemisferio derecho y, como cabe suponer, ejecutadas por la mano izquierda. Por ejemplo, si se entrena a estos pacientes para copiar formas tridimensionales o para resolver problemas visuoespaciales, como acomodar elementos geométricos tridimensionales sobre un tablero, la prueba es ejecutada más eficientemente cuando la información sensorial necesaria se entrega al hemisferio derecho. Sin embargo, un individuo con el cuerpo calloso intacto que escribe con la mano derecha y tiene su capacidad lingüística radicada en el hemisferio izquierdo resuelve las pruebas visuoespaciales utilizando preferencialmente la mano derecha. Esto no quiere decir que cuando el cuerpo calloso está intacto sea el hemisferio izquierdo el que posee mayor capacidad para resolver las pruebas visuoespaciales, sino que la transferencia interhemisférica de información posibilita la utilización de la mano más hábil para la ejecución de la prueba.

Habilidad manual y lenguaje

En la mayoría de los individuos, una de las manos (la derecha) es más hábil que la otra y preferida para explorar objetos por medio del tacto. Este hecho sugiere una primacía de la corteza sensoriomotora izquierda en el control motor distal y en la estereognosia. Intuitivamente, el hecho de que el hemisferio izquierdo sea más hábil para controlar la actividad sensoriomotora distal y el lenguaje sugiere una relación estrecha entre ambas funciones. Sin embargo, un estudio detallado de la relación entre la habilidad manual y la lateralización cerebral del lenguaje revela que el hemisferio que posee la capacidad del lenguaje no siempre es el más hábil desde el punto de vista sensoriomotor (fig. 79-4). De hecho, la mitad de los zurdos deben su capacidad lingüística al hemisferio izquierdo. Nótese que para decidir cuál es la mano hábil de un individuo nos basamos principalmente en la escritura. Es por lo tanto lógico que exista cierta correlación entre la localización cerebral del lenguaje y la lateralización de la habilidad manual. La adquisición de la capacidad de escribir puede influir en el desarrollo de una mejor destreza motora general de la mano derecha. Sin embargo, algunos monos manifiestan cierta lateralización de la habilidad manual, hecho que sugiere algún grado de independencia entre los mecanismos que determinan la lateralización de la habilidad manual y del lenguaje. Además, la existencia de una mano más hábil es parte de un fenómeno más general, que se evidencia en un miembro inferior más hábil y en un ojo preferido (el que elegimos para mirar por el orificio de una cerradura).

En síntesis, la lateralización de la habilidad sensoriomotora no puede ser considerada exclusivamente consecuencia del desarrollo del lenguaje.

Lateralización de funciones cognitivas

Como mencionamos al principio de este parágrafo, los pacientes con el cuerpo calloso seccionado no presentan diferencias importantes si se los compara con personas normales en los exámenes clínicos y psicológicos estándar. La capacidad general para resolver problemas parece inalterada; el coeficiente intelectual no registra cambios después de la cirugía, y la calidad de la relación con el medio no se deteriora. Sin embargo, un análisis detallado de estos pacientes en un medio experimental puede poner de manifiesto propiedades interesantes de distintas funciones cognitivas.

Atención. Las personas normales no pueden dividir la atención dirigiéndola simultáneamente a diferentes puntos del espacio. ¿Qué ocurre en un paciente callosotomizado? ¿Puede el hemisferio derecho dirigir la atención a un punto en el campo visual izquierdo mientras el hemisferio izquierdo la dirige simultáneamente a un sector de su propio campo visual? Los pacientes con cerebro dividido no pueden dividir la atención de esta manera. Parece que existe un único sistema atencional integrado, que es compartido por los dos hemisferios y que probablemente posea componentes subcorticales interconectados a través de comisuras diferentes del cuerpo calloso.

Es interesante describir aquí un cuadro neurológico conocido como negación hemiespacial o hemiinatención espacial (*neglect*). Este déficit se observa más comúnmente después de lesiones que afectan la corteza parietal posterior derecha, y se caracteriza por incapacidad para prestar atención a los objetos ubicados en la mitad izquierda del espacio así como a la mitad izquierda del cuerpo. Estos enfermos dibujan sólo la mitad derecha de una flor que están copiando, comen sólo de la mitad derecha del plato y se pintan la mitad derecha de los labios. Los pacientes pueden ver o sentir los objetos presentes en la mitad izquierda del espacio cuando son particularmente llamativos, pero la mayor parte del tiempo no son conscientes de los eventos que allí ocurren. La interpretación actualmente más aceptada de este cuadro supone que la atención de los enfermos es atrapada muy fácilmente por eventos que ocurren en la mitad derecha del espacio y que existe una seria dificultad para desconectarse de un foco de atención para pasar a otro. La lesión de la región cortical correspondiente del hemisferio izquierdo no suele acompañarse de trastornos similares. Para explicar esta asimetría se ha sugerido que la mitad izquierda del espacio y del cuerpo sólo estaría representada en el hemisferio derecho, mientras que la mitad derecha tendría una representación cerebral bilateral.

Memoria. Los pacientes con cerebro dividido pueden presentar ciertas alteraciones específicas de la memoria de corto plazo que se manifiestan en las pruebas de evocación libre, pero no en las pruebas de reconocimiento. En una prueba de evocación libre, el individuo debe recordar sin ayuda información adquirida recientemente, como por ejemplo una lista de palabras. En las pruebas de reconocimiento, el individuo debe juzgar si una palabra estaba presente o no en una lista presentada previamente. La desconexión de los hemisferios cerebrales afecta fuertemente la capacidad de evocación libre sin alterar la capacidad de reconocimiento. Aparentemente, la evocación libre requiere la participación coordinada de ambos hipocampos, que están interconectados a través de la porción posterior del cuerpo calloso.

Paradójicamente, los pacientes con cerebro dividido muestran en algunas pruebas mejor desempeño que los individuos normales. Se supone que esto se debe a un aumento de ciertas capacidades sensoriales que podrían ser desempeñadas de forma independiente por cada hemisferio cerebral. Por ejemplo, si se presenta delante de los ojos un patrón complejo de elementos muy parecidos (muchos triángulos) entre los cuales deben localizarse algunos elementos diferentes (rombos), los pacientes con cerebro dividido resuelven la prueba más rápidamente que los individuos normales. Durante la ejecución de este tipo de prueba, el cerebro de un individuo normal trabaja como un todo, mientras que los hemisferios desconectados de los pacientes parecen funcionar en paralelo, hecho que les permite reducir casi a la mitad el tiempo de ejecución de la prueba. No está claro aún si el aumento de la capacidad para resolver pruebas de búsqueda visual se debe a la subdivisión de la memoria de trabajo en dos subsistemas independientes o a la independencia de los mecanismos sensoriales visuales obtenida por la sección del cuerpo calloso.

Lenguaje. Ya hemos desarrollado ampliamente a lo largo de este capítulo la especialización funcional de cada hemisferio cerebral en relación con el lenguaje.

Interpretación del comportamiento. El hemisferio izquierdo posee la capacidad de interpretar el comportamiento del individuo aun cuando no haya participado directamente en su producción. El siguiente experimento, relatado por otro experto en cerebros divididos, Michael Gazzaniga, servirá de ejemplo. Al hemisferio izquierdo de un paciente con cerebro dividido se le presenta la imagen de una pata de pollo y al derecho la de un paisaje nevado. El paciente debe elegir luego, entre una serie de dibujos, aquellos que muestren una correspondencia obvia con las imágenes. El paciente señala con la mano derecha un pollo y con la izquierda escoge una pala. Cuando se le pregunta por qué eligió esos dibujos, el hemisferio izquierdo del paciente responde: "es simple, la pata de pollo va con el pollo y la pala sirve para limpiar el gallinero". El hemisferio izquierdo, que no sabe por qué el derecho escogió la pala, interpreta la elección en el contexto de los hechos que constituyen su esfera de conocimientos.

Otro experimento demuestra la capacidad del hemisferio izquierdo para generar teorías explicativas que relacionen los eventos percibidos. Se presenta por separado a cada hemisferio una serie idéntica de figuras que forman parte de una historia. Dos horas después, estas figuras se presentan mezcladas con otras, y cada hemisferio debe reconocer cuáles eran las originales. Si las figuras que actúan como elementos de distracción son incoherentes con la historia, los dos hemisferios resuelven la prueba con una eficacia elevada y similar. En cambio, si las figuras de distracción son compatibles con el contenido de la historia, el hemisferio izquierdo comete muchos más errores, mientras que el derecho muestra el mismo desempeño que tenía con los elementos de distracción incoherentes. Esta experiencia sugiere que el hemisferio derecho fue incapaz de interpretar el contenido de las figuras en el contexto de la historia y resolvió la prueba a partir de la discriminación de patrones visuales diferentes. El hemisferio izquierdo interpretó las imágenes como parte de una historia, y entonces cometió más errores cuando los elementos de distracción podían integrarse en ella que cuando no guardaban ninguna relación.

Conclusiones

En el comienzo del estudio de la lateralización de las funciones cerebrales se plasmó el concepto de dominancia hemisférica, que implica la existencia de un hemisferio más apto y otro inferior, subordinado al primero. El conocimiento actual sugiere la existencia de especializaciones funcionales de cada hemisferio: cada uno podría ser superior al otro en determinadas tareas. En condiciones normales, ambos hemisferios participarían en forma coordinada en cada actividad, aun cuando uno posea el papel director. El concepto de dominancia no parece ser actualmente del todo apropiado. Sin embargo, debido a la importancia del lenguaje como base del razonamiento y herramienta para la interacción social, sigue utilizándose ampliamente el término "hemisferio dominante" para referirse al que posee la capacidad del lenguaje.

Cada hemisferio posee su conjunto de capacidades particulares. El hemisferio izquierdo está especializado para comprender y expresarse a través del lenguaje, y posee las capacidades cruciales para resolver problemas que constituyen la base del comportamiento inteligente. También tiene la capacidad de interpretar el comportamiento y construir teorías que relacionen eventos percibidos. El hemisferio derecho es más apto para resolver tareas que poseen componentes visuoespaciales complejos, tiene ciertas capacidades atencionales particulares y parece estar involucrado más profundamente en algunos procesos emocionales. Sin embargo, cabe destacar que la desconexión de los dos hemisferios cerebrales nos deja en presencia de un hemisferio (izquierdo) que no presenta mayores diferencias en su rendimiento cognitivo en comparación con un cerebro intacto, y otro hemisferio (derecho) que, si bien presenta alguna superioridad en tareas particulares, está severamente limitado en diversas capacidades cognitivas superiores, quizá como consecuencia de la carencia de la habilidad lingüística.

BIBLIOGRAFIA

Binder, J. R.; Frost, J. A.; Hammeke, T. A.; Cox, R. W.; Rao, S. M. and Prieto, T.: Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. J. Neurosci. 17:353-362, 1997.

Camarazza, A.: The brain dictionary. Nature 380:485-486, 1996.

Damasio, A. R.: Aphasia. N. Engl. J. Med. 326:531-539, 1992.

Damasio, H.; Grabowski, T. J.; Tranel, D.; Hichwa, R. D. and Damasio, A. R.: A neural basis for lexical retrieval. Nature 380:499-505, 1996.

Gazzaniga, M. S.: Principles of human brain organization derived from split-brain studies. Neuron 14:217-228, 1995.

Geschwind, N.: The organization of language in the brain. Science 170:940-945, 1970.

Sperry, R.: Some effects of disconnecting the cerebral hemispheres. Science 217:1223-1226, 1982.

Sperry, R.: Consciousness, personal identity and the divided brain. Neuropsychology 22:661-673, 1984.

Turnbull, O. H.: Neglect: mirror, mirror, on the wall — is the left side there at all? Curr. Biol. 7:R709-R711, 1997.

80

Fisiología del sistema límbico

M. Gustavo Murer y Jorge H. Pazo

www.el12cirujano.blogspot.com

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA HOMEOSTASIS: BASES NEURALES DE LA MOTIVACION Y LA EMOCION

Como hemos visto en el capítulo 75, el hipotálamo y algunas estructuras del tronco encefálico están involucrados en complejos mecanismos homeostáticos fisiológicos y conductales, indispensables para la continuidad de la vida del individuo y de la especie. Estos procesos homeostáticos comprenden varios aspectos diferentes: el más elemental es su *consumación* (ejecución) propiamente dicha. Existe un segundo aspecto, el *motivacional* (del latín *motivus*, que mueve), que definiremos como el proceso neural que impulsa al individuo a realizar determinadas acciones con el propósito de satisfacer una necesidad. El hambre, por ejemplo, constituye un estado de necesidad que nos impulsa a consumar el comportamiento alimentario. La alimentación reduce el efecto motivacional del hambre. Los factores que impulsan la puesta en marcha de los mecanismos fisiológicos y conductales homeostáticos descritos en el capítulo 75 son fáciles de definir, pero el comportamiento humano tiene muchas veces motivaciones complejas, difícilmente catalogables como necesidades homeostáticas si nos restringimos al terreno de la fisiología clásica. Somos capaces de comer cosas "ricas" en ausencia de hambre, o de dejar de alimentarnos para bajar de peso a pesar del hambre. Que se ejecute o no la conducta alimentaria en estos casos indica que existen factores hedonísticos importantes que motivan nuestro comportamiento: el placer de saborear algo apetitoso o la necesidad de ser mejor aceptados por la sociedad. En muchas otras ocasiones, la actividad conductal tiene por objeto evitar un daño o perjuicio (por ejemplo, el dolor o la marginación). Así, entre los factores motivacionales podemos identificar los *apetitivos* y los *aversivos* (que nos impulsan a acercarnos o alejarnos, respectivamente). La satisfacción de un impulso apetitivo se acompaña de alegría; la presencia de un factor aversivo produce miedo; la *emoción* constituye otro aspecto asociado íntimamente a nuestra actividad conductal. Si bien todos conocemos la emoción, que es por muchos considerada un elemento definitorio de la esencia humana, no existe consenso en la comunidad científica acerca de cómo definirla ni de cuáles son las emociones básicas. Una lista tentativa incluiría la alegría, la sorpresa, la tristeza, el miedo, la repugnancia y la ira. Podemos reconocer en toda emoción distintos componentes: una experiencia interior de tipo afectivo, un contexto cognitivo, un nivel atencional determinado y un correlato somático y visceral. Tomemos el miedo como ejemplo. Surgirá en un contexto sensorial que por sus características semeja alguna experiencia aversiva vivida previamente, o simplemente por su evocación, y se acompañará de un elevado nivel de alerta y de manifestaciones somáticas (expresión facial, tensión muscular) y autonómicas (midriasis, piloerección, palidez) típicas.

Si bien es *a priori* un error considerar que los aspectos consumatorios, motivacionales y afectivos del comportamiento poseen sustratos neurales claramente diferenciables, con propósito didáctico hemos dividido su estudio en dos partes: los mecanismos homeostáticos elementales fisiológicos y conductales junto al hipotálamo y las estructuras del tronco encefálico, por un lado (cap. 75), y las bases neurales de la motivación y la emoción, por otro. Las bases neurales de los fenómenos cognitivos y del aprendizaje y de la memoria son tratadas en capítulos diferentes.

SISTEMA LIMBICO

(3)

El término "límbico", que significa borde, fue utilizado por primera vez por Broca para describir una serie de estructuras ubicadas en el límite entre el diencéfalo y los hemisferios cerebrales. (En resumen, podemos decir que el lóbulo límbico está formado por dos anillos de estructuras corticales y subcorticales interconectadas entre sí y que guardan además estrecha relación con el hipotálamo y otras estructuras diencefálicas (fig. 80-1). El anillo interior está constituido por una corteza filogenéticamente antigua de tres capas (alocorteza) que incluye el hipocampo, la región amigdalina corticomedial y las estructuras olfatorias asociadas. El anillo exterior incluye una corteza transicional de seis capas, que abarca la corteza del cíngulo, la corteza orbitoinsulotemporal y las cortezas parahipocámpicas, así como las regiones subcorticales del septum y la amígdala basolateral.) Más allá del surco cingular comienza la neocorteza.

La estimulación eléctrica o la destrucción de diversas estructuras límbicas produce manifestaciones autonómicas y cambios comportamentales que semejan la expresión somática y visceral de las emociones (por ejemplo, furia fingida). Revisando los hallazgos experimentales de principios del siglo xx, primero Papez (1937) y luego MacLean (1949-1952) postularon que (las estructuras límbicas constituyen el sustrato neural de la actividad emocional.) En la actualidad, sin embargo, tanto la existencia del sistema límbico como entidad desde el punto de vista funcional así como la teoría límbica de la emoción están en plena revisión. En principio, no existe ningún motivo para pensar que las distintas emociones comparten el mismo sustrato

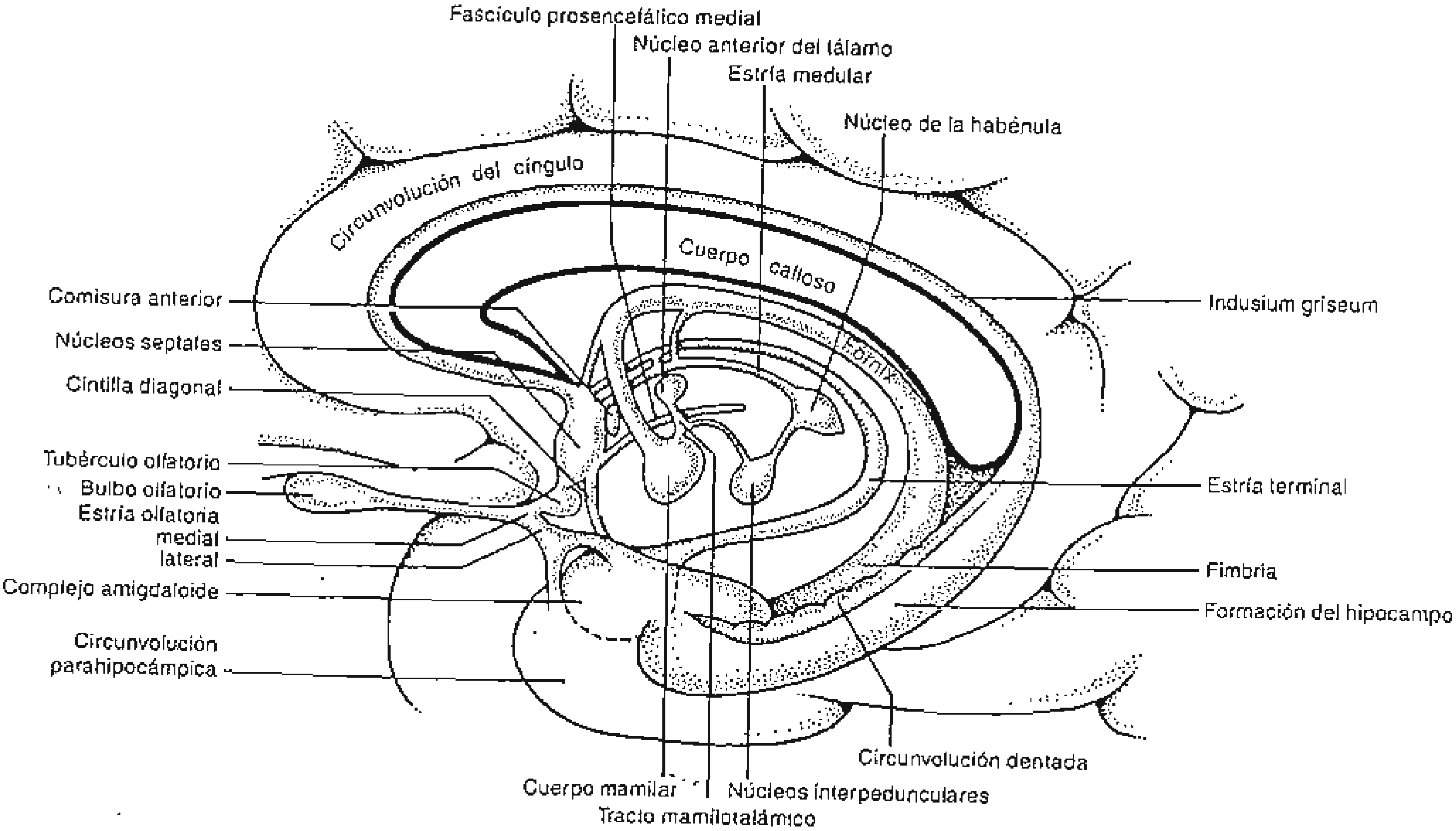

Fascículo prosencefálico medial
Núcleo anterior del tálamo
Estría medular
Núcleo de la habénula
Circunvolución del cíngulo
Cuerpo calloso
Fórnix
Comisura anterior
Núcleos septales
Cintilla diagonal
Tubérculo olfatorio
Bulbo olfatorio
Estría olfatoria
medial
lateral
Complejo amigdaloide
Circunvolución parahipocámpica
Indusium griseum
Estría terminal
Fimbria
Formación del hipocampo
Circunvolución dentada
Cuerpo mamilar
Núcleos interpedunculares
Tracto mamilotalámico

Fig. 80-1. Relaciones anatómicas de las principales estructuras consideradas clásicamente como componentes del "sistema límbico". (Modificada de Carpenter, M. B.: Neuroanatomía Humana, El Ateneo.)

neural, ni para suponer que el sustrato neural que media la expresión somática y visceral de las emociones es el mismo que media sus otros aspectos (la vivencia afectiva interior, los componentes cognitivos y los cambios del nivel de atención). Finalmente, tampoco existe acuerdo general acerca de cuáles son los componentes anatómicos del sistema límbico; como ejemplo, mencionemos que en años recientes algunas estructuras que integran los ganglios basales también han pasado a poseer la etiqueta "límbica".

Por estos motivos, trataremos de evitar de aquí en más el término sistema límbico. El estudio de las bases neurales de la motivación y la emoción quedará dividido en tres secciones: la primera referida al *estriado ventral* y otras estructuras asociadas (*grupo A10 de neuronas dopaminérgicas, corteza prefrontal*), consideradas el sustrato neural de los fenómenos motivacionales, en especial de tipo apetitivo; la segunda toma como centro la *región amigdalina*, relacionada con la emoción de miedo y la ansiedad y las respuestas conductales asociadas a estímulos aversivos; finalmente, el *septum* y el *hipocampo* se tratarán en otro capítulo, como parte del sustrato neural del aprendizaje y la memoria. Vale la pena subrayar que esta división obedece más a un propósito didáctico que a una estricta segregación anatómica de los mecanismos motivacionales, emocionales y mnésicos.

ESTRIADO VENTRAL

Por sus similitudes anatómicas e histoquímicas con los núcleos caudado, putamen, la sustancia negra y el globo pálido, algunas estructuras localizadas en las regiones ventrales del telencéfalo y del mesencéfalo son asimiladas actualmente a los ganglios de la base. El núcleo accumbens es el principal componente del *estriado ventral*; sus aferencias más importantes provienen del complejo amigdalino, el hipocampo y las cortezas "prelímbicas" del lóbulo frontal (cortezas del cíngulo, orbitofrontal y prefrontal). Recibe además una aferencia dopaminérgica proveniente del grupo neuronal A10, localizado en el área tegmental ventral. La principal conexión eferente del núcleo accumbens se dirige hacia el *pálido ventral*, que a su vez se conecta con el núcleo dorsomedial del tálamo, el hipotálamo y distintas regiones del tronco encefálico. Como a su vez el núcleo mediodorsal del tálamo posee importantes proyecciones dirigidas a la corteza frontal, parece establecerse entre dichas áreas corticales, el núcleo accumbens y el pálido ventral un circuito muy semejante al clásico circuito de los ganglios de la base (fig. 80-2). Mientras que las regiones dorsales de los ganglios de la base parecen estar involucradas en funciones sensoriomotoras y cognitivas, las estructuras ventrales se relacionarían con los procesos neurales asociados con la motivación.

La conducta de autoestimulación cerebral se obtiene produciendo la activación de las estructuras ventrales de los ganglios de la base y la corteza prefrontal. Como hemos visto, existe una serie de factores ambientales y endógenos que motivan claramente algunas de nuestras actividades conductales. Estos factores pueden manipularse en el laboratorio para modificar el comportamiento de un animal: una rata privada de alimento puede adquirir la habilidad de presionar una palanca para obtener un trozo de comida. La comida actúa como *recompensa* o factor *reforzador positivo*.

Existen pruebas experimentales de la existencia de un sustrato neural cuya activación produce un efecto reforzador capaz de modificar el comportamiento. Analicemos el siguiente experimento. En una rata se ubica un electrodo en el grupo A10 de neuronas dopaminérgicas (o en cualquier punto del recorrido de sus axones por el fascículo prosencefálico medial hasta el núcleo accumbens y la corteza prefrontal), conectado a un interruptor que se deja dentro de la jaula al alcance del animal. Cada vez que la rata toque el interruptor se autoestimulará eléctricamente la región del sistema nervioso central en que está localizado el extremo del electrodo. Al principio esto sólo sucederá casualmente, a consecuencia de la actividad exploratoria de la rata; sin embargo, el animal modificará su comportamiento y tocará el interruptor con frecuencia con el propósito de obtener una recompensa, que no es más que la estimulación eléctrica de algunas neuronas. Si el electrodo se localiza en otras regiones del sistema nervioso, o la activación del interruptor no se asocia a estímulo eléctrico alguno, la rata dejará de prestar atención al interruptor. Experimentos realizados posteriormente han demostrado que la estimulación eléctrica de las neuronas del grupo A10 induce la liberación de dopamina y la activación de receptores dopaminérgicos en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, y que es necesario que esto ocurra para que se produzca el efecto reforzador del estímulo eléctrico.

Diversos factores ambientales que actúan como reforzadores positivos naturales activan las neuronas dopaminérgicas del grupo A10. Si el sustrato neural del fenómeno de autoestimulación cerebral constituye un sistema endógeno que señala la existencia de una recompensa, cabría esperar que los factores ambientales que sirven como reforzadores positivos naturales produzcan un efecto similar a la estimulación eléctrica directa. Esto se demostró exponiendo ratas conscientes a diversos estímulos reforzadores positivos mientras se medía la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y/o la corteza prefrontal. La exposición a diversos factores reforzadores positivos naturales, como son el alimento o el agua para ratas privadas, la presencia de una hembra fértil para un macho o la de sus crías para una hembra, produce liberación de dopamina en las regiones donde terminan los axones de las neuronas del grupo A10.

Las drogas que producen adicción actúan sobre las neuronas de las regiones ventrales de los ganglios de la base y generan cambios similares a los que inducen los reforzadores positivos naturales. La exposición crónica a drogas como la cocaína, la anfetamina, los cannabinoides (presentes en la marihuana), la heroína, la nicotina y el alcohol provoca adicción tanto en el hombre como en los animales. La característica clínica saliente de la adicción es la modificación comportamental que se produce con el objeto de obtener la droga en forma repetida. La droga actúa como reforzador positivo y/o evitando las consecuencias aversivas que resultan de su carencia. Siguiendo el ejemplo de los experimentos de autoestimulación cerebral, se ha observado que las ratas adquieren la conducta de presionar un interruptor con el propósito de autoadministrarse dichos fármacos por vía endovenosa o intracerebral. La autoadministración de drogas en el sistema nervioso central produce adicción cuando la sustancia se aplica en el núcleo accumbens o en el grupo A10. Estos resultados indicarían que los fármacos adictivos actúan activando el mismo sustrato neural que los reforzadores positivos naturales.

La administración aguda de diversos fármacos adictivos produce un incremento de la liberación de dopamina a nivel del núcleo accumbens y la corteza prefrontal. El mecanismo a través del cual cada fármaco adictivo genera dicho efecto es diferente. La cocaína y la anfetamina aumentan la cantidad de dopamina disponible en el espacio sináptico en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (la cocaína bloquea la recaptación de dopamina; la anfetamina aumenta su liberación). La nicotina ejercería su efecto adictivo actuando sobre receptores nicotínicos que excitan a las neuronas dopaminérgicas del grupo A10. Finalmente, los opiáceos producen también la activación de las neuronas del grupo A10, pero a través de un mecanismo indirecto, liberándolas del efecto inhibitorio de un grupo de interneuronas gabaérgicas. Varios subtipos diferentes de receptores dopaminérgicos (D_1, D_2, D_3, D_4) podrían estar involucrados en los mecanismos reforzadores positivos inducidos por fármacos o estímulos naturales.

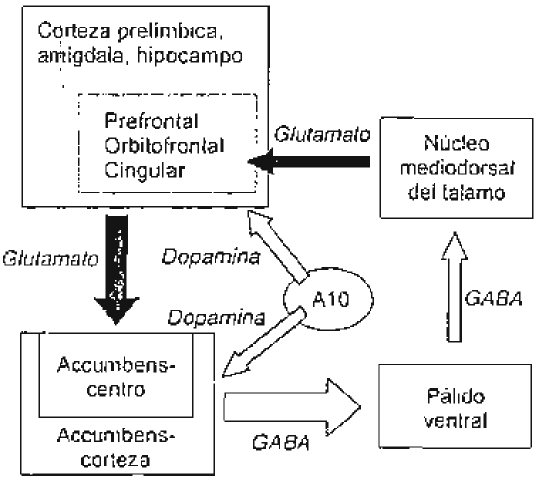


Fig. 80-2. "Circuito límbico" de los ganglios de la base. El núcleo accumbens constituye el distrito "límbico" del estriado, y está formado por dos porciones, una central (*core*) y una cortical (*shell*). El núcleo accumbens recibe aferencias glutamatérgicas de cortezas prelímbicas (prefrontal, cingular, orbitofrontal, parahipocámpica), del complejo amigdalino y del hipocampo, y dopaminérgicas del área tegmental ventral (grupo A10 de neuronas dopaminérgicas). La principal conexión eferente del núcleo accumbens (gabaérgica) se dirige hacia el pálido ventral (también formado mayormente por neuronas gabaérgicas), que a su vez se proyecta sobre el núcleo mediodorsal del tálamo. Este último completa el circuito con proyecciones que terminan en la corteza prefrontal y cingular.

Mecanismos moleculares de la adicción. La exposición crónica a fármacos adictivos induce modificaciones moleculares de largo plazo en grupos específicos de neuronas que serían responsables de los fenómenos de dependencia (uso compulsivo de la droga), tolerancia (necesidad de dosis cada vez más altas para obtener un efecto similar) y el síndrome de abstinencia (alteraciones psicofisiológicas relacionadas con la carencia prolongada de la droga).

Entre los cambios moleculares de largo plazo mejor conocidos se encuentra la supersensibilidad de la vía de transducción del AMP cíclico (cAMP) ante la exposición crónica a opiáceos. La administración aguda de opiáceos inhibe la formación de cAMP en distintos tipos de neuronas, y esto lleva a una disminución de la excitabilidad debido a la reducción de una corriente de sodio regulada por la proteína-cinasa A (PKA) (fig. 80-3). Ante la exposición crónica a opiáceos, las neuronas del núcleo accumbens y del locus coeruleus expresan cantidades anormalmente elevadas de adenilato-ciclasa y de PKA como mecanismo compensador, hecho que determina un aumento de su excitabilidad en ausencia de opiáceos (lo que genera los signos

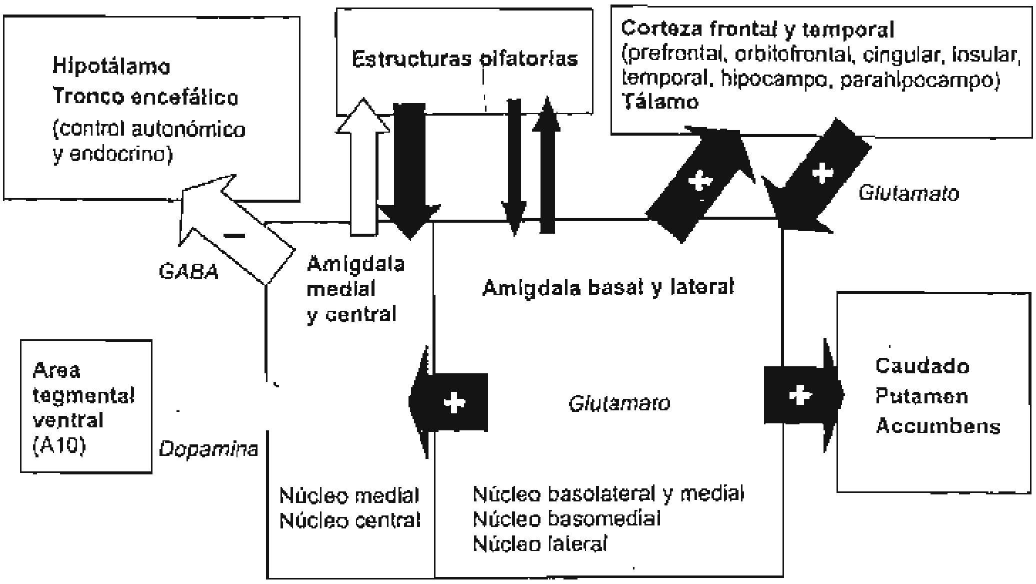

Hipotálamo
Tronco encefálico
(control autonómico y endocrino)
Estructuras olfatorias
Corteza frontal y temporal
(prefrontal, orbitofrontal, cingular, insular, temporal, hipocampo, parahipocampo)
Tálamo
+
+
Glutamato
−
GABA
Amígdala medial y central
Amígdala basal y lateral
Area tegmental ventral (A10)
Dopamina
+
Glutamato
+
Caudado
Putamen
Accumbens
Núcleo medial
Núcleo central
Núcleo basolateral y medial
Núcleo basomedial
Núcleo lateral

Fig. 80-4. El complejo amigdalino parece estar conformado por dos grandes divisiones anatomofuncionales: la *amígdala medial y central* y la *amígdala basal y lateral*. La primera está relacionada principalmente con estructuras olfatorias, hipotalámicas y del tronco encefálico; la segunda, con regiones corticales (véanse los detalles en el texto).

de evitación ante alimentos peligrosos. Los animales normales aprenden a evitar la ingestión de sustancias que han provocado una intoxicación, aun después de una única exposición.

El aprendizaje de asociaciones entre experiencias positivas y estímulos ambientales también se altera a consecuencia de lesiones amigdalinas. Como ejemplo consideremos las *respuestas condicionadas de preferencia de lugares*. Si se ubica a una rata en una jaula dividida en dos compartimientos comunicados y durante varias sesiones experimentales se pone comida siempre en el mismo compartimiento, se observará que el animal prefiere pasar más tiempo en el compartimiento que aprendió a asociar con la presencia de alimento.

El complejo basolateral parece ser necesario para que ocurran estas asociaciones. Recibe aferencias de diversas regiones corticales sensoriales extraprimarias, de áreas asociativas y de núcleos sensoriales talámicos (que podrían comunicar las características de los estímulos ambientales neutros) y también de la región parabraquial del tronco encefálico, de la corteza insular y de los núcleos intralaminares y de la línea media del tálamo (que proporcionarían a la amígdala información sobre las características aversivas asociadas, ya que reciben aferencias nociceptivas y viscerales). Por otro lado, se ha observado que algunas sinapsis del núcleo basolateral pueden sufrir los procesos plásticos de potenciación y depresión de largo plazo.

El núcleo amigdalino central parece estar involucrado preferentemente en mecanismos atencionales. Las lesiones del núcleo central afectan las respuestas de orientación que sobrevienen cuando se viola una secuencia de eventos ambientales previsibles, e impiden la adquisición de respuestas condicionadas de orientación ante estímulos aversivos.

La estimulación del complejo amigdalino produce cambios conductales, autonómicos y endocrinos que recuerdan un estado de miedo y ansiedad. Una de las características salientes de los animales con lesiones amigdalinas es su docilidad y pérdida del miedo ante estímulos potencialmente nocivos. La amígdala parece cumplir un importante rol en la generación de las respuestas endocrinas, autonómicas y conductales que se ponen en marcha ante situaciones estresantes.

Existen diversos test para evaluar el grado de ansiedad en animales. Se pueden utilizar laberintos con áreas protegidas y desprotegidas para evaluar situaciones de tensión; las ratas pasarán más tiempo en las zonas protegidas cuanto más tensionante sea el contexto ambiental. Otra forma de evaluar la ansiedad es midiendo la amplitud del "sobresalto" (*startle*) producido por un estímulo inesperado o que se ha asociado previamente a un factor aversivo. Finalmente, algunos parámetros de funcionamiento autonómico, tales como las úlceras gástricas producidas por diversos estímulos tensionantes (por ejemplo, inmersión en agua helada) o la cantidad de bolos fecales evacuados durante la exploración de un ambiente nuevo, sirven para evaluar el grado de ansiedad del animal. La manipulación de distintos neurotransmisores o receptores en la región amigdalina puede aumentar o reducir la ansiedad, de acuerdo con las mediciones realizadas en estos test. Por ejemplo, la aplicación de benzodiazepinas en la región amigdalina reduce la ansiedad, es decir, aumenta el tiempo que utilizan las ratas para explorar las zonas desprotegidas del laberinto, reduce el sobresalto, atenúa la acción ulcerígena de la inmersión en agua helada y disminuye la emisión de bolos fecales en un ambiente nuevo. Las benzodiazepinas son fármacos que reducen la ansiedad en los seres humanos potenciando la acción inhibitoria del GABA en el sistema nervioso central. Más importante aún, en estos fenómenos parecen estar involucrados una serie de neurotransmisores amigdalinos. Entre ellos, vale la pena destacar la acción de algunos péptidos. El factor liberador de corticotrofina (CRF) produce claros efectos ansiogénicos cuando es aplicado directamente en la amígdala, y se ha demostrado que los estímulos ambientales ansiogénicos incrementan la liberación de CRF endógeno en la amígdala. El CRF posee otros efectos en distintas regiones del sistema nervioso central que indican que este péptido participa en una serie de respuestas adaptativas apropiadas ante situaciones tensionantes (tabla 80-1). Por otro lado, el neuropéptido Y, los péptidos opioides endógenos y la neurotensina parecen tener una acción ansiolítica en la región amigdalina. Recientemente se ha postulado que el CRF y el neuropéptido Y actuarían como señales opuestas a nivel del núcleo central de la amígdala en la regulación de la respuesta emocional ante el estrés (fig. 80-5). En la fase aguda de la respuesta al estrés aumentaría la secreción amigdalina de CRF y esto llevaría a la aparición de los signos típicos de ansiedad. Con cierto retraso comenzarían a elevarse los niveles de

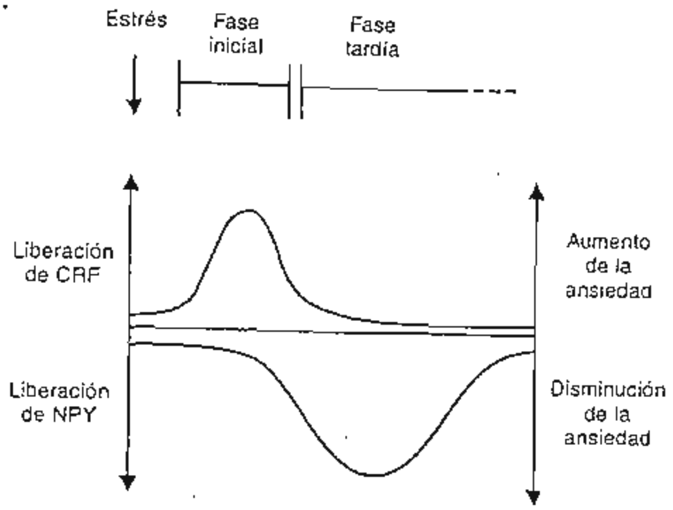


Fig. 80-5. Se ha postulado que la respuesta de ansiedad y miedo ante circunstancias tensionantes depende de un balance entre la liberación de sustancias ansiogénicas y ansiolíticas endógenas a nivel del núcleo amigdalino central. En la fase inicial de respuesta al estímulo tensionante, aumenta la liberación de factor liberador de corticotrofina (*CRF*), una de las principales moléculas ansiogénicas. Con cierto retraso aparecen las moléculas ansiolíticas, entre ellas el neuropéptido Y (*NPY*), que contrarrestan el efecto ansiogénico del CRF. (Modificada de Heilig y col., 1994.)

Tabla 80-1. Acciones biológicas del CRF relacionadas con la ansiedad

Estimula la secreción de ACTH
Estimula la actividad del simpático; inhibe la del parasimpático
Disminuye la actividad reproductiva
Disminuye la actividad alimentaria
Disminuye la interacción social
Disminuye la duración del sueño
Induce analgesia
Aumenta la agresividad
Aumenta la ansiedad en diversos test experimentales

neuropéptido Y y de otros factores endógenos ansiolíticos, que pondrían fin a la fase inicial de la respuesta al estrés.

Mediante la estimulación eléctrica o la aplicación de sustancias químicas (aminoácidos excitatorios, acetilcolina, CRF) en la amígdala, ha sido posible provocar una serie de fenómenos fisiológicos y conductales que semejan un estado de miedo y ansiedad:

a) aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial;

b) midriasis, vasoconstricción cutánea;

c) aumento de la secreción ácida gástrica y de las úlceras gástricas;

d) relajación de esfínteres, defecación y micción;

e) aumento de la frecuencia respiratoria;

f) aumento de los niveles de corticosteroides en plasma;

g) inmovilidad, estado de alerta, desincronización del electroencefalograma;

h) anorexia, inhibición de la conducta sexual;

i) vocalizaciones, expresión facial de miedo, agazapamiento, huida.

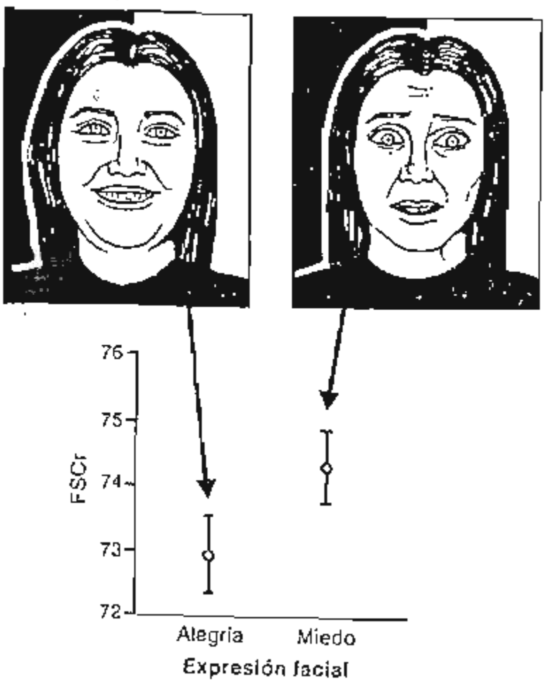


Fig. 80-6. Las neuronas amigdalinas modifican su actividad eléctrica en respuesta a la presencia de rostros en el campo visual. Además muestran respuestas relacionadas con la emoción reflejada por esos rostros. En la figura se observa que el flujo sanguíneo cerebral en la amígdala (*FSCr*) es mayor cuando se presentan rostros con expresión de miedo que ante rostros con expresión de alegría. (Modificada de Morris y col., 1996.)

Observaciones realizadas en seres humanos. Las observaciones realizadas en individuos que sufren *epilepsia del lóbulo temporal* pueden contribuir a comprender la función amigdalina. Las crisis epilépticas de estos pacientes suelen estar precedidas de un "aura" caracterizada por una sensación de ansiedad o miedo muy intensa, muchas veces acompañada de respuestas viscerales como ardor epigástrico, micción y defecación. En ocasiones el aura incluye la vívida evocación de fenómenos del pasado asociados a una importante carga emocional. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamientos neuroquirúrgicos en los que se realizaron lesiones unilaterales o bilaterales de la región amigdalina, durante los cuales se estudió el efecto de la estimulación eléctrica de la amígdala en el paciente consciente. La estimulación de la amígdala produce miedo y aprensión, junto con cambios autonómicos semejantes a los observados en animales. Las lesiones de la amígdala en seres humanos, ya sea producidas por cirugía o por procesos patológicos (por ejemplo, encefalitis virales), generan algunos cambios semejantes a los descritos en animales, tales como reducción de la agresividad, pasividad e indiferencia. Los pacientes con lesiones bilaterales de la región amigdalina sufren incapacidad para detectar el significado emocional de ciertos estímulos, por ejemplo, para decidir si la expresión de un rostro refleja felicidad, enojo o miedo, o si el tono de una voz es amistoso o indica agresividad. También fue posible determinar, mediante estudios de tomografía de emisión de positrones, que diversos estímulos aversivos visuales producen cambios del consumo metabólico en el complejo amigdalino humano (fig. 80-6).

Otras estructuras neurales relacionadas con la emoción. Además del complejo amigdalino y las regiones ventrales de los ganglios de la base, algunas regiones corticales parecen formar parte del sustrato neural de la emoción. Entre ellas, cabe destacar las denominadas *cortezas asociativas límbicas*, como la corteza orbitofrontal, la circunvolución del cíngulo y ciertas áreas temporales íntimamente asociadas al complejo amigdalino y el hipocampo. En la figura 80-7 puede observarse una topografía cerebral de lesiones que frecuentemente se asocian a trastornos conductales-emocionales.

La estimulación de la corteza orbitofrontal y cingular produce cambios autonómicos (aumento de la presión arterial, dilatación pupilar, salivación, etc.) y endocrinos (aumento del cortisol plasmático) que semejan los cambios asociados naturalmente con el estrés; la ablación de estas regiones, por otro lado, origina docilidad y disminución de la agresividad en los animales. Estas observaciones llevaron a la práctica de la *lobotomía frontal* con propósitos terapéuticos en seres humanos (*psicocirugía*). Aunque algunos informes sugerían que la lobotomía frontal y otros procedimientos más restringidos destinados a desconectar las cortezas del cíngulo y orbitofrontal tenían un efecto terapéutico favorable al reducir la agresividad y la ansiedad, luego fueron prácticamente abandonados debido a sus consecuencias adversas (cambios de la personalidad, disminución de la iniciativa y la voluntad, comportamiento perseverativo).

Si bien gran parte de las alteraciones conductales y emocionales derivadas de la cirugía del lóbulo temporal pueden atribuirse al compromiso de la región amigdalina, es claro que la corteza del polo temporal también ejerce algún rol en la génesis de la emoción. Recientemente se estudiaron los cambios del flujo sanguíneo regional cerebral que se observan en personas que sufren un tipo particular de enfermedad de la ansiedad, llamada *ataque de pánico*. En los sujetos que sufren esta alteración (no en personas normales), la administración endovenosa de ácido láctico puede desencadenar una crisis. Los resultados de estudios realizados con tomografía de emisión de positrones demuestran un incremento del flujo sanguíneo regional en los polos temporales durante las crisis de pánico, particularmente en la corteza parahipocámpica. Además, estos sujetos muestran un flujo sanguíneo aumentado en dicha región aun en estado de reposo. También se ha demostrado la activación de los polos temporales en sujetos normales sometidos a un estímulo ansiogénico (por ejemplo, proximidad de un estímulo doloroso del que no se podrá escapar). Los resultados de estos experimentos denotan la participación de la región amigdalina y de las zonas corticales próximas del polo temporal en la génesis de la ansiedad y del miedo en los seres humanos.

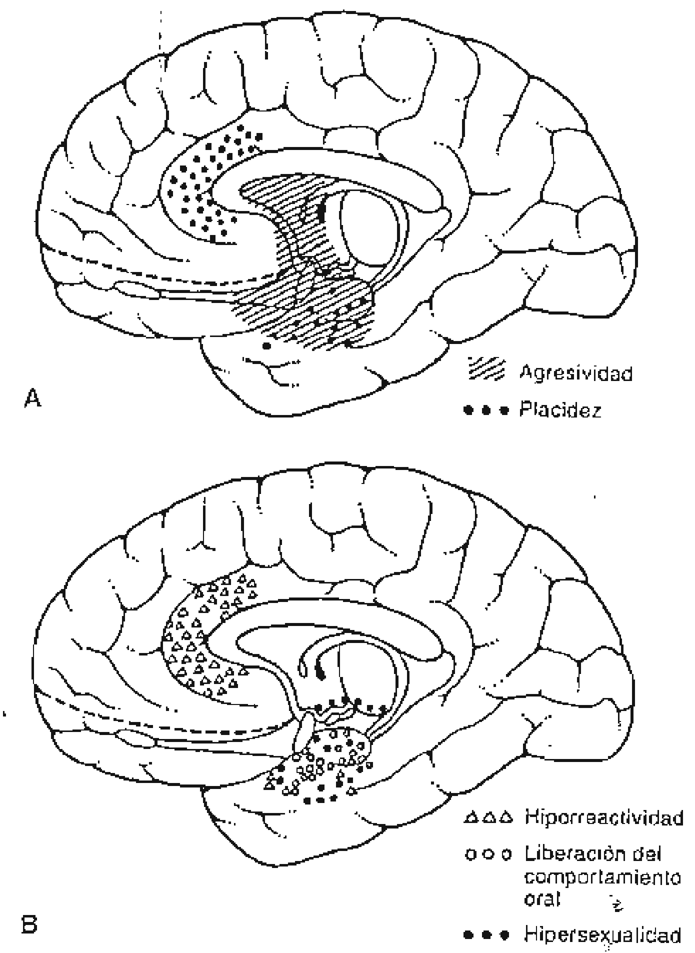


Fig. 80-7. Representaciones de la cara medial de un hemisferio cerebral en las que se indica la topografía de las lesiones que se asocian frecuentemente a alteraciones emocionales-conductales específicas.

BIBLIOGRAFIA

Aggleton, R. P.: The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. TINS 16:328-333, 1993.

Bandler, R. and Shipley, M. T.: Columnar organization in the midbrain periaqueductal grey: modules for emotional expression? TINS 17: 379-388, 1994.

Chambers, K. C.: A neural model for conditioned taste aversions. Annu. Rev. Neurosci. 13:373-385, 1990.

Dani, J. A. and Heinemann, S.: Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. Neuron 16:905-908, 1996.

Davies, M.: The role of the amygdala in emotional learning. Int. Rev. Neurobiol. 36:225-266, 1994.

Fried, I.: MacDonald, K. A. and Wilson, C. L.: Single unit activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. Neuron 18:753-765, 1997.

Gallagher, M. and Holland, P. C.: The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11771-11776, 1994.

Gallagher, M. and Chiba, A. A.: The amygdala and emotion. Curr. Opin. Neurobiol. 6:221-227, 1996.

Heilig, M.; Koob, G. F.; Ekman, R. and Britton, K. T.: Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. TINS 17:80-85, 1994.

Henke, P. G.; Ray, A. and Sullivan, R. M.: The amygdala: emotions and gut functions. Digest. Dis. Sci. 36:1633-1643, 1991.

Hooks, M. S. and Kalivas, P. W.: The role of the mesoaccumbens-pallidal circuitry in novelty-induced behavioral activation. Neuroscience 64:587-597, 1995.

Hyman, S. E.: Addiction to cocaine and amphetamine. Neuron 16:901-904, 1996.

Koob, G. F.: Drug addiction: the yin and yang of hedonic homeostasis. Neuron 16:893-896, 1996.

LeDoux, R. E.: Emotion: clues from the brain. Annu. Rev. Psychol. 46:209-235, 1995.

Morris, J. S.; Frith, C. D.; Perrett, D. I.; Rowland, D.; Young, A. W.; Calder, A. J. and Dolan, R. J.: A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. Nature 383:812-815, 1996.

Nestler, E. R.: Under the siege: the brain on opiates. Neuron 16:897-900, 1996.

Nestler, E. J. and Aghajanian, G. K.: Molecular and cellular basis of addiction. Science 278:58-63, 1997.

Owens, M. R. and Nemeroff, C. B.: Physiology and pharmacology of corticotrophin-releasing factor. Pharmacol. Rev. 43:425-473, 1991.

Reiman, E. M.; Fusselman, M. R.; Fox, P. T. and Raichle, M. E.: Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. Science 243:1071-1074, 1989.

Sarter, M. and Markowitsch, H. R.: The amygdala's role in human mnemonic processing. Cortex 21:7-24, 1985.

Swanson, L. W. and Petrovich, G. D.: What is the amygdala? TINS 21:323-331, 1998.

Yeomans, R. S.: Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychoses and schizophrenia. Neuropsychopharmacology 12:3-16, 1995.

Indice alfabético

www.el12cirujano.blogspot.com

A. *Véase* Adrenalina
Aberrancia (de la conducción). 261, 262
Absorción intestinal, 197
    métodos de estudio, 198
Accidentes laborales en turnos rotativos, 1014
Acción dinámica específica de los alimentos. 499
Aceite de hígado de bacalao, acción antirraquítica, 602
Aceleración. angular. detección, 984
    lineal, detección. 985
Acetil-CoA. *Véase* Acetilcoenzima A
Acetil-CoA-carboxilasa. 513
    estimulación por la insulina, 582, 585, 586
Acetilcoenzima A (acetil-CoA), 506, 532, 586, 590
    inhibición por la PKA. 590
    como precursor de acetilcolina. 806
    en la síntesis de ácidos grasos. 514
Acetilcolina (ACh). acciones, 808
        broncoconstrictora, 400
        en el cerebelo, 971
        en el corazón, 367, 373
        sobre el flujo coronario, 311, 314
        en el músculo liso, 77
            vascular, 272, 277
    almacenamiento neuronal, 807
    balance con la dopamina en el estriado, 955, 962, 963
    biosíntesis, 806
    y circulación esplácnica. 365
    y circulación renal. 464
    y contracción de la vesícula, 214
    cotransmisión con otros neurotransmisores. 810
    escape del terminal, 756
    inactivación, 809
    e inducción de sueño lento, 1058
    inhibición presináptica de la liberación. receptor α_2 e, 801
    y liberación de catecolaminas, 672
    liberación posganglionar, 807
    y liberación de somatostatina. 591
    y memoria. 1080
    y motilidad esofágica. 170
    y motilidad del intestino delgado, 175
    en la neurona ganglionar autonómica, 811
    como neurotransmisor. 757
    no neuronal, 807
    y pH de las células gliales, 778
    y presión arterial, 336
    y reacción de despertar. 1059, 1066
    y reflejo peristáltico intestinal. 175
    y resistencia vascular pulmonar. 429
    y secreción de ácido clorhídrico, 186
    y secreción biliar, 223
    y secreción gástrica de bicarbonato, 186
    y secreción de glucagón, 588
    y secreción de insulina, 577
    y secreción intestinal, 195
    y secreción pancreática exocrina, 193
    y secreción salival, 182
    en la sinapsis neuromuscular, 50, 763
    y sueño paradójico. 1063, 1066
    en terminales autonómicos, 795
Acetilcolinesterasa (AChE), 373, 758, 809
    deficiencia congénita, 764
    en el estriado, 954
N-Acetilserotonina. 632
Acetilsulfatiazol sódico, 600
Acetoacetato, 517, 583, 591
Acetoacetil-CoA, 532, 583
Acetona, 517, 583
ACh. *Véase* Acetilcolina
AChE. *Véase* Acetilcolinesterasa
Acido(s). 492
    γ-aminobutírico. *Véase* Acido gamma-aminobutírico
    δ-aminolevulínico (ALA). 115
    araquidónico. 349, 314, 521, 543, 568, 761, 762
        en la agregación plaquetaria. 135
        y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, 275
        como mensajero retrógrado en la potenciación de largo plazo, 1078
    ascórbico. *Véase* Vitamina C
    biliares, 219, 220, 229
        captación por el hepatocito, 221
        circulación enterohepática, 221
        y formación de la bilis. 217
        secreción, 221
        transporte intracelular. 221
    carbónico (H_2CO_3), 424, 469, 482, 495
    β-carboxiglutámico (Gla), 597
    cianhídrico, intoxicación con. 123
    clorhídrico (HCl), 183
        secreción. 184
    cólico, 220
    débil, 493
    desoxicólico, 220
    desoxirribonucleico (DNA), 524
    3,4-dihidroximandélico (DOMA). 673
    docosahexaenoico, 568
    eicosapentaenoico. 349, 568
    elágico y fase de contacto de la coagulación, 138, 142
    etacrínico. 469
    fítico y absorción intestinal de calcio, 593
    flavaspídico e hiperbilirrubinemia no conjugada. 119
    fólico, absorción. 206
    fosfatídico, 542. *Véase también* Fosfatidato
        y secreción de insulina, 575
    fuerte, 493
    gamma-aminobutírico (GABA). en células B pancreáticas. 592
        inhibición de descarga de prolactina, 688
        y motilidad del intestino delgado, 175
        como neurotransmisor, 757
        y pH de las células gliales, 778
        en sinapsis recíprocas, 771
        transporte en la barrera hematoencefálica. 784
    glicocólico. 220
    glicodesoxicólico, 220
    glicoquenodesoxicólico, 220
    glucurónico (GlcUA), conjugación con bilirrubina. 117, 118, 222
        conjugación con corticosteroides, 659
        en la destoxificación de sustancias, 211
    grasos. 513
            desaturación. 514
            oxidación. 210. 514
            regulación de largo plazo de la composición corporal. 999
            y secreción de insulina, 577
            síntesis, 513
                acción de la insulina. 585
            valor calórico. 513
        esenciales, 514
            papel biológico. 568
        libres, 516
            y secreción de GH, 629
            y secreción de glucagón, 588
        no saturados, 514
        poliinsaturados, requerimiento, 568
    β-hidroxibutírico, 583
    kaínico (KA), 1058
    linoleico. 514, 568
    linolénico, 514, 568
    litocólico, 220
    mercaptúrico, 211
    3-metoxi-4-hidroximandélico. 673
    nucleicos, 524
        digestión, 206
    oleico. 514
    palmitoleico. 514
    paraaminohipúrico (PAH). 452
    quenodesoxicólico, 220
    ribonucleico(s), 524
        mensajero (mRNA), 527
        ribosómico (rRNA), 527
        de transferencia (tRNA). 527
    sabor, 860
        mecanismos de transducción, 862
    sulfolitocólico, 220
    taurocólico, 220
    taurodesoxicólico, 220
    tauroquenodesoxicólico, 220
    tetrayodotiroacético (TETRAC). 644
    triyodotiroacético, 644
    úrico, 533
        reabsorción y secreción tubular, 455
    ursodesoxicólico, 220
    vainillilmandélico (VMA), 673
Acidófilos, 126
Acidosis. metabólica, 485
        y secreción de catecolaminas, 674
    respiratoria, 485
Acilcarnitina, 514
Acil-CoA grasa, en la absorción de ácidos grasos, 206
Acil-CoA-sintetasa, 514
Acino, hepático, 209
    pulmonar, 391
Aclaramiento plasmático, 451
Acomodación, 38, 43
Aconitasa, 506
Acoplamiento excitación-contracción, 53, 72
    en el músculo cardíaco, 74
    en el músculo esquelético, 74
    en el músculo liso, 76
        electromecánico, 76
        farmacomecánico, 76, 77
Acortamiento, circunferencial, velocidad de, 287
    de las fibras miocárdicas, 281
        y consumo miocárdico de oxígeno, 317
ACP. *Véase* Fosfatasa ácida; Proteína transportadora de grupos acilo
Acromegalia, 631
Acrosina, 721
Acrosoma, 719, 730

ACTH. *Véase* Adrenocorticotrofina
Actina, 61
α-Actinina, 64
Actinomyces viscosus, 602
Activación espermática, 719
Activador tisular del plasminógeno (t-PA), 140, 277
  y ovulación, 713
Actividad, autonómica, coordinación, 812
  bioeléctrica cerebral, 1015
    depresión propagada, 1021
    registro, extracelular, 1025, 1026, 1027
      intracelular, 1025, 1026
    restricción de campo, 1028
    técnicos de estudio, 1016
  del disolvente, 18
  eléctrica cardíaca, 244
    bases celulares, 245
    gatillada, 260
  electroencefalográfica, 1015
    espontánea, 1018
    papel funcional, 1032
  de interferencia, 925
  intrínseca del bulbo olfatorio, 874, 878
  marcapaso, 76
  onírica, 1045, 1064
  piramidal y parámetros del movimiento, 940
  del soluto, 18
  visceral, control central, 812
Activina, 711, 714
Acuaporinas, 451, 453, 460
Acúfenos, 913
Acupuntura, 854, 857
Adaptación de receptores, 818
Addison, enfermedad de, 624, 669
Adelgazamiento, en la diabetes, 583
  en el hipertiroidismo, 648
Adenilato-ciclasa, y agregación plaquetaria, 135
  y degradación del glucógeno, 508
  como efector hormonal, 540
  como efector del receptor α_2, 801
  como efector del receptor β, 803
  como efector sináptico, 761
  prostaglandinas y, 135, 522
  y secreción de insulina, 575
Adenina (A), 525
Adenohipófisis, 613, 618
  en el embarazo, 740
Adenoma, paratiroideo, 610
  tóxico de tiroides, 655
S-Adenosilmetionina, 672, 673, 757
Adenosina, 809
  acoplamiento energético glioneuronal, 781
  y flujo esplácnico, 365
  y flujo vascular muscular, 360
  e hiperemia posprandial, 364
  y metabolismo del glucógeno, 508
  como neurotransmisor, 758
  y resistencia coronaria, 309-319
Adenosina-difosfato (ADP) y agregación plaquetaria, 134, 136
Adenosina-3′,5′-monofosfato cíclico (cAMP), en el mecanismo de adicción, 1091
  como segundo mensajero, 540, 761
    en la agregación plaquetaria, 135
    en la degradación del glucógeno, 507
    en la potenciación de largo plazo, 1078
    del receptor α_2, 801
    del receptor β, 803
    en la secreción de insulina, 575
    en la transducción olfatoria, 870
Adenosina-trifosfato (ATP), como cotransmisor simpático, 809
  formado en la oxidación de ácidos grasos, 515
  formado en la oxidación de la glucosa, 506
  fuente de energía, en la contracción muscular, 69
    para transporte de sustancias, 22, 23
  como neurotransmisor, 758
  nivel intracelular y respuesta hipotalámica a la glucosa, 999
  como reserva energética, 502
ADH. *Véase* Hormona antidiurética
Adhesión plaquetaria, 130, 132, 134
Adiadococinesia, 972
Adicción, mecanismo, 1091
ADP. *Véase* Adenosina-difosfato
ADP-ATP-translocasa, 503
Adrenalina (A), 367, 376, 671
  acciones, 674, 799
  activación de autorreceptores β_2 y liberación de noradrenalina, 798
  y agregación plaquetaria, 134, 136
  y circulación renal, 464
  y concentración de eritrocitos, 109
  y función tiroidea, 641
  y liberación de somatostatina, 591
  como neurotransmisor, 757
  en la relajación del músculo cardíaco, 84
  y secreción de glucagón, 588, 589
  y secreción de insulina, 577, 578
Adrenoceptor. *Véase* Receptor adrenérgico
β-Adrenoceptor-cinasa (β-ARK), desensibilización, del receptor β, 763, 804
    de receptores muscarínicos, 809
  fosforilación de receptores α_2, 801
Adrenocorticotrofina (ACTH), 620
  acción pigmentaria, 624
  catecolaminas y secreción de, 676
  ectópica, 668
  en el embarazo, 740
  estimulación olfatoria y, 878
  y función tiroidea, 641
  hipotiroidismo y, 650
  mecanismo de acción, 661
  y memoria, 1080
  como neurotransmisor, 758
  regulación de la función suprarrenal, 660
  regulación de su secreción por los glucocorticoides, 661
  y secreción de insulina, 578
Adrenodoxina, 659
Adrenomedulina, 468
AE. *Véase* Intercambiador aniónico
Afagia, 161
Afasia(s), 843, 1081
  de Broca, 1081
  de comprensión, 1081
  de conducción, 1082
  de expresión, 1081
  motora, 1083
  nominal, 1083
  sensorial, 1093
  subcorticales, 1084
  transcorticales, 1083
  de Wernicke, 1081
Aferencia(s), flexora refleja, 923
  viscerales, regulación del tono muscular, 932
Aferente primario, 817
Afibrinogenemia, 142
Afinidad a la estimulación hormonal, 545
AFP. *Véase* α-Fetoproteína
Agenesia ovárica, 683
Agente tensioactivo pulmonar, 397, 666
Ageusia, 860
Aglutinación de eritrocitos, 143
Aglutininas, 143
Aglutinógenos, 143
Agmatina, 805
Agnosia, 843
Agonista(s), 76
  adrenérgicos, y secreción de calcitonina, 611
    α y sistema renina-angiotensina, 471
    β, efecto broncodilatador, 400
      y secreción de ADH, 616
      y secreción de GH, 628
Agranulocitos, 126
Agranulocitosis, 126
Agregación plaquetaria, 130, 132, 134
  acción de prostaciclina y tromboxanos, 522
  endotelio y, 277
Agresividad, hipotálamo y, 1005
Agua, absorción intestinal, 200
  como categoría gustativa, 860
    mecanismos de transducción, 863
  distribución, 477
  extracelular, 551
  ingesta, 481, 1001
  intracelular, 551
  pérdida diaria, 481, 1001
  sobrecarga de, 479
Agujero oval, 354
  cierre, 356
Ajustes posturales, papel de los ganglios basales, 960
  papel del cerebelo, 971
ALA. *Véase* Acido δ-aminolevulínico
ALA-sintasa, 211
Alanina, 523
  y secreción de glucagón, 588
  síntesis glial, 780
  como sustrato gluconeogénico, 591
  como transportador de amoníaco, 567
Alarma, situación de, y activación simpática, 794
Albúmina, 384
Alcalosis, metabólica, 485
    y secreción de catecolaminas, 674
  respiratoria, 485
Alcohol, efecto reforzador positivo, 1091
  y eyaculación, 731
Alcoholismo, neuropatía en el, 926
Aldosterona, 657, 658, 662
  acción antinatriurética, 466
  y ADH, 461
  y bomba de sodio, 24
  en el embarazo, 740
  y excreción de potasio, 469
  y secreción intestinal de potasio, 202
Aldosterona-sintetasa, 658
Alergeno, 160
Alerta, respuesta refleja de, 910
Aleteo auricular, 262
Alexia sin agrafia, 1082
Alimentación, 550, 554
  control, 161, 555, 998
  funciones, 560
  leyes, 560
Alimento(s), 551
  efecto térmico, 564
  funciones, 569
  valor calórico, 500, 565
Almidón, 504
Alodinia, 849, 850, 858
Alomonas, 878
Alopurinol, 533
Aloxantina, 533
ALP. *Véase* Fosfatasa alcalina
Altura, cambios de la ventilación en la, 443
  efectos del ejercicio en la, 414
  policitemia en la, 110
  y suministro de oxígeno a los tejidos, 423, 438
Alucinaciones, 822
  hipnagógenas, 1044
  somáticas, 844
Alumbramiento de la placenta, 745
Alvéolo, 391
Alzheimer, enfermedad de, trastorno de la memoria en la, 1075, 1077
Amamantamiento, 691, 726
Amargo, sabor, 860
  mecanismos de transducción, 862
AMC. *Véase* Area motora de la corteza del cíngulo
Amenorrea, en el hipotiroidismo, 650
  posparto, 726
Amígdala, 1092
  aferencias olfatorias, 878
  y conducta alimentaria, 557
  y emociones, 1089, 1090, 1092
  y memoria, 1077, 1079
Amilasa, pancreática, 190
  salival, 180
Amilina, 574
Amilo-1,6-glucosidasa, 507
Amilorida, 458, 466, 469
  bloqueo de canales de sodio en receptores gustativos, 862
Aminas biogénicas, como neurotransmisores, 757. *Véase también* Catecolaminas y Serotonina
Aminoacidemia y conducta alimentaria, 557
Aminoácido(s), 523
  absorción y metabolismo, 565
  degradación, 531
  esenciales, 523
  filtración glomerular, 451
  glucogénicos, 511
  indispensables, 567
  limitante, 567
  no esenciales, 523
  pérdida urinaria, 566
  provisión cerebral y conducta fágica, 559
  reabsorción proximal, 454
  requerimientos mínimos y óptimos, 567
  y secreción de insulina, 577
  síntesis, 523
  transporte intestinal, 205
L-Aminoácido-descarboxilasa, 636
L-Aminoácido aromático-descarboxilasa, 632
Aminoacil-tRNA, 527
Aminoacil-tRNA-sintetasa, 527

α-Aminopeptidasas, 204
Aminopeptidasas en la barrera hematoencefálica, 785
4-Aminopiridina, 249
Aminotransferasas, 511, 532
Amnesia, 1075
  global transitoria, 1075
  psicogénica, 1075
  retrógrada, 1079
Amnios, 732
Amoníaco (NH$_3$), 469, 470, 566
  combinación con glutamato, 566
Amonio (NH$_4^+$), 469, 523, 531
  secreción, 470
Amortiguador(es), 482
  fosfato, 469
Amortiguamiento, coloidosmótico, 384
  hidrostático, 385
AMP cíclico. *Véase* Adenosina-3',5'-monofosfato cíclico
Amplificación, coclear, 899
  de señales olfatorias, 871
  sinapsis química y, 755
Ampollas de la corteza estriada, 883
AMS. *Véase* Area motora suplementaria
Anabolismo, 502, 554
Anafilatoxinas, 153, 154
Anafilaxia, 159, 401
Analgesia, sistemas endógenos de, 853
  sustancia gelatinosa de Rolando y, 857
  sustancia gris periacueductal y, 854, 856, 1053
  sustancia gris periventricular y, 854, 857, 1053
Analgésicos y secreción de ADH, 616
Anasarca, 387
Anastomosis arteriovenosas, 358
Andrógenos, en la mujer, 715
  ováricos, 711
  y secreción de insulina, 578
  suprarrenales, 657, 658
  testiculares, 702
Androstano, derivados del, 657
Androstenodiona, 658, 703
Androsterona, 659
Anemia, 107, 109, 122, 123
  y contenido de O$_2$ en la sangre, 419, 424, 438
  fisiológica del embarazo, 96, 110
  hemolítica del recién nacido, 145
  en el hipotiroidismo, 649
  perniciosa, 159
Anestesia, dolorosa, 858
  raquídea en el parto, 748
Anestésicos, y liberación de gonadotrofinas, 685
  y secreción medular de catecolaminas, 674
ANF (factor natriurético auricular). *Véase* Péptido natriurético auricular
Anfenona, 659
Anfetaminas, efecto anorexígeno, 1000
  efecto reforzador positivo, 1091
  y eyaculación, 731
Anfimixis, 731
ANG II. *Véase* Angiotensina II
Angina de pecho, 306
  de esfuerzo, 310
Angiotensina, I (ANG I), 343, 471, 662
  II (ANG II), 343, 471, 1003
    acción antinatriurética, 466
    y circulación placentaria, 356
    y circulación renal, 463
    en la contracción del músculo liso, 77
    efectos biológicos, 344, 472
    en el embarazo, 741
    y glucogenólisis hepática, 508
    liberación endotelial, 277
    como neurotransmisor, 758
    receptores, 344
    y secreción de ADH, 616
    y secreción de aldosterona, 662
    y secreción medular de catecolaminas, 674
  III (ANG III), 343, 471
  (1-7), 471
Angiotensinasa(s), 343
  A, 471
Angiotensinógeno, 343, 471, 662
Anhidrasa carbónica, en células gliales, 777
  eritrocitaria, 425
  en el eritrón, 107
  renal, 446, 469
  y secreción pancreática exocrina, 192
Anilina, derivados, y metahemoglobinemia, 114
Anión(es), 490
  hidroxilo y regulación del flujo sanguíneo, 347
  en líquidos orgánicos, 478
  superóxido, liberación endotelial, 277, 278
    y regulación del flujo sanguíneo, 347
Anorexia, 551
  y función gonadotrófica, 701
Anorquia, 704
ANP. *Véase* Péptido natriurético auricular
Anrep, efecto, 292
Ansiedad, 1093
Antagonistas del calcio, 249. *Véase también* Dihidropiridinas, Verapamilo
Antiarrítmicos de clase III, 249
Anticodón, 528
Anticolinérgicos en el Parkinson, 962
Anticonceptivos, 693, 717
  orales e hiperprolactinemia, 726
Anticuerpo(s), 148, 151
  estructura, 151
  monoclonales, 153
  producción, 152
  contra el receptor de TSH (TRAb), 640
  unión al antígeno, 152
Antidepresivos tricíclicos, y conducta alimentaria, 560
  inhibición de la recaptación de noradrenalina, 806
Antidiuresis, 459
Antígeno(s), 149, 150
  -anticuerpo, unión, 152
  HY y morfogénesis testicular, 681
  T-dependientes, 158
  T-independientes, 158
Antihipertensivos y eyaculación, 731
Antineoplásicos, y secreción de ADH, 616
  y secreción de insulina, 578
Antioncogenes y cáncer, 726
Antipirina, 476
α_2-Antiplasmina, 140, 141
Antitransportador, 21
Antitransporte, 21
α_1-Antitripsina, 140, 141
Antitrombina III, 141
Antitromboplastina, 140
Aorta, 241
Aparato, secretor biliar, 227
  yuxtaglomerular, 343, 447, 462
Apatita biológica, 597
APC. *Véase* Células presentadoras de antígenos
Apetito, 161, 551, 554
  específico, 162, 557, 1001
  hormonas tiroideas y, 649
  modulación, 554, 998
Apexcardiograma, 323
APM. *Véase* Area premotora
Apoferritina, 202
Apomorfina y secreción de GH, 628
Apoproteína B$_{100}$, 519
Apoptosis, 159
Aprendizaje, 1075
  aversivo, 1076
  formas de, 1076
  motor, cerebelo y, 973
  no aversivo, 1076
  sueño y, 1071
  táctil, 841, 842
Aprosodia, 1084
Apudomas, 612, 617
Aracnoides y barrera hematocefalorraquídea, 783, 785
Arco reflejo, 921
Area(s), 1, 835-841
  2, 836-841
  3a, 836-841
  3b, 835-841
  4, 937, 939
  5, 836, 843, 986
  6, 937, 943, 945, 947
  7, 836, 843
  7b, aferencias nociceptivas, 853
  8, 937, 947, 959
  17, 883, 891
  22, 1081
  23c, 947
  24, 853
  24c, 947
  41, 907
  43, 865
  46, 975
  anteroventral del tercer ventrículo, 337
  asociativa, 837
  de Broca, 1081, 1082
  de Brodmann, 837
  motora, 837
    de la corteza del cíngulo (AMC), 915, 937, 947
    ocular primaria, 937. *Véase* Campo ocular frontal
    ocular suplementaria, 937. *Véase* Campo ocular suplementario
    primaria (MI), 915, 937, 939
      aferencias periféricas, 942
      e iniciación del movimiento, 979
      lesiones, 943
    suplementaria (AMS), 915, 937, 943
      e iniciación del movimiento, 979
      lesiones, 944
  parietal posterior, 836, 843
      e iniciación del movimiento, 979
      en la memoria, 1079
  postrema., 785, 997
    y regulación de la presión arterial, 337
  premotora (APM), 915, 937, 945
    e iniciación del movimiento, 979
    lesiones, 946
  preóptica ventrolateral y sueño, 1060, 1062
  sensorial, 837
  septal medial y memoria, 1077, 1079
  somatosensorial, primaria (SI), 836, 837
      e iniciación del movimiento, 979
      procesamiento de la información nociceptiva, 853
    secundaria (SII), 836, 841
      papel en el dolor, 853
  temporal, inferior, 884, 890
    media, 883, 884
    superior medial, 890
  ventromedial de Tsai, 956
  de Wernicke, 911, 1081, 1082
Arginina, 523
  y liberación de somatostatina, 591
  y secreción de GH, 629
  y secreción de glucagón, 588
  y secreción de insulina, 577
Arginina-vasopresina (AVP), 615, 616
Arginina-vasotocina, 615
β-ARK. *Véase* β-Adrenoceptor-cinasa
Aromatasas, 711
Arquicerebelo, 966
Arquicorteza, 1022
Arreflexia transitoria, 926
β-Arrestina, 804
Arritmia(s), 260
  por catecolaminas, 370
  mixtas, 260
  reentrante, 260, 262
  supraventriculares, 260
  ventriculares, 260
Arterias, espirales, 354
  umbilicales, 354
Arteriolas, 315, 338
  terminales, 378
Arthus, reacción de, 160
Asa de Henle, 446
  función, 455
Ascitis, 478
Asinergia, 973
Asma, 401
  catecolaminas en el, 675
Asparagina, síntesis, 524
Aspartato, 523, 524
  en el ciclo de la urea, 532
  como neurotransmisor, 757
Aspermia, 719
Aspirina, 463
  y desencadenamiento del parto, 746
  e inhibición de la agregación plaquetaria, 135
Asta, anterior de la médula espinal, 916, 948
  intermediolateral toracolumbar de la médula espinal, 338, 368, 791, 812, 917, 995
  posterior de la médula espinal, 916
Astenozoospermia, 719
Astereognosia, 843
Astrocitos, 773
  fibrosos, 774
  protoplasmáticos, 773

Astroglía, 773
  y acoplamiento intercelular glial, 778
Ataque de pánico, 1095
Ataxia, 972
  de aproximación, 971
  de la marcha, 972
  postural, 972
Atelectasia, 398
Atención, 1040
  área parietal posterior y, 844
  cerebelo y, 976
  división espacial de la, 1087
  y percepción de los estímulos, 822
  sistema auditivo eferente y, 910
Atenolol, 675
Aterosclerosis y función endotelial, 277
Atetosis, 963
Atonía muscular en el sueño paradójico, 1042, 1064
ATP. *Véase* Adenosina-trifosfato
ATPasa, 21, 23
  Ca^{2+}-ATPasa. *Véase también* Bomba de calcio
    en la absorción intestinal de calcio, 203
    en el riñón, 451
  H$^+$-ATPasa, 451, 469
    y transporte de aminas, 796, 797
  H$^+$,K$^+$-ATPasa, 21, 24, 32, 451, 458
    y secreción de ácido clorhídrico, 185
  mitocondrial, 503
  Na$^+$,K$^+$-ATPasa, 21, 22, 23, 245, 479, 488
    y bomba de yoduros, 642
    intestinal, 200
    y regulación de la glucólisis astrocitaria, 781
    en el riñón, 446, 447, 449, 451, 458, 467, 468
  "tipo F", 21, 23
  "tipo P", 21, 23
  "tipo V", 21, 23
ATP-sintasa, 503
  mitocondrial, 23
Atropina, 375
  efecto broncodilatador, 400
  y secreción de glucagón, 589
Atwater, índices de, 565
Audición, 819, 893
  biauricular, 904, 905
Aurícula, potencial de acción, 252
Auscultación de los ruidos cardíacos, 322
Ausencia, 1037
Autismo, atención en el, 976
Autocrino, mecanismo, 534
Autoestimulación cerebral, 1090
Autoinmunidad, 159
Automatismo cardíaco, 252
  anormal, 260
Autorreceptores, α_2 presinápticos, 767, 798
  β_2 presinápticos, 767, 798
  muscarínicos, inhibición de la liberación de acetilcolina, 808
Autotopoagnosia, 844
aVF, 257
Avitaminosis B$_{12}$, neuropatía por, 926
aVL, 257
AVP. *Véase* Arginina-vasopresina
aVR, 257
Axón, 753, 754
  diámetro, y resistencia axial del axoplasma, 769
  segmento inicial (zona gatillo), 754, 767, 870
  sensorial, zona gatillo o de disparo, 817, 818
Ayuno, 551
  formación de cuerpos cetónicos, 517
Azoospermia, 719
Azul de Evans, 476, 783

B. *Véase* Bilirrubina
Babinski, signo de, 926, 943, 950, 1042
Bacterias, 148
Balance, glomerulotubular, 454, 465
  inhibitorio central, teoría del, 858
  tubulotubular, 457, 466
Balismo, 963, 964
Barbitúricos, y actividad EEG, 1020
  y eyaculación, 731
  y liberación de gonadotrofinas, 685
  y secreción de ADH, 616
Barorreceptores, 339, 1002
Barr, corpúsculo de, 683
Barrera, glomerular, 449
  hematocefalorraquídea, 783, 785
  hematoencefálica, 361, 783, 994
  nasoencefálica, 872
Base, 492
  de sustentación, desplazamiento, 991
Basedow, enfermedad de, 655
Basófilos, 96, 103, 126
Bastones, 885
  recambio del segmento externo, 1013
Batmotropismo (efecto batmotrópico), 370
Bazo, 149
  contracción, 109
BDNF. *Véase* Factor neurotrófico de origen cerebral
Bencidina, reacción de la, 116
Benzodiazepinas, acción ansiolítica, 1093
  alteración de relojes biológicos, 1049
Bernard-Soulier, síndrome de, 135
Betagranina, 574
Betametasona, 667
BFU-E, 119
BGP. *Véase* Osteocalcina
Bicarbonato (HCO$_3^-$), 425
  absorción intestinal, 202
  en la bilis, 218
  y equilibrio ácido-base, 482
  excreción urinaria, acción de la parathormona, 607
  expulsión de, 26
  en el jugo pancreático, 190, 192
  en líquidos orgánicos, 478
  nuevo, formación de, 469, 470
  reabsorción, aparente, 469
    proximal, 454
  en la saliva, 180
  secreción gástrica, 186
  en la secreción intestinal, 194
  en la síntesis de ácidos grasos, 513
Bilirrubina (B), 115, 221
  conjugación con ácido glucurónico, 117, 118
  delta, 223
  excreción, 118
  formación, 115
  indirecta, 117
  no conjugada (BNC), 117
  rutas secundarias de eliminación, 118
  síntesis, 222
  unión a la albúmina, 117
Bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa, 118, 222
Bilis, 216, 478
  composición, 219, 229
  concentración en la vesícula, 214
  formación, 216
  funciones, 216
Bilitranslocasa, 118, 222
Biliverdina, 222
  IXα, 115
Biliverdina-reductasa, 116, 222
Biotina, absorción, 206
  en la síntesis de ácidos grasos, 513
Blastos, 99, 107
Blástula, 721, 731
Bloqueadores, adrenérgicos, 675
    α y secreción de GH, 628
    β, y secreción de GH, 628
      y secreción de insulina, 578
      y secreción de parathormona, 607
      y sistema renina-angiotensina, 471
  de los receptores AT$_1$, 344
Bloqueo(s), auriculoventricular, 374
    completo o de tercer grado, 263
    de primer grado, 262
    de segundo grado, 262
  cardíaco, 260, 262
  intraventriculares, 264
  neuromuscular por facilitación, 764
  de rama, 264
  tipo Mobitz I y II, 262
BNC. *Véase* Bilirrubina no conjugada
BNP. *Véase* Péptido natriurético cerebral
Bocígenos, 641, 654
Bocio, congénito, 645
  endémico, 641, 645, 654
  esporádico, 654
  exoftálmico, 655
  lingual, 638
  nodular, 655
Bohr, ecuación de, 411
  efecto, 421
Bola y cadena, modelo de, 47, 49
Bolo alimenticio, 169
  y peristaltismo esofágico, 170
Bolsa de las aguas, 744
Bomba, ácida gástrica, 185
  de calcio, 245, 291
    de la membrana plasmática (PMCA), 24
      en la relajación muscular, 84
    del retículo endoplasmático y sarcoplasmático (SERCA), 21, 24, 67, 84
  de hidrógeno (H$^+$). *Véase* H$^+$-ATPasa; H$^+$,K$^+$-ATPasa
  iónica, 21
  de sodio y potasio. *Véase* Na$^+$,K$^+$-ATPasa
  de yoduros, 642
Bombesina, 236
  y contractilidad del estómago, 173
  como cotransmisor nociceptivo, 852
  y regulación de la ingesta, 559
  y secreción ácida gástrica, 186
  y secreción biliar, 223
Bordetella pertussis, inactivación de la proteína G, 762
Botón, sináptico, 754
  terminal, 754
Botulismo, 764
Bowditch, efecto, 291
Bradicardia, 260, 262
Bradicinesia, 962
Bradicinina, 345
  y circulación cerebral, 362
  y circulación renal, 463
  en la contracción del músculo liso, 77
  ECA y, 471
  y flujo cutáneo, 358
  liberación endotelial, 277
  y secreción intestinal, 195
  y secreción medular de catecolaminas, 674
  sensibilización de nociceptores, 849
  y vasoconstricción en la hemostasia, 133
Braxton-Hicks, contracciones, 742, 743
Brecha aniónica (*anion gap*), 486
Broca, afasia de, 1081
Brodmann, áreas de, 837
Bromocriptina e inhibición de la lactancia, 726
Bromosulfoftaleína, 213, 231
Broncoconstricción, 400
Broncodilatadores, 400
Bronquíolos respiratorios, 391
Bronquitis crónica, 401
Brotes sinciciales, 732
Bulbo, olfatorio, 872
    neurotransmisores, 876
  raquídeo y regulación de la presión arterial, 337
Bumetanida, 27, 456
α-Bungarotoxina, 763
Burdach, fascículo de, 830
Butirilcolinesterasa, 374, 809
Butirofenonas y secreción de GH, 628

CA. *Véase* Catecolaminas
Cabeza, desviación, detección de la, 985
Cadena(s), respiratoria, 502
  simpática ganglionar paravertebral, 338, 792, 810
  de transporte de electrones, 502
Calbindina(s), 203
  D, 593
Calcemia, acción de la parathormona, 607
  alteraciones, 595
  regulación, 594
  y secreción de calcitonina, 611
  y vitaminas D, 603
Calcidiol (25-hidroxicolecalciferol o 25-hidroxiergocalciferol), 603
Calciferol. *Véase* Vitamina D$_2$
Calcificación, distrófica, 600
  metastásica, 600
  de tejidos blandos, 600
Calcifilaxis, 600
Calcineurina, 542
Calcinosis, 600
Calcio, absorción intestinal, 203, 593
  citosólico, y activación plaquetaria, 134, 135
    y actividad eléctrica cardíaca, 245
    ascenso transitorio en el proceso de contracción muscular, 72, 80, 82
    y contractilidad miocárdica, 291

    y exocitosis hormonal, 536
    y formación de saliva, 181
    y liberación de gonadotrofinas, 713
    y liberación endotelial de sustancias vasoactivas, 273, 275, 276
    en la modulación de la contracción del músculo cardíaco, 79
    en la modulación de la contracción del músculo liso, 82
    en el músculo cardíaco, factores que lo afectan, 79
    en la relajación muscular, 84
    y secreción de insulina, 575
    como segundo mensajero, 541
  concentración plasmática, 594
  y consumo miocárdico de oxígeno, 317
  corporal total, 593
  y excitabilidad, 47
  excreción urinaria, acción de la calcitonina, 611
    acción de la parathormona, 607
  extracelular, en la contracción del músculo cardíaco, 75, 80
  fuentes de, 593
  funciones, 593
  ingesta selectiva, 558
  intracelular. *Véase* Calcio citosólico
  liberación de, inducida por el calcio, 54, 75, 77, 84
  en el líquido extracelular, 594
  en líquidos orgánicos, 478
  metabolismo, 593
  óseo, 597
  papel en la contracción muscular, 69, 72
  plasmático, regulación de la secreción de parathormona, 606
  reabsorción, proximal, 454
    tubular, acción de la GH, 626
  recomendación nutricional, 561, 562
  requerimientos, 593
  reserva plasmática, 594
  y secreción biliar, 218
  en la transmisión sináptica, 755
Calciostato, 607
Calcitonina (CT), 610
  acciones, 611
  empleo terapéutico, 612
  inhibición de la resorción ósea, 599
  papel fisiológico en el metabolismo mineral, 596
  regulación de la calcemia, 594
  y secreción de parathormona, 607
Calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol o 1,25-dihidroxiergocalciferol), 595, 603
  mecanismo de acción, 604
  y resorción ósea, 599
Caldesmón (CD), 64, 83
Calicreína, 139, 140
  glandular o tisular, 345, 349
  pancreática, 191
  plasmática, 345
  renal, 463, 471
Calidina, 345
Calmodulina (CaM). *Véase también* Complejo calcio-calmodulina
  activación de la Ca^{2+}-ATPasa de la membrana celular, 85
  en la contracción del músculo liso, 72
Caloría (cal), 500, 551
  grande (Cal), 500, 551
  pequeña (cal), 500
Calostro, 725, 727
Calponina (CP), 64, 83
Calreticulina, 67
Calretinina, 953
Calsecuestrina, 25, 67
CaM. *Véase* Calmodulina
CaMKII. *Véase* Cinasa dependiente de calcio y calmodulina
CAM. *Véase* Moléculas de adhesión celular
cAMP (AMP cíclico). *Véase* Adenosina-3',5'-monofosfato cíclico
cAMP-fosfodiesterasa, 541
Campo(s), ocular, frontal, 947, 959
    suplementario, 947
  periférico muscular de la neurona corticoespinal, 939
  receptivo(s), 816
    en el núcleo geniculado lateral, 889
    periférico, 822
    en la retina, 888
  tegmental gigantocelular y oscilación ultradiana del sueño, 1063
  visual, 888
Canal(es), activados por ligandos, 50
  de calcio, 46, 47
    en el acoplamiento excitocontráctil, 66
    en la secreción de insulina, 575
    de tipo L, 249, 291
      en la contracción del músculo liso, 76, 77
      en la relajación del músculo cardíaco, 84
    de tipo T, 249
    voltaje-dependientes, y liberación de acetilcolina, 807
      y liberación de noradrenalina, 797
  de cloro, 50
    y potencial postsináptico inhibitorio, 764
    sensible a la ADH, 456
  iónicos y adaptación de receptores sensoriales, 819
  de membrana, 20, 34
  de parto, preparación, 744
  de potasio, 49
    activado por calcio, 49
    activado por descenso del ATP (K_{ATP}), 29
      en la secreción de insulina, 576
    en la contracción del músculo liso, 77, 78
    inhibido por calcio, 456
    potencial-dependiente, 40, 42, 45, 49
    y potencial postsináptico inhibitorio, 764
    rectificador de entrada o anómalo (K_{ir}), 49, 53
      en el corazón, 246
    rectificador tardío o de salida, 49, 53
      e hiperpolarización secundaria 769
    sensibles al calcio, 576
    tardíos, 249
  sensibles al IP_3, 67, 77
  de sodio, 47
    potencial-dependiente o voltaje-dependiente, 40, 42, 45, 47
      rápidos, 247, 254
      en el segmento inicial del axón, 767, 768
      en la sinapsis neuromuscular, 763
    y potencial postsináptico excitatorio, 764
Canalículos dentinales, 602
Cáncer mamario, 726
Cannabinoides, efecto reforzador positivo, 1091
Caolín y fase de contacto de la coagulación, 138, 142
cap, 529
Capacidad, amortiguadora (β), 494
    intrínseca de la proteína plasmática, 483
  de difusión, de la membrana alveolocapilar (D_M), 416
    pulmonar (D_L), 413
  espiratoria (CE), 393
  de explicar eventos percibidos, lateralización, 1087
  inspiratoria (CI), 393
  de interpretar el comportamiento, lateralización de, 1087
  pulmonar total (CPT), 393
  residual funcional (CRF), 392, 409
  vital (CV), 392
    forzada (CVF), 400
Capacitación espermática, 720, 730
Capilares, 338, 379
  cerebrales, 783
  pulmonares, 338
Capilaroscopia, 357
Capsaicina, 359
Cápsula interna, distribución de las fibras del haz corticoespinal, 948
Captopril, 471
Caquectina y hemopoyesis, 102
Caracol, 895
  emisiones, 899
  fisiología, 896
Caracteres sexuales, 679
  funcionales, 679
  masculinos, 702
  primarios, 679, 697, 697
  secundarios, 679, 697, 708
    morfológicos, 679
    psicosociales, 679
Carbamoilfosfato, 532
Carbohemoglobina, 114
Carboxihemoglobina, 114, 122
Carboxil-éster-hidrolasa, 191
Carboxipeptidasa, A, 191
  B, 191
  M, 345
Carcinoma(s), broncogénico, 612, 617
  y sensibilidad a la luz UV, 527
Cardiocitos auriculares secretorios, 266
Cardioversión eléctrica, 262
Carencia, 551
Carga, eléctrica (z), 21
  tubular de glucosa, 452
Caries dentaria, 602
Cariotipo, 683
Carnitina, 514
Carnitina-aciltransferasa, 514, 586, 591
Carnosina, 867, 876
Caroteno plasmático, función tiroidea y, 648
Carotidograma, 324
Carrera, 924
Carrier. *Véase* Transportador
Cartílago de conjunción, acción de la GH, 625
Caseinógeno, 727
Castración, efectos en el varón, 702
  química, 702
CAT. *Véase* Colina-acetiltransferasa
Catabolismo, 502, 554
Catacalcina, 611
Catalasas, hem en, 114, 115
Cataplexia, 1044
Catecolaminas (CA), 671. *Véase también* Adrenalina; Dopamina; Noradrenalina
  acciones, 674, 799
    antinatriurética, 467
    en el aparato respiratorio, 675
    arritmogénica, 370
    cardiocirculatorias, 675
    sobre el corazón, 370
    metabólicas, 676
    en el músculo liso y estriado, 676
  y actividad de la LPL, 516
  almacenamiento y liberación, 672
  biosíntesis, 671
  y bomba de sodio, 24
  y circulación renal, 464
  y consumo miocárdico de oxígeno, 318
  y degradación del glucógeno, 508
  interacción con sus receptores, 798
  y liberación de gonadotrofinas, 685
  metabolismo, 673
  como neurotransmisores, 757
  y presión arterial, 336, 338, 339
  y regulación de la ingesta, 1000
  regulación de la secreción medular, 674
  y secreción salival, 182
  suprarrenales y presión arterial, 342
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 673, 806
  inactivación de neurotransmisores, 758
Catéter, de conductancia, 303
  de Swan-Ganz, 302
Cateterismo cardíaco, 301
Cationes, 490
  en líquidos orgánicos, 478
Caudal, 296, 335
  expulsivo medio, 287
  de la sangre, 242
Causalgia, 859
Cavéolas, 66
Cavidad nasal, 868
CBP. *Véase* Proteína ligadora de calcio
CCK. Véase Colecistocinina
CD. *Véase* Caldesmón
CDS. *Véase* Sustancias que desplazan a la clonidina
CE. *Véase* Capacidad espiratoria
Cebadura, 619
Ceguera, y esquema corporal, 844
  e insomnio, 1013
  nocturna, 886
Célula(s), A (α) pancreáticas, 571
  adiposa, 513
  APUD, 233, 628, 610
  B (β) pancreáticas, 571
  basales hematopoyéticas (CBH), 119
  bipolares, corticales, 938
    de la retina, 886
  C (claras) tiroideas, 610
  cardíacas, 37
  de castración, 692

Célula(s) (*cont.*)
  cebadas, 126
  en cesta, cerebelosas, 967, 968, 970
    corticales, 938, 1022, 1025
  ciliadas, del órgano de Corti, 896
      organización tonotópica, 897
    vestibulares, 983
      mecanismos de transducción, 984
  cromafines, 671
  cromófobas, 620
  D (δ) pancreáticas, 234, 571, 628
  D del tracto digestivo, 183, 186, 236
  dendríticas, 150
  de embarazo, 691, 740
  endocrinas, I, 234
    S, 235
  enterocromafines del estómago, 183, 186
  del epéndimo, 774
  epiteliales de Golgi del cerebelo, 774
  eritropoyéticas, 96, 107
  espinosas del estriado, 953
  estrelladas, cerebelosas, 967, 968, 970
    de la corteza visual, 889
    corticales, 938, 1022
  foliculoestrelladas, 621
  formadora de colonias de alto potencial proliferativo (HPP-CFC), 103
  G, 183, 186, 234
  ganglionares de la retina, 883, 888, 890
    magnocelulares, 883, 888, 890, 891
    parvocelulares, 883, 888, 890, 891
  gigantes de Betz, 937, 948
  gliales, 773
  de Golgi tipo II, 967, 968, 970
  grano, cerebelosas, 967, 969, 970
    corticales, 938
  granulopoyéticas, 96
  granulosas del ovario, 709
  hematopoyéticas, 96
    troncales pluripotentes (CHTP), 99-104, 128
  intersticiales, de Leydig, 697
    del ovario, 709
  de Ito, 208
  K intestinales, 236
  de Kupffer, 126, 149, 208
    funciones, 212
  L del intestino, 237, 587
  lacis, 447
  de Langerhans, 126, 150
  M, 252, 257
  de la mácula densa, 343, 447
  marcapaso, 59
    cardíacas, 244
  mesangiales, 446, 450
  mitrales del bulbo olfatorio, 873
  de Müller, 774, 889
    y amortiguación espacial de potasio, 777
  muscular(es), 59, 60
    esqueléticas, 37
  no adrenérgicas no colinérgicas, 233
  parafoliculares, 610
  parietales, 183
  en penacho del bulbo olfatorio, 873
  pericapilares de Rouget, 338
  piramidales, 937, 948, 1022
    propiedades electrofisiológicas, 1024
  plasmáticas, 151, 152
  PP, 571, 572
  precursoras de la sangre, 99
  presentadoras de antígenos (APC), 149, 150, 155, 156
  principales, 183
    de las paratiroides, 606
  progenitoras, comprometidas, 99
    eritrocíticas (ERC), 119
  de Purkinje, 967, 969, 970
  de relevo talamocorticales y actividad EEG, 1029
  reticuloendoteliales, secuestro de eritrocitos senescentes, 115
  de Schwann, 773, 775
    en el nervio olfatorio, 868
    transformación en glía reactiva, 789
  de Sertoli, 697
  tecales, 709
  yuxtaglomerulares, 343, 447, 662
Celulosa, 568
Cemento dental, 601
Centellografía tiroidea, 653
Central terminal de Wilson, 257
Centro(s), de la alimentación, 163, 555, 998
  de control cardiovascular, 367, 812
  de control de la presión arterial, 336, 812
  de la deglución, 170
  fágico, 163, 555, 559, 998
  inspiratorio, 440
  medular cardioacelerador, 368
  de la micción, 813, 815
  neumotáxico, 440
  pulsátil de neuronas GnRH, 687, 698
  respiratorio, acción de la progesterona, 740
  de saciedad, 163, 555, 559, 998
  vasomotor, 337
  del vómito, 173
Cerebelo, 966
  aferencias, 968
    fusales, 930
  y aprendizaje motor, 973
  y ciclo vigilia-sueño, 1062
  control motor, 915
  funciones, autonómicas, 974
    cognitivas, 975
    motoras, 971
  y memoria, 1077
  y regulación de la presión arterial, 337
  y regulación del tono muscular, 933
  y sistema auditivo, 900
Cerebro, actividad bioeléctrica, 1015
  dividido, 1085
  estructuras hipnógenas, 1055
Cerebrocerebelo, 966, 970
Cerebrósidos, 519
Ceruleína, 234
Cerveau isolé, 1054
α-Cetoácidos, 532
Cetoacidosis, 517, 583
Cetogénesis, 589, 590
  hepática, inhibición por la insulina, 586
α-Cetoglutarato, 506, 523, 532
  síntesis glial, 780
α-Cetoglutarato-deshidrogenasa, 506
Cetonemia, 583
Cetonuria, 583
9-Cetorreductasa, 463
Cetosis, 583
17-Cetosteroides, 657, 659, 703
CFU-E, 119
cGMP. *Véase* Guanosina-3′,5′-monofosfato cíclico
cGMP-fosfodiesterasa en los fotorreceptores, 887
CGRP. *Véase* Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Chagas, enfermedad de, 262
CHCM. *Véase* Concentración hemoglobínica corpuscular media
Chispas de calcio, 75
Choque de la punta, 323
Christmas, enfermedad de, 138
CHTP. *Véase* Células hemopoyéticas troncales pluripotentes
Chvostek, signo de, 609
CI. *Véase* Capacidad inspiratoria
Ciclo(s), del ácido cítrico, 506
  de los ácidos tricarboxílicos, 506
  cardíaco, 279
  de Cori, 509
  del embarazo, 696
  endometrial, 714
  estral, 695
  hambre-saciedad, 163
  de Krebs, 504
  de la lactancia, 696
  luz/oscuridad como sincronizador biológico, 1010, 1048
  menstrual, 695, 710
  de las pentosas, 506
  de respuesta sexual, 729
  sexual(es), 693
    diario, 695
    estacional, 694
    vital, 694
  de sueño, 1045
  de la urea, 532
  vigilia-sueño, neurotransmisores, 1066
Ciclobilirrubina, 117
Ciclooxigenasa, 522, 762
  en la agregación plaquetaria, 135
Ciclopentanoperhidrofenantreno, 657
Ciclosporina A, 464
Cigoto, 679, 721, 728
  implantación, 731
Cinasa, de la cadena liviana de la miosina (MLCK), en la activación plaquetaria, 134
    en la contracción del músculo liso, 72, 82
  dependiente de calcio-calmodulina (CaMKII), en la contracción del músculo liso, 82
    en la potenciación de largo plazo, 1078
    en la relajación del músculo cardíaco, 84
Cinc, almacenamiento hepático, 212
  recomendación nutricional, 562
Cinestesia, 828
  aferencias fusales y, 930
Cinética, de inhibición competitiva, 12, 14
  de saturación, 12, 13, 21
Cingulina, 226
Cininas, 135
  receptores de, 345
Cininasa, I, 345
  II, 345
Cininógeno, de alto peso molecular (HMWK), 138, 345
  de bajo peso molecular (LMWK), 345
Cinocilio, 983
Ciproheptadina y secreción de GH, 628
Circuito(s), neuronales, 771
    recurrentes, 772
  reverberante, 923
  rítmico, 923
  visuales, formación, 891
Circulación, cerebral, 361
  colateral, 308
  coronaria, 306
  cutánea, 357
  enterohepática de ácidos biliares, 220
  esplácnica, 363
  fetal, 354
    cambios al nacer, 356
    regulación, 356
  hepática, 365
  mesentérica, 363
  muscular, 359
  placentaria, regulación, 356
  pulmonar, 427
  en el recién nacido, 357
  renal, 447, 461
    control nervioso, 465
    regulación humoral, 463
Circunvolución, angular, 1082, 1083
  frontal media, 1083
  precentral, 937, 939
Cirrosis hepática, 365, 387
Cisteína, 524
Cisterna subsarcolémica, 66
Citidina-difosfodiacilglicerol, 517
Citidina-trifosfato (CTP), 502, 517
Citocinas, clasificación funcional, 156
  funciones, 156
  en la hemopoyesis, 100, 153
  en la inmunidad, 155
  y modulación de funciones ováricas, 716
  y secreción intestinal, 195
Citocromo(s), 503
  b_5, 514
  hem en, 114, 115
  P_{450}, 211, 348, 762
    e hidroxilación de esteroides, 659
Citocromooxidasa, 502
Citocromo-reductasa, 502
Citosina (C), 525
Citotoxicidad por complemento, 153
Citotóxicos y crecimiento fetal, 749
Citotrofoblasto, 732
Citrato, 506
  desdoblamiento, 586
  óseo, 607
  en la síntesis de ácidos grasos, 514
Citrato-sintasa, 506
Citrulina, 532
Clampeo de voltaje, 767
Clarke, columna de, 830, 969
Clatrina, 520, 579, 756
Clearance, 451
  de agua libre, 459
  osmolar, 459
Climaterio, 694
CLIP (péptido corticotropo del lóbulo intermedio), 624

Cloasma gravídico, 740
Clomifeno, inducción de la ovulación con, 691
Clomipramina y secreción de GH, 628
Clonación, 680, 723
Clonidina, 805
  y secreción de GH, 628
Clonus, 934
Cloranfenicol, toxicidad en el recién nacido, 118
Cloro, canales de. *Véase* Canales de cloro
  en líquidos orgánicos, 478
  reabsorción proximal, 454
  en la saliva, 180
  transporte intestinal, 202
Clorofila, 114, 115
Clorpromazina y eyaculación, 731
Cloruro de sodio, filtración glomerular, 451
CNP. *Véase* Péptido natriurético C
Coactivación α-γ, 929, 930
Coagulación sanguínea, 132, 136
  etapas, 137
  hipótesis de la cascada, 136
  in vivo, 139
  pruebas de, 142
  vía extrínseca, 137, 138
  vía intrínseca, 137, 138
Cobre, almacenamiento hepático, 212
Cocaína, efecto reforzador positivo, 1091
  inhibición de la recaptación de noradrenalina, 806, 812
  transporte centrípeto por el sistema olfatorio, 872
Cociente, de extracción de oxígeno, 422
  de Gibbs-Donnan, 490
  respiratorio, 412, 500
    en el embarazo, 737
  ventilación/perfusión, 432
    e intercambio gaseoso, 433, 438
Cóclea. *Véase* Caracol
Codificación neural, 818
Código, de frecuencia, 820
  genético, 525
  de población, 820
Codón, 525
  de iniciación, 530
  de terminación, 530
Coeficiente, de actividad de una sustancia, 18
  de difusión, 8
  de filtración, 449
    capilar, 385
  de partición (K), 10
  de permeabilidad (P), 10
  de reflexión (σ), 4, 381, 492
  de solubilidad, de los gases, 407
    del dióxido de carbono, 424, 496
    del oxígeno, 418
Coenzima Q (CoQ), 503
Cofactor de la heparina, 141
Colaboración T-B, 158
Colagenasa, 191
Colágeno, 380, 396
  y activación plaquetaria, 134
  dental, 601
  en la matriz ósea, 597, 599
Colagenopatías, 159
Colecalciferol. *Véase* Vitamina D_3
Colecistocinina (CCK), 234
  y evacuación de la vesícula, 214
  inhibición de la secreción gástrica, 188
  y liberación de somatostatina, 591
  y motilidad del intestino delgado, 175
  como neurotransmisor, 758
  regulación de la ingesta, 556, 559
  y secreción de calcitonina, 611
  y secreción de GH, 628
  y secreción de glucagón, 588
  y secreción pancreática exocrina, 193
  señal de saciedad, 163, 999
  succión mamaria y liberación de, 726
Colesterol, 515, 568
  en la bilis, 220, 229
  corporal, 553
  y esteroides, 658
  plasmático y enfermedad coronaria, 521
  síntesis, 519
  valores deseables, 521
Colesterol-aciltransferasa, 210
Colesterol-desmolasa, 658
Colesterol-esterasa, 191
Colesterol-éster-hidrolasa, 661
Colesterol-éster-sintetasa, 661
Colesterol-7α-hidroxilasa, 220, 221
Colesterolemia, en el embarazo, 736
  en el hipotiroidismo, 648
Colículo, inferior, 904
    neurotransmisores, 906
  superior, 834, 951, 959
Colina, captación neuronal, 807
  como precursor de acetilcolina, 806
Colina-acetiltransferasa (CAT), 757, 806
Colipasa pancreática, 190, 205
Coloide tiroideo, 638
Colores, percepción de los, 884, 885, 889, 890
Columna, de Clarke, 830, 969
  de dominancia ocular, 890, 891
  motora, 939
Coma hipoglucémico, 584
Comida(s), ficticia, 187
  proteicas y secreción de GH, 629
Compartimiento(s), acuosos del organismo, 476
    alteraciones del volumen y de la osmolaridad, 479
    regulación del volumen y de la osmolaridad, 481
  extracelular, expansión isotónica, 480
  de poblaciones de células hemopoyéticas, 100
  transcelular, 478
Compatibilidad, mayor, 146
  menor, 146
Complejo, amigdalino, 1092
  calcio-calmodulina (Ca-CaM), en la acción de segundos mensajeros, 762
    en el metabolismo del glucógeno, 509
    y secreción de insulina, 576
    como tercer mensajero, 542
  CD3, 157
  lítico de ataque, 154
  mayor de histocompatibilidad (MHC), 155
    activación de la microglia, 788
    en la fisiopatogenia de la miastenia gravis, 764
  motor, migratorio interdigestivo (MMC), 171, 173
    rectal, 176
  olivar superior, 903
    neurotransmisores, 903
  QRS, 254, 256
  de rigor, 69
  trombina-antitrombina (TAT), 141
Complemento, 153
  activación del, 139
    vía alternativa, 155
    vía clásica, 154
  activación de la microglia, 788
Complianeia, 295
Comportamiento onírico, 1065
Composición química del organismo, 499, 550
Compuerta, mecanismo de, 922
Compuestos carbámicos, 114
COMT. *Véase* Catecol-O-metiltransferasa
Comunicación, autocrina y paracrina en la adenohipófisis, 621
  intercelular, 534
Concentración hemoglobínica corpuscular media (CHCM), 111
Conciencia, pérdida por depresión propagada de la actividad cortical, 1021
Condensador, 34
Condón, 717
Condrogénesis, acción de la GH, 625
Conducción, saltatoria, 46, 770, 775
Conducta, alimentaria, 161, 998
    regulación, 162
  sexual, activación de sistemas analgésicos endógenos, 854
    hipotálamo y, 1005
    hormonas y, 728
    sistema nervioso y, 730
Conductancia de la membrana plasmática (g_m), 33, 34
Conducto(s), arterioso, 355, 734
    cese del flujo sanguíneo, 356
  coclear, 895
  hepatocolédoco, funciones, 215
  de Müller, 682, 697
  semicirculares, 982, 984, 991
  venoso, 354
  de Wolff, 682, 697
Conectina, 64
Conexina, 754
  43 (Cx43), 778
Conexón, 754
Congestión venosa, 387
Conn, síndrome de, 669
Cono(s), 885
    desensibilización, 888
    tipos, y visión de los colores, 885, 887, 890
  axónico, 753, 754
Constante, de Faraday (F), 21
  de los gases (R), 21
  de longitud o de espacio (λ), 36, 765
  de oxígeno en el embarazo, 737
  de tiempo (τ), 765
Consumo miocárdico de oxígeno ($M\dot{V}_{O_2}$), 315
Contacto, fase de (coagulación), 138
Contenido de oxígeno en la sangre (C_{O_2}), 419
Contracción(es), auxotónica, 85, 287
  de Braxton-Hicks, 742, 743
  de hambre, 171
  isométrica, 85
  isotónica, 85, 91
    a poscarga, 91
  muscular, 51
    bases moleculares, 67
    mecanismo, 67
    modulación de la fuerza de contracción, 78
    papel del calcio, 69, 72
    tipos, 85
  simple, 78
  uterinas, en el alumbramiento y el puerperio, 745
    en el embarazo, 742
    en el parto, 742
      funciones, 744
    en el preparto, 742
    propagación, 743
Contracorriente, en el lecho cutáneo, 358
  mecanismo de, e hipertonicidad del intersticio medular, 457
  en las vellosidades intestinales, 364
Contractilidad, miocárdica, 290
  uterina durante el embarazo, 739
Contrapulsación aórtica, 309
Contratransportador, 21
Contratransporte, 15, 21, 451
Control, de entrada, 857
  motor, niveles, 915
  por retroalimentación, 543, 621, 998
Convección, 381, 389
Convergencia sináptica, 772, 823, 921
  en el sistema olfatorio, 872
Convertasa. *Véase* Enzima convertidora de la angiotensina
Convulsiones experimentales, 1037
Coproporfirinógeno, 115
CoQ. *Véase* Coenzima Q
Corazón, actividad eléctrica, 244
  atontado, 319
  control neurovegetativo, 367
  función de bomba, 279
  como órgano endocrino, 266
Cordón, anterolateral de la médula, 832, 852
  posterior de la médula espinal, 830, 852
Cordotomía anterolateral, 834
Corea, 963
  de Huntington, 963
Cori, ciclo de, 509
Corion, frondoso, 732
  leve o calvo, 732
Cornezuelo de centeno, derivados, e inhibición de la prolactina, 688, 692
Corona radiada, 710, 728
Coronarias, 306
Corpúsculo, de Barr, 683
  F, 683
  de Golgi-Mazzoni, 828
  gustativo, 861
  de Meissner, 819, 823, 826
  de Pacini, 819, 823, 826, 828, 829
  de Ruffini, 826, 828
Corriente(s), de la bomba de sodio (I_{pomp}), 249
  de calcio (I_{Ca}), 249, 370, 371
  catiónica singular (I_f), 252, 253, 370
  de cloro, dependiente de calcio ($I_{Cl(Ca)}$), 249
    estimulada por el AMP cíclico ($I_{Cl(cAMP)}$), 249
  de compuerta, 42
  del intercambiador Na^+/Ca^{2+} ($I_{Na/Ca}$), 250
  de lesión, 29

Corriente(s) (*cont.*)
  local, 769
  M en la neurona ganglionar autonómica, 811
  macroscópica, 45
  microscópica, 45
  de potasio (I_K), 40
    activada por la acetilcolina ($I_{K(ACh)}$), 249, 375
    por el canal rectificador hacia adentro (I_{K1}), 246
    sensible al ATP ($I_{K(ATP)}$), 250
    tardía (I_K), 249
      de activación lenta (I_{Ks}), 249, 254
      de activación rápida (I_{Kr}), 249, 254
  de sodio (I_{Na}), 40, 247
    de fondo ($I_{Na\text{-}B}$), 253
  transitoria hacia afuera (I_{to}), 248
Corteza, auditiva, 907
    actividad unitaria, 908
    neurotransmisores, 908
    organización tonotópica, 908
    potenciales provocados, 909
    primaria (A1), 907
  cerebelosa, organización, 967
    representaciones somatotópicas, 969
  cerebral, 1022
    actividad bioeléctrica, 1015
    y presión arterial, 336
    y sueño, 1060
  del cíngulo, y emociones, 1089, 1094
    y respuesta emocional ante el dolor, 853
  entorrinal y memoria, 1077, 1079
  estriada, 883
  extraestriada, 883
  gustativa, 865
  de la ínsula como corteza gustativa, 865
  motora, 915. *Véase también* Area motora
    y ganglios basales, 958
    organización, 937
    regulación del tono muscular, 934
  para los movimientos oculares, 915. *Véase* Campo ocular
  olfatoria primaria, 878
  del opérculo frontoparietal como corteza gustativa, 865
  orbitofrontal, y emociones, 1094
    posterior (corteza gustativa secundaria), 865
  parietal y memoria, 1077, 1079
  prefrontal, y fenómenos motivacionales, 1090
    y memoria de trabajo, 1075, 1077, 1079
  prepiriforme y conducta alimentaria, 557
  somatosensorial, 836
    organización columnar, 838
  suprarrenal, fisiología, 657
    regulación, 660
  visual primaria (V1), 883, 889
    organización columnar, 890
Corti, órgano de, 895, 896
Corticoliberina. *Véase* Hormona liberadora de corticotrofina
Corticosteroides. *Véase también* Glucocorticoides, Mineralocorticoides
  potencia relativa, 667
Corticosterona, 657, 658
Corticotrofina. *Véase* Adrenocorticotrofina
Corticotropo, 620
Cortisol, 657, 658
  fetal y desencadenamiento del parto, 746
  y secreción de glucagón, 589
  y secreción de parathormona, 607
Cortocircuito venoarterial pulmonar, 434, 438
Cosquillas, 834
Cosquilleo, 827
Cotransmisión autonómica, 809
Cotransportador, 21
  H^+/lactato, 28
  Na^+/Cl^-, 451, 458
  Na^+/HCO_3^-, 245
  Na^+/lactato, 28
Cotransporte, 16, 21
  2 $Cl^-/Na^+/K^+$, 21, 27, 451, 456, 781
    y absorción intestinal de electrólitos, 200, 201
  Na^+/glucosa, 28, 455
  Na^+/HCO_3^-, 21, 28, 488, 775
  sodio/yoduro, 28
CP. *Véase* Calponina
CPT. *Véase* Capacidad pulmonar total
Craneofaringioma, 613
CRE. *Véase* Elemento nuclear de respuesta al cAMP
Creatina, fosfato de, 479, 502
Creatinina, 450
Creatinuria en el hipertiroidismo, 647
CREB. *Véase* Proteína de unión de elementos de respuesta al cAMP
Crecimiento, acción de las hormonas tiroideas, 646
    papel de la hipófisis, 624
  fetal, 748
    factores fetales, 749
    factores maternos, 748
    factores placentarios, 749
CREM. *Véase* Factor modulador del elemento de respuesta al cAMP
Cresta acústica, 982
Cretinismo, 646, 649, 654
  endémico, 645, 654
CRF (factor liberador de corticotrofina). *Véase* Hormona liberadora de corticotrofina
CRF. *Véase* Capacidad residual funcional
CRH. *Véase* Hormona liberadora de corticotrofina
Crigler-Najjar, síndrome de, 118
Criptorquidia y función testicular, 701, 705
Cristal(es), del esmalte dental, 602
  de hidroxiapatita, 597, 598, 600
Cromatóforos, 622
Cromógenos, 118
Cromogranina, 672
Cromosomas sexuales, 679, 728
Cronaxia, 38, 770
Cronotropismo (efecto cronotrópico), 370
CSF-1, 101-103
Cuadrantes de la retina, 888
Cualidad del estímulo, codificación, 819
Cuanto eritropoyético, teoría del, 121
Cuerpo(s), albicans, 713
  calloso, efectos de su sección sobre las funciones cerebrales, 1086
  carotídeo, 341
  cetónicos, 583
    formación, 517
    y secreción de insulina, 577
  densos, 63
  lúteo, 713
Cultivo clonal de células de médula ósea, 101
Cúmulo prolígero, 710
Cúpula, 982
Curva(s), de amortiguación normal, 483
  de disociación, de la oxihemoglobina, 113, 419
    del dióxido de carbono, 426
  de equilibrio de la hemoglobina con el oxígeno, 113
  flujo-volumen, 401
  de sintonía, 900, 902, 908, 911
  de titulación, 494
  de tolerancia a la glucosa en el hipertiroidismo, 648
Cushing, síndrome de, 665, 668
Cutícula, 983
CV. *Véase* Capacidad vital
CVF. *Véase* Capacidad vital forzada
CYP11B1, 658, 669
CYP11B2, 658, 669

D_I, D_{II}, D_{III}, 255
DA. *Véase* Dopamina
Dador universal, 146
DAG. *Véase* Diacilglicerol
Davenport, diagrama de, 482, 484, 485
DBP. *Véase* Proteína ligadora de vitamina D
o,p'-DDD, 659, 669
Debilidad muscular, 950
Decibel, 893
Decidua, parietal, 731
  refleja, 731
Decorticación, rigidez por, 935
Dedos de cinc, 538, 663
Defecación, 177
Defensa, reacción de, hipotálamo y, 1005
Degeneración walleriana, 789
Deglución, 169
  fase esofágica, 169, 170
  fase faríngea, 169, 170
  fase preparatoria oral, 169, 170
  reflejo de la, 170, 812
7-Dehidrocolesterol, 602, 603
Dehidroepiandrosterona, 657, 658, 659, 703
Del Castillo, Trabucco y de la Balze, síndrome de, 705
Demencia, 1077
Dendritas, 753, 754
Densidad de corriente iónica total (I_T), 31
Dentina, 601
Dependencia, 1091
Deposición ósea, 598
Depresión, y conducta alimentaria, 560
    disminución de receptores de glucocorticoides, 670
    esquema corporal en la, 845
    estacional, 1014
    y secreción de melatonina, 636
  de largo plazo en células de Purkinje, papel en el aprendizaje motor, 974
  propagada de la actividad cortical, 1021
Depuración, de agua libre, 459
  osmótica, 459
  de paraaminohipurato, 452
  plasmática, 450
Derivaciones, bipolares, 255
  EEG, 1017
  estándar, 255
  precordiales, 257
  unipolares, ampliadas, 257
    de los miembros, 257
Dermatoma, 825
Dermatomiositis, 926
Derrame pericárdico, 295
Desaferentación, dolor por, 858
Desaminación, 511
Descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (DAA), 757, 796
Descerebración, rigidez, por, 934, 935
Desensibilización de receptores, 763, 803, 809
Desequilibrio ácido-base, 484
Deshidratación, 479, 481
  celular y secreción de hormona antidiurética, 1002
3β-ol-Deshidrogenasa, 658, 662
Desincronización interna espontánea, 1013
Desipramina y secreción de GH, 628
Desmina, 64
17,20-Desmolasa, 703
20,22-Desmolasa, 704
Desmopresina, 617
Desnervación, hipersensibilidad por, 767, 926
Desnutrición y función testicular, 701
11-Desoxicortisol, 658
Desoxicorticosterona (DOC), 657, 658
Desoxirribonucleasa pancreática, 192
Desoxirribosa, 524
Despertar EEG y despertar comportamental, 1053
Desplazamiento de los líquidos, 241
Despolarización, 37, 40, 42, 755
  pospotencial (DPP), 53
  de receptores, 817
Determinante antigénico, 151, 156
Detrusor, 813
Dexametasona, 659, 667
Dextrano, sulfato de, y fase de contacto de la coagulación, 138
DHT. *Véase* 5α-Dihidrotestosterona
Diabetes, insípida, 459, 460, 617, 1004
  mellitus, 459, 504, 517, 582
    disminución de receptores de glucocorticoides, 670
    esteroidea, 665
    e hipertensión arterial, 346
    en el hipertiroidismo, 648
    neuropatía en la, 926
    tipo 2, 574
      en personas jóvenes, 577
Diacilglicerol (DAG), 51, 518
  en la contracción del músculo liso, 77, 82
  y secreción de insulina, 575
  como segundo mensajero, 542, 761, 762
    del receptor α_1, 675, 801
    de receptores muscarínicos, 809
  en la síntesis de triglicéridos, 515
Diacilglicerol-aciltransferasa, 515
Díada, 66
Diaforasa, 114
Diafragma, 392
Diagrama, de Davenport, 482, 484, 485
  de Siggaard-Andersen, 486
Diapédesis leucocitaria, 127

Diazorreactivo de van den Bergh, 117
Diazóxido y secreción de insulina, 578
Dientes, 601
    intercambio mineral, 602
    sustancia mineral, 602
Diferencia arteriovenosa en el contenido de oxígeno ($C(a-v)_{O_2}$), 422
1,3-Difosfoglicerato (1,3-DPG), 504
2,3-Difosfoglicerato (2,3-DPG), y afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, 421
    en el hipotiroidismo, 650
Difosfonatos, 599
Difusión, 381
    alveolocapilar, 389
    facilitada, 11
        en la barrera hematoencefálica, 784
        en el intercambio fetomaterno, 733
    de gases por la membrana alveolocapilar, 412
    de neurotransmisores, 758
    pasiva en la barrera hematoencefálica, 784
    simple, 8
        en el intercambio fetomaterno, 733
Digestión, 197, 203
Digital y consumo miocárdico de oxígeno, 318
Dihidrocortisol, 659
Dihidropiridinas, 49, 54, 249
    receptor de, 66
Dihidrotaquisterol, 602
    calcifilaxis por, 601
5α-Dihidrotestosterona (DHT), y diferenciación sexual, 681, 697
Dihidroxiacetona, 511, 517
Dihidroxiacetona-fosfato, 511
1α,25-Dihidroxicolecalciferol, 203. *Véase* Calcitriol
24,25-Dihidroxicolecalciferol, 603
1α,25-Dihidroxiergocalciferol. *Véase* Calcitriol
24,25-Dihidroxiergocalciferol, 603
3,4-L-Dihidroxifenilalanina. *Véase* L-dopa
Dihidroxifeniletilamina. *Véase* Dopamina
3,4-Dihidroxifenilglicol (DOPEG), 673
Dilución, de colorantes, 302
    método de, 95
Dinorfinas, 855
    y circulación cerebral, 362
Dinucleótido, de flavina y adenina (FAD$^+$), 502
    de nicotinamida y adenina (NAD$^+$), 502
Diodrast, 452
Dióxido de carbono, difusión, 414
    disuelto en la sangre, 424
    intercambio fetomaterno, 734
    transporte por la sangre, 424
Dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), 397, 666
Disacaridasas, 203
    intestinales, 194
Discinesias, 963
Discos intercalares, 59, 253
Discriminación, de dos puntos, 825, 830
    espacial de la superficie corporal, 825
Disfagia, 170
Disgenesia, gonadal, 683, 704
    tubular, 683
Dismetría, 971, 972
Dismorfología, 845
Disolución, 17
Disolvente, 17
Dispositivo intrauterino (DIU), 717
Distensibilidad, intersticial, 384
    miocárdica, 295
    pulmonar, 395
        variaciones regionales y ventilación, 432
    torácica, 398
Distensión visceral, sensación, 824, 830
Distonías, 963
Distrofia de Duchenne, 926
DIT. *Véase* 3,5-Diyodotirosina
Diuresis, hídrica, 459
    osmótica, 459
    por presión, 336
Diuréticos, del asa, 27, 469
    tiazídicos, 458
Divergencia sináptica, 772, 823, 921
    y campo periférico muscular de la neurona corticoespinal, 939
3,5-Diyodotirosina (DIT), 643
D_L. *Véase* Capacidad de difusión pulmonar
DNA. *Véase* Acido desoxirribonucleico
DNA-polimerasa, I, 527
    III, 526
Doble dominancia, 1084
DOC. *Véase* Desoxicorticosterona
Dolor, 819, 824, 830, 834, 848
    alteraciones de la percepción del, 858
    central, 858
    componente emocional-afectivo, 852
    componente sensorial-discriminativo, 852
    por contracciones uterinas, 745
    control por las aferencias periféricas, 857
    lento, 851
    modulación por los ganglios basales, 961
    profundo, 857
    rápido, 851
    referido, 857
    talámico, 858
    visceral, 857
DOMA. *Véase* Acido 3,4-dihidroximandélico
Dominancia hemisférica, diagnóstico, 1084
    doble, 1084
Donnan, equilibrio, 5, 18
    relación, 7, 18, 30
L-dopa (3,4-L-dihidroxifenilalanina), 671, 757, 796
    en la enfermedad de Parkinson, 962
    e inhibición de la lactancia, 726
    y secreción de GH, 628
Dopa-descarboxilasa, 672
    en la barrera hematoencefálica, 785
Dopamina (DA), 619, 684, 687, 757, 994
    balance con la acetilcolina en el estriado, 955, 962, 963
    y circulación renal, 464
    y conducta fágica, 560
    y efecto reforzador positivo, 1091
    en la formación reticular, 1052, 1066
    inhibición de la liberación de prolactina, 619, 684, 687, 994
    y liberación de somatostatina, 591
    y memoria, 1080
    como neurotransmisor, 757
    como precursor de noradrenalina, 671, 796
    en los quimiorreceptores, 442
    y secreción de calcitonina, 611
Dopamina-β-hidroxilasa (DBH), 672, 757, 796
DOPEG. *Véase* 3,4-Dihidroxifenilglicol
Doppler, efecto, 326, 330
    color, 327
    continuo, 327
    pulsado, 327
    tisular, 332
Down regulation. *Véase* Receptores, regulación por disminución de la expresión
$dP/dt_{máx}$, 280, 287
$dP/dt_{mín}$, 281, 293
1,3-DPG. *Véase* 1,3-Difosfoglicerato
2,3-DPG. *Véase* 2,3-Difosfoglicerato
DPP. *Véase* Despolarización pospotencial
DPPC. *Véase* Dipalmitoil-fosfatidilcolina
Drogas, adictivas, mecanismo, 1091
    antitiroideas o bocígenas, 644
    prohibidas y función reproductora, 685
    psicodélicas, y alucinaciones, 822
Dromotropismo (efecto dromotrópico), 370
        y eyaculación, 731
DSIP. *Véase* Péptido inductor de sueño delta
Duchenne, distrofia de, 926
Dulce, sabor, 860
    mecanismos de transducción, 862
Duplex, teoría, 904
Duración del estímulo, codificación, 818, 820
    percepción, 822

E_{Cl}. *Véase* Potencial de equilibrio del cloro
E_D. *Véase* Potencial eléctrico Donnan
E_K. *Véase* Potencial de equilibrio del potasio
E_m. *Véase* Potencial de membrana
E_{Na}. *Véase* Potencial de equilibrio del sodio
ECA. *Véase* Enzima convertidora de la angiotensina
Eco de Kemp, 899
Ecocardiografía, 326
    de modo A, 327
    de modo B, 327, 328-330
    de modo M, 327, 329-330
    tridimensional, 332
Eco-Doppler, 328, 330
Ecuación, de Bohr, 411
    del espacio muerto, 411
    del gas alveolar, 412
    de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK), 31, 54
    de Harris-Benedict, 565
    de Henderson-Hasselbalch, 482, 493
    de Nernst, 5, 29
    de van't Hoff, 3, 18, 491
EDCF. *Véase* Factor constrictor derivado del endotelio
Edema, intersticial, 387
    pulmonar, 398, 430
    por quemaduras de la piel, 385
EDHF. *Véase* Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
EDRF. *Véase* Factor relajante derivado del endotelio
EDTA, 450
EEG. *Véase* Electroencefalograma
Efecto, Anrep, 292
    Bohr, 421
    Bowditch, 291
    Doppler, 326, 330
    enterogastrona, 189
    Fahraeus-Lindqvist, 298
    Haldane, 425, 482
    "trans" del sustrato, 15
    Wolff-Chaikoff, 640, 645
EGF. *Véase* Factor de crecimiento epidérmico
EHH. *Véase* Electrograma del haz de His
Eicosanoides, 521
Einthoven, triángulo de, 255, 259
Eje eléctrico del corazón, 259
Ejercicio, activación de sistemas analgésicos endógenos, 854
    en la altura, efecto sobre la Pc'_{O_2}, 414
    control de la ventilación, 444
    y estructura ósea, 600
    e ingesta de alimentos, 556, 558, 559
    regulación del flujo vascular muscular, 360
    y secreción de ADH, 616
    y transporte de oxígeno, 421
Elastasa, 191
Elastina, 396
    microfibrillas asociadas con, y activación plaquetaria, 134
Electrocardiograma (ECG), 254
    y potencial de acción ventricular, 254
Electrochoque, 1038
Electrocorticograma, 1015
Electrodifusión libre, 11
Electroencefalograma (EEG), 1015, 1016, 1018
    actividad, β, 1019
        δ, 1020
            en el sueño, 1043
        γ, 1020
        neuronal y, 1015
    análisis de frecuencias, 1017
    bandas de frecuencia, 1018
    bases neuroanatómicas, 1022
    complejos K, 1043, 1044
    factores que influyen en el, 1021
    génesis de las ondas, 1023
    husos del sueño, 1043
    ontogenia, 1020
    patológico, 1036
    ritmo, α, 1019
            desaparición en el sueño, 1043
        μ, 1020
        θ, 1020
            como sincronizador biológico, 1045
            hipocámpico, 1045
    sistema internacional 10/20, 1017
    en el sueño lento, 1042
    en el sueño paradójico, 1043
Electrograma(s), 1015
    del haz de His (EHH), 259, 263
    intracardíacos, 259
Electrólitos, absorción intestinal, 200
    débiles, 490
    disociación, 489
    fuertes, 490
    en líquidos orgánicos, 478
Electromiograma, 924
Electroneutralidad, ley de la, 478
    macroscópica, 6
Electroolfatograma, 870
Electrovomerograma, 880
Elefantiasis, 387
Elemento(s), nuclear de respuesta al AMP cíclico (CRE), 541, 763
        en la potenciación de largo plazo, 1078
        receptor adrenérgico β y, 803
    de respuesta hormonal, 538, 663

Eliminación de catabolitos y sustancias extrañas, 445
Embarazo, diagnóstico, 691
  duración, 731
  ectópico, 731
  y función tiroidea, 641
  glándula mamaria en el, 725, 739
  hipófisis en el, 691
  tracto genital en el, 731, 739
Embden-Meyerhof, vía de, 504
Embolia pulmonar, 436
Eminencia media hipotalámica, 613, 994
  y órganos circunventriculares, 785
Emociones, bases neurales, 1089
  y memoria, 1079
  y percepción de los estímulos, 822
Enanismo, endocrino, 631
  hipofisario, 622, 630
  con infantilismo, 625, 630
Encefalinas, 855
  y circulación cerebral, 362
  y motilidad del intestino delgado, 175
  como neurotransmisores, 758
  en el sistema analgésico endógeno, 854
Encefalización, 915
Encéphale isolé, 1054
Endemia bociocretínica, 645, 654
Endocitosis, de hormonas, 538, 579
  de LDL, 520
  tubular, 451
Endocrinología, 534
  gravídica, 737
Endolinfa, 895, 982
Endomitosis, 129
Endonucleasa, 527
Endoperóxidos, 348
  cíclicos, en la agregación plaquetaria, 135
  liberación endotelial, 277
α-Endorfina, 620, 855
β-Endorfina, 620, 624, 660, 855
  y conducta alimentaria, 560
  y memoria, 1080
  succión mamaria y liberación de, 726
γ-Endorfina, 620, 624, 855
Endorfinas, y secreción de ADH, 616
  y secreción de GH, 628
Endotelina(s), acción natriurética, 468
    y ADH, 461
    en la contracción del músculo liso, 76
    efectos biológicos, 348
    y exposición al frío, 359
  1 (ET-1), 238, 347
    y circulación cerebral, 363
    y circulación placentaria, 356
    y circulación renal, 464
    y contractilidad gástrica, 173
    y flujo vascular muscular, 360
    liberación endotelial, 276
    y péptidos natriuréticos, 268, 269
  2 (ET-2), 238, 347
  3 (ET-3), 238, 347
  β, 347
Endotelio, regulación de la hemostasia, 277
    regulación del tono vascular, 272
    sustancias secretadas por el, 271
  capilar, 380
Energía, 500, 551
  específica, 817
  libre, 500
  requerimiento diario, 499
Enfermedad(es), de Addison, 624, 669
  de Alzheimer, memoria en la, 1075, 1077
  autoinmunes, 159
  de Basedow, 655
  de Chagas, 262
  de Christmas, 138
  coronaria aterosclerótica, 262
    colesterol plasmático y, 521
  de Graves, 655
  hemolítica del recién nacido, 145
  maniacodepresiva y secreción de melatonina, 636
  de la motoneurona inferior, 924, 925
  de Parkinson, 933, 935, 962
  de Plummer, 655
  pulmonar, obstructiva, 401, 438
      crónica (EPOC), 443
    restrictiva, 398
  de Sheehan, 622
  de Simmonds, 622
  de von Gierke, 509
  de von Recklinghausen, 610
  de von Willebrand, 135
Enfisema pulmonar, 398, 401, 413, 415, 432
Entalpía, 500
Enterocinasa, 191, 194
Enteroglucagón (glucagón intestinal, GLP-1), 193, 198, 237
  y liberación de somatostatina, 591
  y secreción de insulina, 577, 587
Entropía, 501
Enuresis, 474
Enzima, convertidora de la angiotensina (ECA), 277, 343, 471
    inhibidores de la, 344
    en el intestino, 204
  convertidora de la endotelina (ECE), 347
  desramificante, 507
  málica, 514
  ramificante, 510
Eosinófilos, 96, 102, 103, 126
Ependimoglia, 774
EPI. *Véase* Inhibidor de la vía extrínseca
Epífisis, 632
Epilepsia, 1037
  del lóbulo temporal, 1094
  psicomotora, 1037
Epinefrina (E). *Véase* Adrenalina
Epítopo, 151
Epo. *Véase* Eritropoyetina
Epoxiácidos, 349
Equilibrio, ácido-base, 445, 481
    celular, 487
    y excreción de potasio, 469
    papel del riñón, 469
  Donnan, 5, 18
  electroquímico, 4
  estado de, 2
  Gibbs-Donnan, 490
  hidroelectrolítico, hipotálamo y, 1001
  iónico, 445
  osmótico, 2
    entre compartimientos, 479
  químico, 4
Equivalente gramo (Eq), 18, 489
ERC. *Véase* Células progenitoras eritrocíticas
Erección, 729
  control nervioso, 730
  en el sueño, 1042
Ergocalciferol. *Véase* Vitamina D_2
Ergosterol, 602
Eritritol, 219
Eritroblasto(s), 108
  basófilo, 108, 119
  ortocromático, 108, 119
  policromatófilo, 108, 119
Eritroblastosis fetal, 145
Eritrocatéresis, 126
Eritrocito(s), 96, 99, 103, 109
  antígenos de grupos sanguíneos en los, 143
  características, 107
  concentración, 109
    edad y, 110
    embarazo y, 110
    sexo y, 109
  estructura y función, 109
  fragilidad osmótica, 98
  inmaduros o nucleados, 108
  maduros, 108
  seudoaglutinación, 97
  vida media, 107, 110
Eritrón, 107
  circulante, 107, 119
  fijo, 107, 119
Eritropoyesis, 107, 119
  inefectiva, 117
  regulación, 120
Eritropoyetina (Epo), 103, 119
  concentración plasmática, 123
  estructura, 123
  síntesis, 121, 124
  vida media, 121
Eritrosedimentación, 97
Escalera, fenómeno de la, 291
  segundo fenómeno de la, 293
Escape, autorregulatorio del flujo esplácnico, 365
  vagal, 374
Escherichia coli, 177
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), 925
Escotomas en la migraña, 1021
Escudero, leyes, 560
  método de, 565
Esferocitos, 98
Esfingomielina, 519
Esfínter, esofágico inferior, funciones, 171
  de Oddi, funciones, 215
  precapilar, 378, 382
  uretral, externo, 813, 814
    interno, 813
Esfuerzo (estrés), de corte o cizallamiento en el endotelio vascular, 274
  parietal, 285
Esmalte dental, 601
Espacio, intervelloso, 732, 734
  muerto, alveolar, 436
    anatómico, 390, 409, 436
    fisiológico, 411, 436
  sináptico, 754
    en uniones neuroefectoras autonómicas, 796
  subaracnoideo, 786
Espasmo, carpopedal, 609
  coronario, 310
  facial, 609
  laríngeo, 609
  miogénico en la hemostasia, 133
  neurogénico en la hemostasia, 133
Espasticidad, 926, 933, 934, 935
Especificidad antigénica, 151
Espectro de potencia, 1017
Esperma, 718, 729
Espermadesinas, 720
Espermátide, 697, 701
Espermatocitos, 697, 701
Espermatogénesis, 697, 701
Espermatogonios, 697, 701
Espermatozoide(s), 679, 697, 719, 728, 730
  capacitación, 720, 730
  inyección intracitoplasmática, 723
  maduración epididimaria, 719
  motilidad hiperactivada, 720
  reacción acrosómica, 720
Espermiogénesis, 697, 701
Espermograma, 718
Espinas dendríticas, 754
Espinocerebelo, 966, 969
Espirometría, 393
Esquelemina, 64
Esquema corporal, 844
Esquizofrenia, alucinaciones en la, 822
  déficit cognitivo en la, 1075
  esquema corporal en la, 844
Estado, de equilibrio, 2
  estacionario, 2
  hemolítico, 109
Estatoestesia, 828
  aferencias fusales y, 930
Esteatorrea e hipovitaminosis D, 605
Estenosis de la arteria renal, 344, 351
Estercobilina, 116, 177
Estereocilios, 896, 983
  y potencial generador, 898
Estereognosia, 816, 830, 841
Esterilidad sin causa aparente, 722
Esteroides, 535, 538
  ováricos, 715
  suprarrenales, 657
    mecanismo de acción, 663
  testiculares, 702
Esteroidogénesis suprarrenal, 658
Esterol-27-hidroxilasa, 220
Estetoscopio, 322
Estimulación fótica y actividad EEG, 1021
Estímulo(s), adecuado, 817
  codificación, de la cualidad o modalidad, 819
    de la duración, 818, 820
    de la intensidad, 818, 820
    de la localización, 820
  discriminación de la intensidad, 821
  duración, 818, 820
  intensidad, 818, 820
  olfatorios, codificación espaciotemporal, 876
  percepción, 820
    de la duración, 822
    de la localización, 822
    umbral de, 821
  umbral o supraumbral, 37, 42, 770
17β-Estradiol, 715
  control del eje hipotalamohipofisoovárico, 714
  fluctuación en el ciclo menstrual, 695, 710

placentario, 733, 738
retroalimentación sobre las gonadotrofinas, 690
secreción por el cuerpo lúteo, 713
síntesis en las células granulosas, 711
testicular, 703
Estrano, derivados del, 657
Estrategia postural, de la cadera, 992
  del tobillo, 992
Estreñimiento, 177
Estreptocinasa, 140
Estrés, activación de sistemas analgésicos endógenos, 854
    e inmunosupresión, 1007, 1008
    y liberación de catecolaminas, 671
    y liberación de CRH, 660
    y liberación de prolactina, 692
    y liberación de vasopresina, 660
    y memoria, 1080
    respuesta al, 1093
    y secreción de ADH, 616
  físico, y función tiroidea, 640
    y secreción de GH, 629
    y secreción medular de catecolaminas, 674
  psíquico, y función testicular, 701
    y función tiroidea, 641
    y secreción de GH, 629
    y secreción medular de catecolaminas, 674
    y termogénesis adaptativa, 564
Estriado, 953
  aferencias, 955
  y ciclo vigilia-sueño, 1062
  eferencias, 956
  y memoria de procedimientos, 1076, 1077
  neurotransmisores, 953
  relaciones sinápticas, 955
  territorio, asociativo, 956
    límbico, 956
    sensitivomotor, 955
  ventral, 953, 956
    y fenómenos motivacionales, 1090
Estrías olfatorias, conexiones, 877
Estricnina, convulsiones por, 1038
Estriol, fetal, 733, 739
  placentario, 733, 738
Estriol, 715
Estriosomas, 954
Estrógenos, 707
  acciones, 715
    antiaterogénica, 715
    sobre la mama, 725
    sobre el útero en el embarazo, 731
  y cáncer de mama, 726
  y desencadenamiento del parto, 747
  efecto de retroalimentación, 692
  en el embarazo, 738, 739
  y función pineal, 634
  y función tiroidea, 641
  y liberación de prolactina, 692
  y metabolismo del calcio, 596
  y producción de IGF-I, 627
  y saciedad, 163
  y secreción biliar, 223
  y secreción de calcitonina, 611
  y secreción de GH, 629
  y secreción de insulina, 578
  secreción testicular, 703
  síntesis, teoría de las dos células, 711, 715
  suprarrenales, 657, 658
  y tono dopaminérgico inhibitorio, 687
  y trombosis, 716
  y vitaminas D, 604
Estrona, 715
  en la menopausia, 716
  placentaria, 733, 738
  testicular, 703
Estroncio 90 (^{90}Sr), depósito óseo, 597, 598
ET-1. *Véase* Endotelina 1
Etanol, y crecimiento fetal, 749
  y liberación de oxitocina, 617
  y secreción de ADH, 617, 618
Etinilestradiol, 693
Etiocolanolona, 659
Eunuco, 702
  fértil, 705
Eunucoide, 702
Eunucoidismo hipogonadotrófico, 622
Evacuación, gástrica, 172
  del recto. *Véase* Defecación
  de la vejiga. *Véase* Micción
Evitación, respuesta condicionada de, 1093
Exanguinotransfusión en la eritroblastosis fetal, 145
Exceso de bases, 484
Excitabilidad, 29, 37
Excitación recíproca simpático-parasimpática, 376
Excreción, 448, 550
Exocitosis de hormonas, 536
Exoftalmos, 655
Exón, 529
Exonucleasa, 527
Extinción, 1076
Extracción distintiva, 817
Extrasístoles, 261
Eyaculación, 729
  control nervioso, 730

Fab, 152
Facies de piedra o de jugador de póquer, 962
Facilitación, espacial, 921
  presináptica, 767
  recíproca, 923
Facilitación-inhibición, de la acción hormonal, 547
Factor(es), activador de las plaquetas, 519
  de agregación plaquetaria (PAF) como mensajero retrógrado en la potenciación de largo plazo, 1078
  apetitivos, 1089
  aversivos, 1089
  de coagulación, 136-142
    vitamina K-dependientes, 136
  constrictor derivado del endotelio (EDCF), 276
  de crecimiento, e inmunidad, 155
    básico derivado de fibroblastos (bFGF), 277
    de células hemopoyéticas, 100
    derivado de las plaquetas (PDGF), 133
      endotelio y, 277
    endotelial, en la fase folicular, 711, 712
    epidérmico (EGF), y crecimiento fetal, 749
      y regeneración hepática, 212
    fibroblástico (FGF) y regeneración hepática, 212
    hepatocitario (HGF), 212
    insulinosímil, I (IGF-I), 581, 627
        en la fase folicular, 711, 712
        y secreción de GH, 630
      II (IGF-II), 581, 627
    nervioso (NGF), acción sobre la neurona simpática, 811
      en las células de Schwann, 775
      y crecimiento fetal, 749
      y síntesis de TH y DBH, 797
  de elongación (EF), 530
  estimulante(s) de colonias, 153, 155
    de granulocitos neutrófilos (G-CSF), 101-104, 128
    de granulocitos neutrófilos y monocitos-macrófagos (GM-CSF), 101-104, 128
      activación de la microglia, 788
    de monocitos-macrófagos (M-CSF), 101-104, 128
      activación de la microglia, 788
  extrínseco, 184
  de la fase de contacto, 137, 138
  Fitzgerald, 138
  Flaujeac, 138
  Fletcher, 138, 345
  Hageman, 127, 138
  hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), 275
    y flujo vascular muscular, 360
    y regulación del flujo sanguíneo, 347
  humorales del sueño, 1067
  inducible por hipoxia 1 (HIF-1), 124
  inductor, de la leucocitosis (LPF), 127
    de sueño delta, 1067
  inhibidor, de la hemopoyesis, 102
    de la leucemia del ratón (LIF), 102
    de la liberación de hormona de crecimiento (GRIF). *Véase* Somatostatina
    de la liberación de prolactina (PIF). *Véase* Dopamina
  de iniciación (IF), 530
  intrínseco, 183, 184, 206
  de liberación (RF), 530
  liberador, de corticotrofina (CRF). *Véase* Hormona liberadora de corticotrofina
    de prolactina (PRF, prolactoliberina), 688
  modulador del elemento de respuesta al cAMP (CREM), 803
  multilínea, 102, 103
  natriurético auricular (ANF), 266. *Véase* Péptido natriurético auricular
  de necrosis tumoral (TNF), acción sobre el hipotálamo, 1009
    en la activación de linfocitos B, 158
    en la coagulación, 138, 140
    y hemopoyesis, 102, 103, 128
  neurotrófico de origen cerebral (BDNF), 811
  oftalmotropo, 640, 656
  plaquetario, 3 (FP3), 130, 133
    4 (FP4), 130, 133
  promotor, de la multiplicación de CHTP (SCF), 101-103, 128
    del sueño, 1067
  reforzador positivo, 1090
  relajante derivado del endotelio (EDRF), 272, 347. *Véase* Oxido nítrico
  Rh, 145
  S, 1067
  de sulfatación, 626
  de terminación (TF), 530
  tisular (TF), 136-142
  de transformación y crecimiento (TGF), y hemopoyesis 102
      en el ovario, 712
      y regeneración hepática, 212
    β (TGF-β), activación de la microglia, 788
      endotelio y, 277
      síntesis por los pericitos cerebrales, 784
  von Willebrand (FvW), 138
    en la adhesión plaquetaria, 134, 135
  Williams, 138
FAD$^+$. *Véase* Dinucleótido de flavina y adenina
Fagocitos, 150
  mononucleares, 149
  del sistema nervioso central, 773, 775, 788
Fagocitosis, 127, 150, 212
  intercambio fetomaterno por, 733
Fagolisosoma, 127, 150
Fagosoma, 127, 150
Fahraeus-Lindqvist, efecto, 298
Faraday, constante de (F), 21
Fasciculaciones, 925
Fascículo, arqueado, 1082
  de Burdach, 830
  cuneatus (cuneiforme), 830
  de Goll, 830
  gracilis, 830
  longitudinal medial, 986
Fase, de contacto (coagulación), 138
    activadores biológicos, 138
  expulsiva o eyectiva, 281
  folicular, 695, 710
  isovolumétrica, diastólica, 281, 293
    sistólica, 280
  isquémica, 714
  de llenado ventricular, 281
  lútea, 696, 713
  menstrual, 714
  proliferativa, 714
  secretora, 714
Fatiga muscular, 834
Fc, 152
FE. *Véase* Fracción expulsada
Fecundación, 728
Fecundidad humana, alteraciones, 721
Fenilalanina-hidroxilasa, 524
Fenilefrina, 369
  en la contracción del músculo liso, 77
  y secreción de GH, 628
Feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT), 672, 757
Fenómeno(s), diastólicos, 293
  de la escalera, 291
  sistólicos, 283
  de Wenckebach, 262
Fenotiazinas, y secreción de GH, 628
  y secreción de insulina, 578
Fenoxibenzamina, 467
Fentolamina, 369, 677
Feocromocitoma, 342, 344, 351, 677
Feocromocitos, 671
Feromonas, 878, 880

Ferritina, 116, 202
Fertilidad femenina, 716
Fertilización, 718, 728
  asistida, 680
  in vitro y transferencia embrionaria, 722
Feto, acción de los estrógenos y de la progesterona, 739
  crecimiento del, 748
  papel en el desencadenamiento del parto, 746
  propulsión, 744
α-Fetoproteína (AFP), 682
bFGF. *Véase* Factor de crecimiento básico derivado de fibroblastos
Fibra(s), I, 824
  Ia, inervación del huso neuromuscular, 918, 927
  Ib, inervación del órgano tendinoso de Golgi, 931
  II, 824
    inervación del huso neuromuscular, 927
  III, 824
  IV, 824
  Aα, 824
    en la sustancia gris medular, 829
  Aβ, 824, 826
    y control del dolor, 857
    en la sustancia gris medular, 829
  Aδ, 824, 828, 848
    en la sustancia gris medular, 830, 851
  adrenérgicas, 795
  aferentes primarias gustativas, 864
  en bolsa nuclear, 927
  C, 824, 827, 828, 829, 848
    de la pared alveolar, 441
    en la sustancia gris medular, 830, 851
  en cadena nuclear, 927
  colágenas, 378
  "desnudas", 70
  directas del cordón posterior, 830
  elásticas, 378
  indirectas del cordón posterior, 830
  intrafusales, 927
  mielínicas, 46
  muscular, 59
  musgosas, 967, 968, 970
  no adrenérgicas no colinérgicas, 795
  paralelas, 967
  parasimpáticas, posganglionares, 794
    preganglionares, 793
  "peladas", 70
  de Purkinje, 245
    automatismo, 252
    potencial de acción, 252
  reticulares, 378
  simpáticas, posganglionares, 792
      colinérgicas, 795
    preganglionares, 791
  trepadoras, 968, 970, 973
  vegetal indigerible, acción fisiológica, 568
Fibrilación, auricular, 262
  muscular, 925
  ventricular, 262
Fibrina, 136, 137
  y consolidación del agregado plaquetario, 134
  formación, 137
  monómero de, 137
  S, 137
Fibrinógeno, 136, 137
  y agregación plaquetaria, 134
Fibrinolisina prostática, 730
Fibrinólisis, 133, 140
Fibrinopéptido B, y vasoconstricción en la hemostasia, 133
Fibroblastos, 102
  osteolíticos, 599
Fibronectina, 380
  y activación plaquetaria, 134
Fibrosis quística, 51
Fick, primera ley de, 8, 55
  principio de, 301, 422
Fiebre y secreción de ADH, 616
Filamina, 64
Filariasis, 387
Filtración, a través del endotelio capilar, 381
  glomerular, 449
Fi$_{O_2}$. *Véase* Fracción de oxígeno en el aire inspirado
Fisiología, de la corteza suprarrenal, 657
  general, 1
  de la hipófisis, 613
  de la médula suprarrenal, 671
  renal, 445
  de la reproducción, 679
  respiratoria, 389
  de la sangre, 95
  de la tiroides, 638
  del sistema circulatorio, 241
  del sistema digestivo, 161
  del sistema límbico, 1089
  del sistema nervioso, 753
    autónomo, 791
Flebograma, 325
Fletcher, factor, 345
Flora bacteriana, bucal y caries dentaria, 602
  intestinal, 177
Floricina, 203, 455
  hiperfagia por, 165
Fluido folicular, 710
Flujo, aéreo, 399
  de calor, 500
  capilar cutáneo, 357
  cerebral, 978
    autorregulación presión/flujo, 362
    regulación, metabólica, 362
      nerviosa, 362
  coronario, autorregulación, 310
    determinantes del, 309
    medición, 308
    regulación, 308
  esplácnico, autorregulación presión/flujo, 364
    regulación nerviosa, 365
  laminar, 298, 399
  linfático, 386
    pulmonar, 430
  de líquido en el intersticio, 382
  muscular, regulación, 359
  plasmático renal, efectivo, 453
    total, 452
  pulmonar, distribución, 427
  sanguíneo, autorregulación, 346
      mecanismos de regulación, 353
    cerebral. *Véase* Flujo cerebral
    hepático, 212
    renal, autorregulación, 462
      métodos de medición, 462
      total, 453, 461
  de una sustancia (J), 8
  turbulento, 399
9α-Fluorocortisol, 667, 670
Flutter auricular, 262
FMN. *Véase* Mononucleótido de flavina
FMP. *Véase* Proteína de motilidad progresiva
Focos ectópicos, 260
Folias, 967
Folículo, antral, 710
  de De Graaf, 710
  dominante, 711
  preantral, 710
  primario, 709
  primordial, 709
  tiroideo, 638
Folistatina, 621
Fonocardiograma, 321, 322
Forbol, ésteres de, en la contracción del músculo liso, 82
Forma, percepción de la, 884, 889, 890
Formación reticular mesencefálica, 633, 834, 1049
  acción sobre la respiración y la función cardiaca, 1053
  aferencias y eferencias, 1050
  función desincronizante y despertadora, 1052-1054
  hipotálamo y, 996, 1050
  modulación, de la sensibilidad dolorosa, 1053
    del tono muscular, 932, 1053
  neurotransmisores, 1051
  y sistema auditivo, 900
Fórmula leucocitaria, absoluta, 126
  en el recién nacido, 127
  relativa, 126
Forskolina, 804
Fosfatasa(s), ácida (ACP), 595
    tartratorresistente (TRACP), 595
  alcalina (ALP), 446, 595, 605
    intestinal, 195
    no específica de tejido (TNSALP), 595, 599, 605
  de la cadena liviana de la miosina (MLCP), 82
  plasmáticas, 595
  de proteínas I (PP1), 508
Fosfatemia, alteraciones, 595
  y vitaminas D, 603
Fosfatidato, 515, 517. *Véase* Acido fosfatídico
Fosfatidilcolina, 518
  en la bilis, 229
Fosfatidiletanolamina, 518
Fosfatidilinositol, 517
Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP$_2$), 51, 518, 542, 762
Fosfatidilserina, 517
Fosfato(s), diácido, 469
  excreción urinaria, acción de la calcitonina, 611
    acción de la parathormona, 607
  malabsorción, 595
  monoácido, 469, 470
  orgánicos en el líquido intracelular, 478
  reabsorción proximal, 454
  y secreción de parathormona, 607
Fosfocreatina, 502
Fosfodiesterasa, 508
Fosfoenolpiruvato (PEP), 504, 510, 586
Fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK), 511
  glucagón y, 590
  inhibición por la insulina, 581, 586
Fosfoetanolamina (PEA), 599
Fosfofructocinasa, 585, 590
3-Fosfoglicerato, 504
Fosfoglucomutasa, 509, 510
Fosfolamban, 25, 67, 84, 371
  en la relajación del músculo cardiaco, 84
Fosfolipasas, 349
  A$_1$ (PLA$_1$), 518
  A$_2$ (PLA$_2$), 191, 518
    en la activación plaquetaria, 134, 135
    como efector en la potenciación de largo plazo, 1078
    como efector del receptor α_1, 801
    como efector sináptico, 761, 762
    y liberación de ácido araquidónico, 543
    y secreción de insulina, 575
  C (PLC), 51, 518, 542
    en la activación plaquetaria, 134
    como efector del receptor α_1, 675, 801
    como efector sináptico, 761, 762
    en el metabolismo del glucógeno, 508
    y propagación de señales en la glía, 779
    y secreción de insulina, 575
  C$_{\beta1}$ (PLC$_{\beta1}$), en la contracción del músculo liso, 77
  C$_\gamma$ (PLC$_\gamma$), en la contracción del músculo liso, 77
  D (PLD), 518
    como efector del receptor α_1, 801
Fosfolípidos, 513, 517, 568
  absorción, 206
  corporales, 553
  secreción biliar, 229
Fosforilación oxidativa, 502
Fosforilasa, a, 507
  b, 507
Fosforilasa b-cinasa, 507, 509
Fósforo, concentración plasmática, 594
  corporal total, 593
  fuentes, 593
  ingesta, 558
  metabolismo, 593
  óseo, 597
  reabsorción tubular, acción de la GH, 626
  recomendación nutricional, 562
  requerimientos, 593
Fotobilirrubina, 117
Fotorreceptores, 817, 885
  mecanismo de transducción de la señal luminosa, 887
  organización estructural, 886
Fototerapia en la hiperbilirrubinemia, 118
Fourier, teorema de, 1017
Fóvea, 885
FP3. *Véase* Factor plaquetario 3
FP4. *Véase* Factor plaquetario 4
Fracción, expulsada o eyectada (FE), 279, 287
  de filtración, 450
  molar (X), 18
  de oxígeno en el aire inspirado (Fi$_{O_2}$), 407
Fragilidad osmótica de los eritrocitos, 98
Fragmento Fab, 152
Fragmento Fc, 152
Franjas de la corteza visual, 884
Frank-Starling, mecanismo de, 81, 90, 288

Frecuencia, característica del sonido, 900
  cardíaca, 304
    y consumo miocárdico de oxígeno, 317
    en el embarazo, 736
  respiratoria, 406
Frío y conducta alimentaria, 556, 558, 559
Fructosa, 504
  absorción intestinal, 203
  y metabolismo energético en el espermatozoide, 730
  reabsorción tubular, 455
Fructosa-1,6-bisfosfatasa, 511, 590
Fructosa-2,6-bisfosfatasa, 590
Fructosa-1,6-bisfosfato, 504, 511, 590
Fructosa-2,6-bisfosfato, 586, 590
Fructosa-6-fosfato, 511, 590
FSH. *Véase* Hormona foliculoestimulante
Fuerza, impulsora, 8, 56
  máxima del miocardio, 81
  muscular, 68, 78, 80, 81, 85, 919
    y actividad piramidal, 940
    mantenimiento, 942
Fumarasa, 506
Fumarato, 506
  en el ciclo de la urea, 532
Función(es), cognitivas, lateralización, 1087
  miocárdica, acción de los corticosteroides, 666
  renal, técnicas de estudio, 448
  sensoriomotora, lateralización, 1086
  sexual, diagnóstico y estudio, 682
Furia fingida, 1004
Furosemida, 27, 456, 469
FvW. *Véase* Factor von Willebrand

GABA. *Véase* Acido gamma-aminobutírico
GABA-transaminasa, 781
GAD. *Véase* Glutamato-descarboxilasa
GAFP. *Véase* Proteína ácida fibrilar glial, 773
Galactopoyesis, 724, 725
Galactosa, 504
  absorción intestinal, 203
  reabsorción tubular, 455
Galanina, 809
Galli Mainini, reacción, 691
Gametos, fusión, 720, 728, 731
Ganglio(s), aorticorrenal, 792
  basales, 953
    actividad neuronal, 957
    circuito(s), asociativos, 960
      esqueletomotor, 958
      límbico o del cíngulo anterior, 960
      oculomotor, 959
      orbitofrontal lateral, 960
      prefrontal dorsolateral, 960
    control motor, 915
    fisiopatología, 961
    funciones, 960
    núcleos de salida, 957
    regulación del tono muscular, 933
  celíaco, 792
  cervical, inferior, 792
    medio, 792
    superior, 632, 792, 1013
  ciliar, 793
  espiral del órgano de Corti, 898, 900
  de Gasser, 845, 851
  linfáticos, 149
  mesentérico, inferior, 792
    superior, 792
  de los nervios craneales, 824
  nodoso, 793
  ótico, 793
  parasimpáticos, 793, 810
  de las raíces dorsales de la médula espinal, 824, 851
  de Scarpa. *Véase* Ganglio vestibular
  simpáticos, 792, 810
    prevertebrales o colaterales, 792, 810
    del sistema urogenital, 792
  vestibular, 984
Gangliósidos, 519
Gap (anion). *Véase* Brecha aniónica
Gasser, ganglio de, 845, 851
Gasto energético, 563
Gastrina (G), 234
  y contractilidad del estómago, 173
  como neurotransmisor, 758
  regulación de la ingesta, 559
  regulación de su secreción, 187-188
  y secreción de ácido clorhídrico, 186
  y secreción de calcitonina, 611
  y secreción de glucagón, 589
  y secreción de insulina, 577
Gel intersticial, 378
Gen(es), 525
  c/fos, 1013
  clock, 1012
  ob, obesidad y, 1000
  per, 1012
  reloj, 1012
  SRY y morfogénesis testicular, 681, 697, 728
  supresores y cáncer, 726
  TFM y receptor de andrógenos, 681
  tim, 1012
  ZFY y morfogénesis testicular, 681
Genética y cáncer de mama, 726
Genoma, 525
Gerstmann, síndrome de, 844
Gestación, 731
  modificaciones fisiológicas del organismo materno, 735
GH (hormona de crecimiento). *Véase* Somatotrofina
GHIF (factor inhibidor de la liberación de hormona de crecimiento). *Véase* Somatostatina
GHIH (hormona inhibidora de la liberación de hormona de crecimiento). *Véase* Somatostatina
Gibbs-Donnan, cociente, 490
  equilibrio, 490
GIFT. *Véase* Transferencia intratubaria de gametos
Gigantismo hipofisario, 631
Gigasello, 45
Gilbert, síndrome de, 119
Gilles de la Tourette, síndrome de, 964
Ginecomastia, 724
Gla. *Véase* Acido β-carboxiglutámico
Gla-proteína ósea (BGP, osteocalcina), 597, 604, 607, 611
Glándula(s), endocrinas, 534
  exocrinas, 534
  mamaria, en el embarazo, 725, 739
    fisiología, 724
  pineal, 632
    actividad circadiana, 633, 1013, 1068
    aferencias retinianas y somatosensoriales, 634
    y órganos circunventriculares, 785
  salivales, 179
  sublingual, 179
  submaxilar, 179
Glanzmann, síndrome de, 134
Glía, 773
  y actividad eléctrica cerebral, 1025
  limitante, 773
  radial, 774, 789
  satélite de los ganglios periféricos, 775
β-Glicanos, 568
Glicentina, 587
Gliceraldehído-3-fosfato, 504, 517
α-Glicerofosfato, 584
Glicerofosfato-aciltransferasa, 515
Glicerol, 511, 517
Glicerol-3-fosfato, 206, 515
Glicina, 524
  como neurotransmisor, 757
  receptor de, 50, 760
  y secreción de glucagón, 588
  en sinapsis recíprocas, 771
  transporte en la barrera hematoencefálica, 784
Glicocáliz, endotelial, 380
  en el músculo, 64
Glicolípidos, 504, 513, 519
Glicoproteína(s), 504
  IIbIIIa (GPIIbIIIa), 132, 134
  asociada a la mielina (MAG), 775
  P, 230
Glicosaminoglicanos del gel intersticial, 378
α-Glicosidasas, 203
β-Glicosidasas, 203
Globina, 111
Globo pálido, 953, 956
  aferencias, 956
  eferencias, 957
Globulina ligadora de tiroxina (TBG), 643
Glóbulos, blancos. *Véase* Leucocitos
  rojos. *Véase* Eritrocitos
Glomérulo, cerebeloso, 967
  renal, 445
Glomerulopresina, 464
Glomo(s), aórticos, 341
  carotídeo, 341
GLP. *Véase* Péptido glucagonosímil
GLP-I. *Véase* Péptido glucagonosímil I
Glucagón, 571, 587
  acción(es), fisiológicas, 589
    sobre la lipasa, 516
    metabólicas, 589
  y degradación del glucógeno, 508, 589
  intestinal. *Véase* Enteroglucagón
  y liberación de somatostatina, 591
  mecanismo de acción, 540, 589
  pancreático. *Véase* Glucagón
  y regulación de la glucemia, 543, 589
  regulación de la ingesta, 556, 559
  y saciedad, 163
  secreción, 588
  y secreción biliar, 223
  y secreción de calcitonina, 611
  y secreción de GH, 629
  y secreción de insulina, 576, 578
  y secreción pancreática exocrina, 193
Glucamilasa, 203
Glucemia. *Véase* Glucosa
Glúcidos (hidratos de carbono), absorción intestinal, 203
  digestión, 203
  metabolismo, 504
  regulación del consumo, 558
  requerimiento diario, 499
  valor, energético, 565
    nutricional, 565
Glucocinasa, 577, 585
Glucocorticoides, 657
  acción(es), antiinsulínica, 665
    antioxidante, 664
    fisiológicas, 664
    sobre la mama, 724, 725
  y actividad de la LPL, 516
  en el embarazo, 740
  y expresión de receptores β, 805
  y función testicular, 701
  y función tiroidea, 641
  y gluconeogénesis, 511
  y memoria, 1080
  y metabolismo del calcio, 596
  y producción de IGF-I, 627
  receptores y respuesta a los, 664
  resistencia familiar a los, 670
  y respuesta tirotropa a la TRH, 639
  y secreción de GH, 630
  y secreción de insulina, 578
  y síntesis de óxido nítrico, 272
Glucógeno, 504
  degradación, 507
  metabolismo, 507
  reserva, 553
  síntesis, 509
Glucógeno-fosforilasa. *Véase* Fosforilasa
  acción del glucagón, 589
Glucógeno-sintasa, 508, 510
Glucogenogénesis, 509
Glucogenólisis, 507, 589
  hepática, 210
Glucogenosis, 509
Glucólisis, 504
  aeróbica, 505
  anaeróbica, 505
Gluconato de calcio, 764
Gluconeogénesis, 509, 510, 589, 590
  catecolaminas y, 676
  en la diabetes, 583-584
  glucagón y, 590
  glucocorticoides y, 664
  hepática, 210
  renal, 445
  tiroides y, 647, 648
Glucosa, 504
  absorción intestinal, 203
  aporte energético, 504
  y ciclo hambre-saciedad, 164
  y control de la ingesta, 556, 999
  filtración glomerular, 451
  y liberación de somatostatina, 591
  provisión cerebral y conducta fágica, 559
  prueba oral de tolerancia, 582
  reabsorción proximal, 454, 455

Glucosa (*cont.*), y secreción de GH, 629
  y secreción de glucagón, 588
  y secreción de insulina, 576
  transportadores tisulares, 581
  transporte de, 15
  umbral renal, 452
Glucosa-1,6-bisfosfato, 586
Glucosa-6-fosfatasa, 509, 511, 585
Glucosa-1-fosfato, 505, 509, 510, 589
Glucosa-6-fosfato, 504, 509, 510
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, y fragilidad eritrocitaria, 98
Glucósidos, cardiotónicos, 79
  digitálicos, 24
Glucosuria, 452, 583
  en el embarazo, 737
Glucuronidación, de la bilirrubina, 117, 118, 222
  en la destoxificación de sustancias, 211
  de esteroides suprarrenales, 659
Glucuronosiltransferasa (GT). *Véase* UDP-Glucuronosiltransferasas
GLUT1, 28, 580
  y transporte de glucosa en la barrera hematoencefálica, 784
GLUT2, 28, 580
  y absorción intestinal de fructosa, 204
  y absorción intestinal de glucosa, 203
  y difusión de glucosa al espacio peritubular, 455
  en el hepatocito, 585
GLUT4, 28, 504, 580, 581
  en los adipocitos, 584
  en el músculo, 585
GLUT5, 28, 580
  y absorción intestinal de fructosa, 204
Glutamato, 532
  y acoplamiento metabólico glioneuronal, 781
  en aferentes primarios nociceptivos, 852
  como neurotransmisor, 757
  y pH de las células gliales, 778
  en la potenciación de largo plazo, 1078
  síntesis, 523
  en el sistema visual, 889, 892
  y sabor *umami*, 860
Glutamato-descarboxilasa (GAD), en el bulbo olfatorio, 876
  en las células B pancreáticas, 592
Glutamato-deshidrogenasa, 532, 566
γ-Glutamiltranspeptidasa, 204
  en la barrera hematoencefálica, 785
Glutamina, funciones, 567
  síntesis, 523
  síntesis glial, 780
Glutamina-sintetasa, 523, 566
Glutaminasa renal, 470
Glutatión, en la bilis, 218
Glutatión-S-transferasa, 211, 222
GM-CSF. *Véase* Factor estimulante de colonias de granulocitos neutrófilos y monocitos-macrófagos
Goitrina, 641
Goldman-Hodgkin-Katz, ecuación de, 31, 54
Golgi, células de, tipo II, 967, 968, 970
    epiteliales del cerebelo, 774
  órgano tendinoso de, 931
Golgi-Mazzoni, corpúsculo de, 828
Goll, fascículo de, 830
Gomas, 568
Gónada(s), 679, 697, 707
  acción de la pineal, 635
  desarrollo, 681
Gonadoliberina. *Véase* Hormona liberadora de gonadotrofinas
Gonadotrofina(s), coriónica humana (hCG), 620, 690, 697, 740
  DNA-recombinantes, 688
  hipofisarias, 688
    acciones en el ser humano, 690
    aparición de la descarga pulsátil, 694
    fluctuación en el ciclo menstrual, 695, 710
    hipotiroidismo y, 650
    mecanismo de liberación, 713
    oleada o pico de, 688, 710
    regulación de la secreción, 698, 713
    secreción pulsátil, 688, 713
      cambios producidos por el órgano vomeronasal, 880
      en la pubertad, 699
  de la orina de mujer menopáusica (hMG), 690
  de suero de yegua preñada (PMS), 690
Gonadotropos, 620, 699
Gota, 455, 533
GPIIbIIIa. *Véase* Glicoproteína IIbIIIa
Gradiente, de concentración, 8
  electroquímico, 21
  iónico, 29
Grafestesia, 830
Graham, ley de, 413
Grand mal, 1037
Granulaciones aracnoideas, 786
Granulocitopoyesis, 127
Granulocitos, 126
  cinética, 127
  en la inmunidad innata, 149
Graves, enfermedad de, 655
GRK. *Véase* Proteína-cinasa de receptores acoplados a proteínas G
GRPP. *Véase* Polipéptido pancreático relacionado con la glicentina
Grupos sanguíneos, 143
  ABO, 143
    determinación, 144
    herencia, 144
  Rh, determinación, 145
G-SCF. *Véase* Factor estimulante de colonias de granulocitos neutrófilos
GT. *Véase* Glucuronosiltransferasa
GTP. *Véase* Guanosina-trifosfato
Guanidina, 764
Guanilato-ciclasa, 541
  como efector sináptico, 762
  en la retina, 887
Guanina (G), 525
Guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) como segundo mensajero, 541, 762
  en los fotorreceptores, 887
Guanosina-trifosfato (GTP), 502
  formación en el ciclo de Krebs, 506
α-Gustducina, 862
Gusto, 819, 860

Habilidad manual y lenguaje, 1086
Hábito alimentario, 161
Habituación, 822, 1076
Haldane, efecto, 425, 482
Halitosis, 180
Haloperidol, 964
  hiperprolactinemia por, 688
Hambre, 161, 551, 554, 999
Hapteno, 151
Haptoglobina, en la hemólisis intravascular, 115
Harris-Benedict, ecuación, 565
Haustras, 176
Haz (haces), aberrantes, 245
  del cordón dorsolateral, 831
  corticobulbar, 948
  corticoespinal, 947
    lateral, 948
    ventral o medial, 948
  corticorreticular, 949, 1050
  cuneocerebeloso, 830, 969
  espinocerebeloso, dorsal, 830, 969
    rostral, 969
    ventral, 969
  espinocervicotalámico, 831, 852
  espinohipotalámico, 852
  espinomesencefálico, 834, 852
  espinoparabraquioamigdalino, 852
  espinorreticular, 834, 852, 1050
  espinotalámico, 833, 852
  de His, 245, 252
  internodales, 245
  de James, 262
  de Kent, 262
  olivococlear, 910
  rubrobulbar, 950
  rubroespinal, 950
  vestibuloespinal, lateral, 950, 986
    medial, 950, 986
HbA. *Véase* Hemoglobina adulta
HbE. *Véase* Hemoglobina embrionaria
HbF. *Véase* Hemoglobina fetal
hCG. *Véase* Gonadotrofina coriónica humana
HCM. *Véase* Hemoglobina corpuscular media
hCS. *Véase* Somatomamotrofina coriónica
HDL. *Véase* Lipoproteínas de alta densidad
Heces, 177
Helecho macho e hiperbilirrubinemia no conjugada, 119
Helicasa, 526
Helio (He), 393, 416
Hem, 111, 112, 113, 418
  metabolismo en el hígado, 211
  síntesis, 114
Hematíe, 109
Hematina, 116
Hematócrito, 96
  corporal, 97
  en el embarazo, 736
  venoso, 97
  y viscosidad sanguínea, 298
Hematopoyesis, acción de los glucocorticoides, 665
Hemibalismo, 964
Hemibloqueo, 264
Hemicelulosas, 568
Hemicolinio 3, bloqueo de la captación de colina, 807
Hemiinatención espacial, 844, 1087
Hemisferio(s), cerebrales, asimetría anatómica, 1085
    especialización funcional, 1085
  dominante, 1084, 1088
  no dominante, 1084
Hemisomatoagnosia, 844
Hemodilución de la gravidez, 736
Hemodinamia, 296
Hemofilia, A, 138
  B, 138
Hemoglobina(s) (Hb), 107, 108
  acción como peroxidasa, 114
  adulta (HbA), 111, 114, 357, 750
  afinidad, por el monóxido de carbono, 416
    por el oxígeno, 420
  anormales, 112, 114
  capacidad de oxígeno, 113, 419
  características, 113
  catabolismo, 115
  concentración, 111
  corpuscular media (HCM), 111
  embrionaria (HbE), 112
  estructura, 111
  fetal (HbF), 111, 114, 357, 750
  función, 111
  Gower, 114
  metabolismo, 114
  primitivos, 114
  síntesis, 114
  como sustancia amortiguadora, 482
  transporte de oxígeno, 418
Hemoglobinuria, 116
Hemólisis, 98
  extravascular, 115
  por transfusión de grupos incompatibles, 160
Hemooxigenasa, como efector en la potenciación de largo plazo, 1078
  microsómica, 222
    en el catabolismo del hem, 115
Hemopexina, 116
Hemopoyesis, 99
  regulación, 103
Hemorragia, 132
Hemosiderina, 116, 203
Hemostasia, 132
  mecanismos de control, 141
  primaria, 132
  pruebas de laboratorio, 141
  regulación endotelial, 277
  secundaria, 132
Henderson-Hasselbalch, ecuación, 482, 493
Hendidura sináptica, 754
Heparansulfatos, 277
Heparina, en el control de la hemostasia, 141
Hepatocitos, 208, 225
  sistemas de transporte, 229
Hepatocupreína, 229
Hering-Breuer, reflejo de, 441
Hermafroditismo verdadero, 683
Heroína, efecto reforzador positivo, 1091
Heterorreceptores, control de la liberación de noradrenalina, 798
  inhibición de la liberación de acetilcolina, 808
Hexametonio, 811
Hexocinasa, 509, 577, 585
HGF. *Véase* Factor de crecimiento hepatocitario
Hialuronano, 378
Hialuronidasa, 720, 728
Hiato prepuberal, 699
Hibridomas, 153

Hidratos de carbono. *Véase* Glúcidos
Hidropenia, 459
11β-Hidroxiandrostenodiona, 658
Hidroxiapatita, cristal de, 597, 598, 600
β-Hidroxibutirato, 517, 591
25-Hidroxicolecalciferol. *Véase* Calcidiol
8-Hidroxicorticosterona, 658
25-Hidroxiergocalciferol. *Véase* Calcidiol
3α-Hidroxiesteroide-deshidrogenasa, 230
3β-Hidroxiesteroide-deshidrogenasa, 703, 704
11β-Hidroxiesteroide-deshidrogenasa, 663
17β-Hidroxiesteroide-deshidrogenasa, 703, 704
Hidroxiindol-oximetiltransferasa (HIOMT), 632
11β-Hidroxilasa, 658, 668
17α-Hidroxilasa, 668, 703, 704
21-Hidroxilasa, 658, 668
3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), 519
3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa, 519
17α-Hidroxipregnenolona, 658, 703
17α-Hidroxiprogesterona, 658, 715
  fluctuación en el ciclo menstrual, 695, 710
5-Hidroxitriptamina (5-HT). *Véase* Serotonina
5-Hidroxitriptófano-descarboxilasa, 757
Hierro, absorción intestinal, 202
  en la hemoglobina, 112, 113
  recomendación nutricional, 561, 562
HIF-1. *Véase* Factor inducible por hipoxia 1
Hígado, almacenamiento en el, 212
  captación de compuestos, 228
  y conducta alimentaria, 556
  funciones, 208
    de destoxificación, 211
    metabólicas, 210
    métodos de estudio, 212
  regeneración, 212
  secreción, de aniones orgánicos, 229
    de cationes orgánicos, 229
    de iones inorgánicos, 229
    de lípidos, 229
    de macromoléculas, 230
    de metales, 229
    de xenobióticos, 230
  transporte de compuestos, bases estructurales, 225
    por difusión lateral, 229
    intracelular, 228
    modelos experimentales, 230
    paracelular, 229
    transcelular, 228
Hiperaldosteronismo, primario, 344, 351, 669
  remediable por glucocorticoides, 669
Hiperalgesia, 849
  primaria, 849
  secundaria, 850
Hiperbilirrubinemia, conjugada, 119
  no conjugada, 119
    crónica, 118
    en la eritroblastosis grave, 119
    del recién nacido, 117
    transitoria, 118
Hipercalcemia, 595
Hipercapnia, respuesta ventilatoria, 442
Hipercolumna de la corteza visual, 890
Hiperemia, posestimulación en el lecho esplácnico, 365
  posprandial del lecho esplácnico, 364
  reactiva, coronaria, 311
    del lecho esplácnico, 364
    del lecho muscular, 361
Hiperfagia, 161
Hiperfosfatemia, 595
Hiperglucemia, 582
  contribución de las catecolaminas, 676
Hiperinsulinemia e hipertensión arterial, 346
Hiperlipidemia, en la diabetes, 583
  y función endotelial, 277
Hipermetría, 972
Hipernatremia crónica, 480
Hiperovulación, inducción, 722
Hiperoxia, 123
Hiperparatiroidismo, 610
Hiperplasia, lipoidea, 668
  suprarrenal congénita, 668
    seudohermafroditismo por, 683
Hiperpnea, prueba de la, 609
Hiperpolarización, pospotencial (HPP), 38, 42
  y potencial del receptor, 818
  secundaria, 769
Hiperprolactinemia, 692, 726
  fisiológica posparto, 692, 726
Hiperreflexia, 926
  en el hipertiroidismo, 649
Hipersensibilidad, 159
  por desnervación, 767, 926
Hipertensión, arterial, 350
    crónica, 350
      péptidos natriuréticos en la, 270
    por desnervación, 340
    DOCA/sal, 343
    esencial o primaria, 335, 336, 344, 350
    y función endotelial, 277
    inducida por el embarazo, 741
    renovascular, 344
    secundaria, 344, 351
    "de volumen", 335
  portal, 365
  pulmonar, 429
Hipertiroidismo, 655
Hipertonía, α, 933
  flexora en la enfermedad de Parkinson, 933
Hiperventilación, 442
  y actividad EEG, 1021
Hipervitaminosis D, 606
Hipervolemia, 96
Hipocalcemia, 595
Hipocampo, 1089
  y memoria, 1077, 1079
Hipocinesia, 962
Hipodiastolia, 295
Hipofibrinogenemia, 142
Hipófisis, control hipotalámico, 994
  fisiología, 613
  y función sexual, 688
  lóbulo, anterior, 613, 618
    neural, 613
Hipofosfatasia, 595, 599, 605
Hipofosfatemia, 595
Hipoglucemia, insulínica y función tiroidea, 641
  y secreción de glucagón, 588
  y secreción medular de catecolaminas, 674
Hipoglucemiantes orales, 50, 578
Hipogonadismo hipogonadotrófico, 705
Hipomagnesemia, 609
Hipometría, 972
Hipoparatiroidismo, 608
Hipoproteinemia, 387
Hipotálamo, 994
  aferencias olfatorias, 878
  anterior y secreción cíclica de gonadotrofinas, 685
  área(s), hipofisotropa, 614, 619, 685
    tirotropas, 638
  y ciclo vigilia-sueño, 1060, 1062
  conexiones, aferentes, 996
    con el cerebelo, 975
  control de la actividad visceral, 812
  e hipófisis, 613, 621, 994
  influencia sobre la función sensorial y motora somática, 996
  influencia sobre el metabolismo, 1000
  lateral, 163, 555, 995, 997
  y memoria, 1077
  modulación de la actividad refleja somática y visceral, 1005
  posterior, y despertar comportamental, 1053
  regulación, de la corteza suprarrenal, 660
    de la función hipofisoovárica, 713
    de la ingesta, 163, 555, 559, 998
    de la presión arterial, 337
    de la reproducción, 684
  y secreción de insulina, 578
  y sistema inmune, 1007
  ventromedial, y conducta alimentaria, 163, 555, 998
    y secreción de GH, 628
Hipotiroidismo, 654
  congénito, 649, 654
  infantil, 646
  primario o tiroideo, 654
  secundario o hipofisario, 654
  terciario o hipotalámico, 654
Hipotonía, 935, 943, 950
  cerebelosa, 933, 973
  en el sueño lento, 1041
Hipovitaminosis D, 604
Hipovolemia, 96
  estimulación de la sed, 1002
Hipoxia, anémica, 123
  cerebral, 361, 362
    aguda y depresión propagada, 1021
  hipóxica, 123
  histotóxica, 123
  isquémica, 438
  mecanismos de producción, 437
  y resistencia vascular pulmonar, 429
  respuesta ventilatoria, 442
  sistémica, 341
  tisular y estimulación de la eritropoyesis, 121
His, haz de, 245, 252
Histamina, y acoplamiento energético glioneuronal, 781
  en la contracción del músculo liso, 76, 77
  y despertar, 1062, 1065, 1066
  efecto broncoconstrictor, 400
  y flujo cutáneo, 358
  como neurotransmisor, 757
  y resistencia vascular pulmonar, 429
  y secreción de ADH, 616
  y secreción gástrica ácida, 184, 186
  y secreción intestinal, 195
  y secreción medular de catecolaminas, 674
  sensibilización de nociceptores, 849
Histaminasa placentaria, 733
Histéresis, 396
Histidina, precursor de la histamina, 757
L-Histidina-descarboxilasa, 186, 757
HLA, 155
hMG. *Véase* Gonadotrofina de la orina de mujer menopáusica
HMG-CoA. *Véase* 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA
HMWK. *Véase* Cininógeno de alto peso molecular
Hobson, modelo de, 1063
Homeostasis, 534
  cardiovascular, péptidos natriuréticos y, 270
  papel del hipotálamo, 994
  papel del sistema límbico, 1089
  unidad hipotalamohipofisaria y, 618
  durante la vigilia-sueño, 1045
Homúnculo, motor, 939
  sensorial, 837
Hongos, 148
Hooke, ley de, 87
Hormona(s), 534
  acción permisiva, 546
  adaptación de la secreción, 543
  adenohipofisarias, 620
  almacenamiento y secreción, 536
  antidiurética (ADH), 615, 616, 994, 1001. *Véase también* Vasopresina
    acción en el túbulo distal y colector, 458
    mecanismo de acción, 460
    y presión arterial, 342
  antimülleriana, 682, 697
  biosíntesis, 535
  complementación de su acción, 547
  corticosteroides, potencia relativa, 667
  de crecimiento (GH). *Véase* Somatotrofina
  degradación, 545
  esteroides, 535, 538
  estimulante de células intersticiales (ICSH), 620, 688, 700
    síndrome de insuficiencia selectiva, 705
  feminizantes, 715
  foliculoestimulante (FSH), 620, 684, 688
    acción, en la fase folicular, 695, 711
      en la fase lútea, 696, 713
    estimulación olfatoria y secreción de, 878
    nivel en el embarazo, 740
  gastrointestinales, 233
  hipotalámicas hipofisotropas, 619, 994
  inhibidora de la liberación de hormona melanocitoestimulante (melanostatina, MSHIH), 619, 624
  inhibidora de la liberación de prolactina (prolactostatina, dopamina, PIH), 619, 684, 687, 994
  inhibidora de la liberación de somatotrofina (GHIH). *Véase* Somatostatina
  lactogénica. *Véase* Prolactina
  liberadora de corticotrofina (corticoliberina, CRH), 557, 619, 660
    efecto ansiogénico, 1093
  liberadora de gonadotrofinas (gonadoliberina, GnRH, LHRH), 619, 684, 686
    centro pulsátil, 687, 698
    pulsatilidad y regulación de receptores de, 698, 713
  liberadora de somatotrofina (somatoliberina, GHRH), 619, 628

Hormona(s) (*cont.*)
  liberadora de tirotrofina (tiroliberina, TRH), 619, 639
    y liberación de prolactina, 688
    prueba de la, 654
    y secreción de GH, 628
  libre, 537
  luteinizante (LH), 620, 684, 688
    acción, en la fase folicular, 695, 711
      en la fase lútea, 696, 713
    estimulación olfatoria y secreción de, 878
    sueño y, 1067
  masculinas. *Véase* Andrógenos
  mecanismos, de acción, 537
    de facilitación-inhibición, 547
  medición, 548
  melanocitoestimulante (MSH), 620, 622
    en el embarazo, 740
    como neurotransmisor, 758
    papel en el hombre, 624
    regulación de la secreción, 624
  modulación de la respuesta tisular, 545
  moduladoras de la conducta fágica, 556
  natriurética, 467
  ováricas y control del eje hipotalamohipofisoovárico, 714
  paratiroidea. *Véase* Parathormona
  peptídicas, 535, 538, 540
  placentarias, 733, 737
  potenciación, 547
  redundancia, 547
  secreción, constitutiva, 575
    regulada, 575
  sexuales, 679, 692
  sinergismo, 547
  y sistema inmune, 1007, 1009
  suprarrenales, acciones fisiológicas, 664
  tiroideas, 538, 539
    biosíntesis, 641
    y bomba de sodio, 24
    funciones, 646
    mecanismo de acción, 650
    metabolismo, 644
    y secreción biliar, 223
    y secreción de glucagón, 589
    y secreción de insulina, 578
    succión mamaria y, 726
  transporte por la sangre, 537
Houssay, perro de, 622
5-HPETE, 522, 759
12-HPETE y desencadenamiento del parto, 747
15-HPETE y desencadenamiento del parto, 747
HPP. *Véase* Hiperpolarización pospotencial
HPP-CFC. *Véase* Célula formadora de colonias de alto potencial proliferativo
hSP. *Véase* Polipéptido espasmolítico humano
hsp90, 539
5-HT. *Véase* Serotonina
Huesillos del oído, 894
Hueso, acción de la parathormona, 607
  calcificación, 598
  deposición, 598
  estructura y composición química, 596
  funciones, 598
  intercambiable, 598
  no intercambiable, 598
  remodelado, 600
  resorción, 599
Huevo. *Véase* Cigoto
Huida, respuesta de, hipotálamo y, 1005
Huso neuromuscular, 828, 927
  inervación, aferente, 927
    motora, 928
  mecanismo de transducción, 927

I_{Ca}. *Véase* Corriente de calcio
I_{Cl}. *Véase* Corriente de cloro
I_{f}. *Véase* Corriente catiónica singular
I_{K}. *Véase* Corriente de potasio
I_{Na}. *Véase* Corriente de sodio
I_{to}. *Véase* Corriente transitoria hacia afuera
IAPP. *Véase* Polipéptido amiloide del islote
ICSH. *Véase* Hormona estimulante de las células intersticiales
ICSI. *Véase* Inyección intracitoplasmática de un espermatozoide
Ictericia, 119
  fisiológica del recién nacido, 118
  neonatal, 118
Idazoxán, 805
Idiocia endémica, 654
IDL. *Véase* Lipoproteínas de densidad intermedia
IFN-α. *Véase* Interferón α
IFN-β. *Véase* Interferón β
IFN-γ. *Véase* Interferón γ
IGF-I. *Véase* Factor de crecimiento insulinosímil I
I-κB, 665
IL-1, IL-2, IL-3... *Véase* Interleuquina 1, 2, 3...
Íleo, 175
Ilusiones, 822
  visuales, 884
Imagen visual, construcción, 883
Imipramina, 1007
Implantación, 731
Impulso, cardíaco, propagación, 253
  nervioso, 767
    generación del, 764
Incisura dicrótica, 324
Incompatibilidad, mayor, 146
  menor, 146
Incretina, 237
Indice(s), de Atwater, 565
  cardíaco, 283
  eritrocíticos, 110
  hematimétricos, 110
  de Katz, 316
  metabólico en reposo, 563
  sistólico, 283
  tensión-tiempo de Sarnoff, 316
Indometacina, 356, 463, 464
  y desencadenamiento del parto, 746
Inervación, recíproca, 922
  recurrente, 923
Infarto de miocardio, 262
Inflamación, 149
  acción de los glucocorticoides, 665
  permeabilidad a las proteínas en la, 386
  regulación endotelial, 278
Información sensorial, codificación de la, 819
Infundíbulo, 613
Ingesta, de agua y electrólitos, 481, 1001
  de alimentos, 161
    regulación, 162
      de corto plazo, 999
      hipotalámica, 163, 555, 998
      de largo plazo, 999
Inhibición, anterógrada, 823
  competitiva, 12, 14
  distal, 816, 823, 853
  lateral, 772, 823
  presináptica, 767
  recíproca, 823, 923
  recurrente, 772, 823
Inhibidor(es), del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), 141, 277
  de la angiotensina II, 344
  de la ECA, 344, 471
  del factor tisular, 140
  de la maduración ovocitaria (OMI), 708
  de la MAO, 758
    y tono dopaminérgico inhibitorio de prolactina, 687
  de la vía extrínseca (EPI), 140
  de la vía del factor tisular (TFPI), 140, 141
Inhibina, 621, 689, 703, 707, 711, 714
Inmunidad, 148
  humoral, 152
  inespecífica, 148
  innata, 148
  nociva, 159
Inmunoglobulina(s), 151
  A (IgA), 151, 152
    en el calostro, 726
  D (IgD), 151, 152
  E (IgE), 151, 152
    en los basófilos, 126
  G (IgG), 151, 152
  M (IgM), 151, 152
  en la saliva, 180
Inmunosupresión, estrés e, 1008
Inmunosupresores y crecimiento fetal, 749
Inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3), canales sensibles al, en el músculo, 67, 77
  y formación de saliva, 181
  y propagación de ondas de calcio en la glía, 779
  como segundo mensajero, 51, 518, 542, 761, 762
    del receptor adrenérgico α_1, 675, 801
    de receptores muscarínicos, 809
    en la secreción de insulina, 575
Inotropismo (efecto inotrópico), 370
  y consumo miocárdico de oxígeno, 317
Inseminación, intraperitoneal, 722
  intrauterina, 722
Insuficiencia, cardíaca, síntesis de óxido nítrico en la, 275
    congestiva, ET-1 en la, 277
      péptidos natriuréticos en la, 270
    diastólica, 295
  hipofisaria, 622
  renal, acción de los corticosteroides, 666
    hiperparatiroidismo por, 610
    y nivel de calcitonina, 612
    y osteomalacia, 605
  suprarrenal, 669
    aguda, 670
    crónica, 669
  testicular, 704
Insula, corteza de la, y área somatosensorial secundaria, 841
Insulina, 504, 571
  acciones fisiológicas, 581
  acción de la GH en presencia de, 626
  y actividad de la LPL, 516
  y bomba de sodio, 24
  déficit de, 582
  distribución y degradación, 578
  efectos, en el hígado, 585
    en el músculo, 585
    en el tejido adiposo, 584
  en el embarazo, 741
  estructura, 574
  fetal y crecimiento fetal, 750
  y gluconeogénesis, 511, 581, 586
  y GLUT2, 580, 585
  y GLUT4, 28, 504, 580, 584, 585
  inhibición de la lipólisis, 517, 584
  mecanismo de acción, 579, 586
  y metabolismo del glucógeno, 508, 585
  porcina, 574
  y presión arterial, 346
  y producción de IGF-I, 627
  receptores, 579
  regulación, de la glucemia, 544
    de la ingesta, 164, 556, 557, 559
    de largo plazo de la composición corporal, 999
  secreción de, regulación, 575
  y secreción de glucagón, 588
  síntesis, 573
Insulinasa, 578
Insulinorresistencia, en el embarazo, 741
  por GH, 626
Integración sensitivomotriz, 842
Integrina, 150, 384, 385
Intensidad del estímulo, codificación, 818, 820
  discriminación, 821
Interacción hem-hem, 113
Interampollas de la corteza visual, 883
Intercambiador, 21
  aniónico (AE), 21, 26
    AE1, 483
  Cl^-/formato, 454
  Cl^-/HCO_3^-, 21, 26, 245, 489
    y secreción de HCl, 186
    y transporte intestinal de cloruro de sodio, 201, 202
  Cl^-/oxalato, 454
  K^+/H^+, 26
  Na^+/Ca^{2+}, 21, 26, 245, 250
    en el acoplamiento excitocontráctil, 66
    en la contracción del músculo cardíaco, 75, 291
    en la relajación muscular, 84
  Na^+/H^+, 21, 25, 245, 488, 775
    y secreción de HCl, 186
    y transporte intestinal de cloruro de sodio, 201, 202
Intercambio, de contracorriente, 458
  fetomaterno, 733
  gaseoso en el feto, 354
  Na^+-Ca^{2+}, 16, 21
  Na^+-H^+, 16, 21, 25
  de sustancias a través de las paredes capilares, 381
Interferencia, actividad de, 925
Interferón (IFN), 155
  α (IFN-α), y hemopoyesis, 102

  β (IFN-β), y hemopoyesis, 102
  γ (IFN-γ), y expresión de moléculas HLA de clase II, 155
    y hemopoyesis, 102
Interleuquina(s), 155
    activación de linfocitos, 158
    activación de la microglia, 788
    en la hemopoyesis, 99, 101-104
  IL-1, en la hemopoyesis, 101-103
  IL-2, y activación de linfocitos T, 158
    en la hemopoyesis, 101-103
  IL-3, en la hemopoyesis, 99, 101-103, 128
  IL-4, en la hemopoyesis, 101-104, 128
  IL-5, en la hemopoyesis, 101-104, 128
  IL-6, acción sobre el hipotálamo, 1009
    en la hemopoyesis, 101-103
  IL-8, como factor quimiotáctico, 127
Interneuronas, Ia, 918
  del estriado, 953
  inhibitorias en relevos sensoriales, 823
  de la médula espinal, 917
  de Renshaw, 918
Intersticio celular o tisular, 378
Intervalo, AH, 259, 263
  AV, 263
  HV, 259, 263
  PA, 259
  PQ, 257
  Q-A_2, 324
  QT, 254
Intoxicación, cálcica, 610
  por monóxido de carbono, 114, 123, 424, 438
Intradermorreacción tuberculínica, 160
Intrón, 529
Inulina, 450, 476
Inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI), 723
Ion(es), 490
  amonio (NH_4^+), como producto de la degradación de aminoácidos, 531
    secreción, 470
    y síntesis de glutamina, 523
  hidrógeno (H^+), concentración en el líquido extracelular, 482
    excreción, 469
    y pH, 493
  radiactivos en el hueso, 597
IP_3. *Véase* Inositol-1,4,5-trisfosfato
Islotes de Langerhans, 571
β-Isobutirato, 533
Isocitrato, 506
Isocitrato-deshidrogenasa, 506
Isoferritina ácida, 102
Isomaltasa, 203
Isoproterenol, 369, 429
Isquemia, cerebral y liberación excesiva de glutamato, 758
  miocárdica, 306, 318
    efectos electrofisiológicos, 253
ITF. *Véase* Péptido trifoliado intestinal
Ivy, método de, 141

Jacobson, órgano vomeronasal de, 879
James, haz de, 262
Jugo pancreático, 190

Kallmann, síndrome de, 687
Katz, índice de, 316
Kemp, eco de, 899
Kent, haz de, 262
Kerckring, pliegues de, 197
Kernicterus, 117, 118, 145, 785
Ketoconazol, 659, 669
Kilocaloría (kcal), 500, 551
Klinefelter, síndrome de, 683, 704, 705, 724
Klüver-Bucy, síndrome de, 1092
Korotkoff, ruidos de, 351
Krebs, ciclo de, 506

Laberinto, 982
LACI. *Véase* Lipoproteína asociada a inhibición de la coagulación
α-Lactalbúmina, 727
Lactancia, duración, 726
  hipófisis en la, 691
  inhibición, 726
Lactasa, 203
Lactato, 504, 509, 511
  liberación por los astrocitos, 781
  óseo, 607
Lactato-deshidrogenasa, 505, 511
Lactobacillus casei, 602
Lactoferrina, y hemopoyesis, 102, 128
Lactogénesis, 724, 725
Lactógeno placentario (hPL, somatomamotrofina coriónica), 625, 725, 733, 740
  y producción de IGF-I, 627
  y secreción de insulina, 578
β-Lactoglobulina, 727
Lactosa, 504, 727
Lactotropo, 620, 687, 691
Lambert-Eaton, síndrome de, 764
Laminina, 380, 811
Laplace, ley de, 284, 396
Laron, síndrome de, 630
Latch, 84
Lateralización de las funciones cerebrales, 1085
Latido, apexiano, 323
  cardíaco, 244
  ectópico, 261
LDL. *Véase* Lipoproteínas de baja densidad
Leche, composición y valor nutritivo, 727
  contenido de vitamina D, 603
  evacuación, 725
    acción de la oxitocina, 618
  función tiroidea y secreción de, 650
  secreción, 725
  subida de la, 725
Lecho, capilar, 378
  vascular, 378
    geometría, 241
Lectinas, 581
Lemnisco medial, 830
Lenguaje, 1081
  bases neurales, 1083
  y habilidad manual, 1086
  y hemisferio no dominante, 1084
Leptina, y conducta alimentaria, 557
  regulación de largo plazo de la composición corporal, 1000
Leucina, y liberación de somatostatina, 591
  y secreción de insulina, 577
Leucina-aminopeptidasa, 191
Leucocitos, 96, 99, 126
  concentración en sangre, 126
    en el embarazo, 736
Leucocitosis, 126
  fisiológica, 127
Leucopenia, 126
Leucotrienos, 348, 521, 543
  y desencadenamiento del parto, 747
  efecto broncoconstrictor, 400
  sensibilización de nociceptores, 849
Leuencefalina, 855
  síntesis suprarrenal, 671
Ley(es), de la alimentación, 560
  de la electroneutralidad, 478
  de Fick, primera, 8, 55
  de Graham, 413
  de Hooke, 87
  de Laplace, 284, 396
  de Ohm, 32
  de Poiseuille, 296
  de polarización dinámica, 753
  que rigen el desplazamiento de los líquidos, 241
  de Starling, 288
  de Stevens, 821
  del tamaño (activación de motoneuronas), 919
  del todo o nada, 37, 771
  de Weber, 821
  de Weber-Fechner, 821
LH. *Véase* Hormona luteinizante
Libido, 728. *Véase también* Conducta sexual
LIF. *Véase* Factor inhibidor de la leucemia del ratón
Ligandina, 222
Ligasa, 527
Lignina, 568
Linfa, 478
  formación y propulsión, 386
Linfangiones, 386
Linfocitos, 96, 103, 126, 128
  B (LB), 128, 149, 152
    activación, 158
    de memoria, 159
  bursadependientes, 128
  en la inmunidad adaptativa, 149
  T (LT), 128, 149
    activación, 158
    CD4+, 156
    CD8+, 156
    citotóxicos/supresores, 156
    cooperadores, 156
    en la fisiopatogenia de la miastenia gravis, 764
    de memoria, 158
    moléculas accesorias, 157
    receptor T, 157
    respuesta mediada por, 156
    secreción de citocinas por, 158
  timodependientes, 128
  vida media, 129
Lipasa, 516
  gástrica, 184, 205
  hepática, 210
  pancreática, 190,, 205
  sensible a hormonas, 584
Lípidos, absorción intestinal, 205
  digestión, 205
  metabolismo, 513
    en el hígado, 210
  regulación del consumo, 558
  valor nutricional, 567
Lipocitos, 208
Lipogénesis, acción del glucagón, 590
  hepática, acción de la insulina, 586
Lipólisis, 516
  por GH, 626
Lipooxigenasa, 348, 762
Lipoproteína(s), 519
  de alta densidad (HDL), 520
  asociada a inhibición de la coagulación (LACI), 140
  de baja densidad (LDL), 520
    transporte en la barrera hematoencefálica, 785
  de densidad intermedia (IDL), 519
  metabolismo en el hígado, 210
  de muy baja densidad (VLDL), 515, 519
  plasmáticas, hormonas tiroideas y, 648
Lipoproteína-lipasa (LPL), 516, 520
  acción de la insulina, 585
β-Lipotropina (β-LPH), 620, 623, 624, 758, 855
γ-Lipotropina (γ-LPH), 620, 624
Lipoxenos, 348
Lipoxinas, 348
Líquido(s), amniótico, 733
    cambios de su composición durante el embarazo, 733
  cefalorraquídeo, 478, 785
    circulación, 786
    composición, 787
    en el epitelio nasal, 868
    funciones, 787
    producción, 786
    reabsorción, 786
  extracelular, 95, 477
    composición, 478
    regulación del volumen y la osmolaridad por el riñón, 445
  intersticial, 95, 379, 478
    composición, 478
  intracelular, 477
  leyes que rigen el desplazamiento de los, 241
  pericárdico, 478
  pleural, 391, 478
  sinovial, 478
Lisilbradicinina, 345
Lisina, y secreción de insulina, 577
Lisina-vasopresina, 615
Lisozima, intestinal, 194
  salival, 180
Litiasis renal en el hiperparatiroidismo, 610
Litio, y conducta alimentaria, 560
  y secreción de ADH, 617
LMWK. *Véase* Cininógeno de bajo peso molecular
Lobotomía frontal, 1095
Lóbulo, floculonodular, 966, 967, 988, 993
  límbico, 1089
  temporal y memoria declarativa, 1076
Localización del estímulo, 820
  percepción, 822
Locus coeruleus, 1051, 1059
  y activación ascendente pontogeniculooccipital, 1044, 1064

LEUCEMIA 131

Locus coeruleus (*cont.*)
    alfa, e inhibición motora durante el sueño, 1060, 1064
    y ciclo vigilia-sueño, 1060, 1066
    conexiones, con el cerebelo, 970
        con el hipotálamo, 998
    inhibición de aferencias periféricas en la médula espinal, 951
    en el mecanismo de adicción, 1091, 1092
    y memoria, 1080
    y periodicidad SL-SP, 1063, 1065
Longitud característica, 36, 46
Losartán, 472
Lown-Ganong-Levine, síndrome de, 262
LPF. *Véase* Factores inductores de la leucocitosis
β-LPH. *Véase* β-Lipotropina
γ-LPH. *Véase* γ-Lipotropina
LPL. *Véase* Lipoproteína-lipasa
LRF (factor liberador de hormona luteinizante). *Véase* Hormona liberadora de gonadotrofinas
LTP. *Véase* Potenciación de largo plazo
Lugol, solución de, 645
Luliberina. *Véase* Hormona liberadora de gonadotrofinas
Lumirrubina, 117
Lupus eritematoso sistémico, 159
Luz, acción en la retina, 885
    y función testicular, 701
    influencia sobre la actividad pineal, 632
    como sincronizador biológico, 1010, 1048

MI. *Véase* Area motora primaria
Macroautofagia de proteínas, 566
Macrocircuitos neuronales, 772
Macrocitos, 111
Macrófagos, 99-104, 126, 148, 149
Macroglia, 773
α_2-Macroglobulina, 140, 141
Macronutrientes, regulación de la ingesta, 558
Mácula densa, 447
MAG. *Véase* Glicoproteína asociada a la mielina
Magnesio, excreción urinaria, acción de la calcitonina, 611
    en líquidos orgánicos, 478
    recomendación nutricional, 562
    y secreción de parathormona, 607
Magnetoencefalograma, 1036
Malato, 506, 532
    en la síntesis de ácidos grasos, 514
Malato-deshidrogenasa, 506, 514
Malformación genética hereditaria, 527
Malnutrición caloricoproteica, y secreción de GH, 629
    y prealbúmina ligadora de tiroxina, 644
Malonil-CoA, 513, 585, 586, 590, 591
Maltasa, 203
Mama, cáncer de, 726
    desarrollo, 724
Mamogénesis, 724
Mamotropo, 620
Manganeso y función testicular, 701
Manitol, 459
Manómetro en U de mercurio, 299
MAP, 580
Mapa(s), cerebelosos, 969
    cortical, plasticidad, 842, 939
    de frecuencias a lo largo de la vía auditiva, 908
Mapeo cerebral, 1018
Marcapaso, cardíaco, 244
    para la corteza cerebral, 1028
    de las vías urinarias superiores, 473
    uterino, 743
Marcha, 924
    de ebrio, 972
Marea, alcalina, 186
    roja, 41
Mareo por movimiento, 993
Marihuana, efecto reforzador positivo, 1091
Masa, celular, 553
    corporal, 551
    equivalente, 489
    glucídica, 553
    hídrica, 551
    lipídica o grasa, 551, 553
    magra, 553
        y volemia, 95
    mineral, 553
    proteica, 553
    roja circulante, 95
    viva, 553
Masticación, 168, 845, 924
Mastocitos gástricos, 183, 186
Matrisomas, 954
Matriz, del estriado, 954
    ósea, 596
        hidrólisis, 599
M-CSF. *Véase* Factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos
MDR. *Véase* Proteínas de resistencia a múltiples drogas
Mecánica, cardíaca, 279
    muscular, 85
Mecanismo de Frank-Starling, 81, 90, 288
Mecanonociceptor, 848
Mecanorreceptores, 817, 826, 827, 829
    articulares, regulación del tono muscular, 931, 932
    cutáneos, regulación del tono muscular, 932
    de estiramiento en el sistema cardiovascular y sed, 1002
Mecanotermonociceptor, 848
Medio interno, 95, 378
    constancia, 534
    regulación por el hipotálamo, 994
Medroxiprogesterona, 693
    y secreción de GH, 630
Médula, espinal, control motor, 915
        fisiología, 916
        y regulación de la presión arterial, 337
        sección, 926, 935
    ósea, 100, 107, 128, 149
    suprarrenal, 792
        fisiología, 671
Megacarioblasto, 99, 129
Megacariocitos, 103, 129
Megacariopoyesis, 129
Meissner, corpúsculo de, 819, 823, 826
Melanina, 622
    en el epitelio pigmentario de la retina, 885
Melanóforos, 622, 634
Melanomas y sensibilidad a la luz UV, 527
Melanosomas, 622
Melanostatina. *Véase* Hormona inhibidora de la hormona melanocitoestimulante
Melanotrofina, 622
Melatonina, 632
    acción, antitumoral, 636
        sobre las gónadas, 635
        sobre la piel, 634
        sobre el sistema nervioso, 636
        sobre la tiroides, 635
    y función testicular, 701
    ritmo circadiano de secreción, 633, 1013, 1068
    y secreción de GH, 636
    y sueño, 636, 1062, 1068
Melzack y Wall, teoría de, 857
Membrana(s), alveolocapilar, 390, 391
        capacidad de difusión, 416
        difusión de gases, 412
    basilar, 895, 896
    biológicas, 20
    canales de, 20
    celular, 1, 9, 20
        propiedades, de cable, 35, 765
            eléctricas, 34
    corioamniótica, 732
    distribución de materia a través de, 1
    impermeable, 2
    permeabilidad, 2
        selectiva, 2
    poros de, 12, 20
    proteínas de, 20
    semipermeable, 2
    tectoria, 895, 896
    transportadores de, 12, 20
Memoria, 1075
    almacenamiento de larga duración, 1079
    compleja, 1076
    declarativa, 1075
    dependencia de estado endógena, 1080
    y emociones, 1079
    estructuras cerebrales en que se forma, 1076, 1079
    explícita, 1076
    implícita, 1076
    de larga duración, 1075
    mecanismos, 1077
    modulación, 1079
    de procedimientos, 1075
    reciente o de corta duración, 1075
    sección del cuerpo calloso y, 1087
    de trabajo, 1075
        cerebelo y, 975
Memorización táctil, 841, 842
Menarca, 710
Menopausia, 694, 716
Mensajeros transcelulares, 762
Mentol y actividad de los termorreceptores, 829
Meprobamato y eyaculación, 731
Merkel, receptor, 826
Mesodermo primitivo, 732
Mestranol, 693
Metaarteriolas, 378
Metabolismo, 499, 550
    aeróbico, 502
    anaeróbico, 502
    basal, 499, 563
        determinación, 651
    del calcio y del fósforo, 593
    en el embarazo, 735
    energético, 502
    de los glúcidos, 504
        acción del glucagón, 590
        acción de los glucocorticoides, 664
        acción de la insulina, 582
        tiroides y, 648
    influencia del hipotálamo, 1000
    de los lípidos, 210, 513
        acción del glucagón, 590
        acción de los glucocorticoides, 665
        acción de la insulina, 582
        tiroides y, 648
    de las proteínas, 210, 523
        acción de los glucocorticoides, 665
        acción de la insulina, 582
        tiroides y, 647
Metahemalbúmina, 116
Metahemoglobina, 113, 114, 122, 123, 418
Metahemoglobina-reductasa, 113
Metahemoglobinemia, 114
Metales, transporte centrípeto por el sistema olfatorio, 872
Metalotioneína, 229
Metamielocitos, 128
Metanefrina, 673
Metarrodopsina II, 887
Metencefalina, 624, 855
    síntesis suprarrenal, 671
7-Metilguanosina, 529
Metilmercaptoimidazol, 645, 654
Metilprednisolona, 667
Metiltiouracilo, 645
Metionil-tRNA$_i^{Met}$, 530
Metionil-tRNA-sintetasa, 530
Metisergida y secreción de GH, 628
Metoctramina, 809
Método(s), anticonceptivos, 717
    de Ivy, 141
Metopirona, 659
Metoprolol, 675
Metoxamina y flujo coronario, 314
3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol (MOPEG), 673
Mevalonato, 519
Mezcla, movimientos de, 168
mGluR. *Véase* Receptor metabotrópico de glutamato
MHC. *Véase* Complejo mayor de histocompatibilidad
Miastenia gravis, 763
Micción, 473, 813
Micelas, 205
    mixtas en la bilis, 219
Microambiente hemopoyético, 100, 103
Microautofagia de proteínas, 566
Microcircuitos neuronales, 771
Microcirculación, 378
    pulmonar, 430
Microcitos, 111
Microesferas radiactivas, técnica de medición del flujo con, 312, 462
Micrófagos, 126
Microglia, 126, 773, 775, 784, 788
    actividad citotóxica, 788
Micronutrientes, regulación de la ingesta, 558
Microsatélites, 145
Microsueño, 1069
Microvellosidades, 197
Miedo, 1093

Mielina, 775
Mielinización, disminución de la capacitancia de la membrana por la, 769
    en el sistema nervioso central, 776
    en el sistema nervioso periférico, 775
Mielke, técnica de, 141
Mieloblasto, 99, 128
Mielocito, 128
Mieloma, 153
Miembro fantasma, 842
Migración de leucocitos, 150
Milkman, seudofracturas de, 605
Minerales, en la leche, 727
    en el organismo, 553
Mineralocorticoides, 657. *Véase también* Aldosterona
    y ADH, 461
    regulación de la secreción, 662
    síndrome de exceso, 669
Minigastrina, 234
Miocardio, 59
    consumo de oxígeno, 315
Miocito, 59
    cardíaco, 59
    del músculo liso, 60
Miofibrillas, 60, 61
Miofilamentos, 61
    cambios en la sensibilidad al calcio en el músculo cardíaco, 80, 90
    factores que afectan la respuesta al calcio, 81
    teoría del deslizamiento, 67, 89
Mioglobina, hem de la, 115
Miomesina, 64
Miopatías, 924, 926
Miosina, 61
    actividad ATPasa, 69
        y velocidad de acortamiento muscular, 92
    cadenas livianas (MLC), 61, 72
        esenciales (MLC17), 61
        regulatorias (MLC20), 61, 72, 82
Miotonía congénita, 50
MIP. *Véase* Proteína inflamatoria del macrófago
MIT. *Véase* 3-Monoyodotirosina
Mitocondria(s), acción de las hormonas tiroideas, 651
    papel en la relajación muscular, 85
Mixedema, 387, 648, 649, 650
    del adulto, 655
    hipofisario, 622
    infantojuvenil, 655
    localizado, 650
MLC20. *Véase* Miosina, cadenas livianas regulatorias
MLCK. *Véase* Cinasa de la cadena liviana de la miosina
MLCP. *Véase* Fosfatasa de la cadena liviana de la miosina
MMC. *Véase* Complejo motor migratorio
Mobitz, bloqueo tipo, 262
Moco, cervical en el ciclo menstrual, 714
    gástrico, 187
Modalidad del estímulo, codificación, 819
Modelo, de bola y cadena, 47, 49
    de Hobson, 1063
Mol, 17, 489
Molaridad, 17
Molécula(s), de adhesión celular (CAM), 150, 226
        neural (NCAM), 775
    HLA, 155
        y presentación de antígenos, 155, 156
Monoaminooxidasa (MAO), 632, 672
    en la barrera hematoencefálica, 785
    inactivación de neurotransmisores, 758, 806
    isoformas, 674
Monocitopoyesis, 127
Monocitos, 96, 99-104, 126, 149
    cinética, 127
Monómero de fibrina, 137
Mononucleótido de flavina (FMN), 503
Monooxigenasas, 211
Monóxido de carbono, 113
    formado por degradación de la hemoglobina, 115
    intoxicación con, 114, 123, 424, 438
    liberación neuronal, 756
    y medición de la capacidad de difusión pulmonar, 416
    como mensajero retrógrado en la potenciación de largo plazo, 1078
    como segundo mensajero, 762
3-Monoyodotirosina (MIT), 643
Montevideo, unidades, 742
MOPEG. *Véase* 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol
Morfina, 854
    y secreción de ADH, 616
    y secreción medular de catecolaminas, 674
    y umbral para el dolor, 821
Mórula, 721, 731
Motilidad, esofágica, control, 170
    gástrica, 171
    del intestino, 173
        delgado, 173
            regulación, 175
        grueso, 176
    del tracto digestivo, control nervioso, 166
        métodos de estudio, 168
    de las vellosidades intestinales, 176
Motilina, 171, 175, 237
Motivación, bases neurales, 1089
Motoneurona, 917
    α, fásica, 918
        tónica, 918, 934
    β, 929
    esqueletofusimotora, 929
    γ_1 dinámica, 928
    γ_2 estática, 918, 928, 934
    inferior, lesión de la, 925
Movimiento(s), ajuste anticipatorio, 916, 992
    aprendizaje, 973
    balístico, 915
    bases reflejas, 915
    browniano, 1
    información sensorial y, 916
    inhibición por interneuronas Ib, 931
    iniciación, 940, 946, 971, 978
    lento, 915
    en masa, 176, 177
    oculares, 947
        rápidos (REM, MOR), 1042, 1043
    papel de los ganglios basales, 961
    papel del cerebelo, 971
    percepción, 884, 889, 890
    de persecución lento, 973, 986
    preparación, 944, 946
    prolongación del tiempo de, 943
    rápido, 915
    reflejo, 915
    retroalimentación, de control, 916
        de corrección, 916
    rítmico, 915
    sacádico, 959, 973, 986
    secuencial complejo, 944
    de segmentación intestinales, 174, 175, 176
    sentido de, 828
    servoasistido, 915
    voluntario, 915
        preciso, retroalimentación sensorial, 840, 842
mRNA. *Véase* Acido ribonucleico mensajero
MSH. *Véase* Hormona melanocitoestimulante
α-MSH, 620, 623, 624
β-MSH, 620, 623, 624
γ-MSH, 623, 758
MSHIH. *Véase* Hormona inhibidora de la liberación de hormona melanocitoestimulante
Mucosa olfatoria, 867
Muerte, celular programada, 159
    cerebral, 1036
Müller, células de, 774, 777, 889
Músculo(s), aparato contráctil, 61
    cardíaco, 59
        acoplamiento excitocontráctil, 74
        modulación de la fuerza de contracción, 79
        relajación, 84
    curva tensión-longitud, 89
    elemento, contráctil (EC), 86
        elástico en paralelo (EP), 86
        elástico en serie (ES), 86
    esquelético, 59
        acoplamiento excitocontráctil, 74
        modulación de la fuerza de contracción, 78
        potencial de acción, 51
        relajación, 84
    estriado, 61
        mecanismo de contracción, 67
    del estribo o estapedio, 894
    filamentos, finos, 61
        gruesos, 61
    lento, 359
    liso, 59, 61
        acoplamiento excitocontráctil, 76
        actividad marcapaso, 76
        colónico, actividad eléctrica y contráctil, 176
        fásico, 60
        mecanismo de contracción, 72
        modulación de la fuerza de contracción, 82
        tónico, 60
        del tracto digestivo, actividad eléctrica, 167
        vascular, mecanismos de regulación, 353
        visceral, 60
    del martillo, 894
    modelos mecánicos, 86
    multiunitario, 59, 60
    rápido, 359
    relación fuerza-velocidad, 91
    relajación, 84
    de la respiración, 391
    tensor del tímpano, 894
    tipos de, 59
    unitario, 59, 60

NA. *Véase* Noradrenalina
NAD⁺. *Véase* Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH-deshidrogenasa, 503
NADH-Q-reductasa, 502
NADPH, y ciclo de las pentosas, 506
    en la síntesis de ácidos grasos, 514, 590
Naloxona, 855
NANC. *Véase* Vías no adrenérgicas no colinérgicas
Naproxeno y desencadenamiento del parto, 746
Narcolepsia, 1044
Natriuresis, 465
    por presión, 465
Natriuréticos, 459
NCAM. *Véase* Molécula de adhesión celular neural
Nebulina, 64
Nefrocalcinosis, 610
Nefrón, 445
    segmento de dilución, 451, 456
Negación hemiespacial, 844, 1087
Nelson, síndrome de, 624
Neocerebelo, 966
Neocorteza, 1022
    organización columnar o radial, 939
Neoestriado, 953
Neostigmina, 764
Nernst, ecuación de, 5, 29
Nervio(s), aórtico, 340
    auditivo (VIII par), 898, 900
        rama vestibular, 984
        transducción, 896
    espinales o raquídeos, 825
    facial (VII par), 793
        fibras gustativas, 864
    glosofaríngeo (IX par), 793
        fibras gustativas, 864
    de Hering, 340
    de Ludwig-Cyon, 340
    maxilar, inferior, 845
        superior, 845
    motor ocular común (III par), 793
    neumogástrico o vago (X par), 793
        y conducta alimentaria, 559
        fibras gustativas, 864
        inervación del corazón, 373
    oftálmico, 845
    olfatorio (I par), 868
    óptico (II par), 883, 888
    pélvicos, 794, 813
    periféricos, 824
    del seno carotídeo, 340
    terminal y sentidos nasales no olfatorios, 880
    trigémino (V par), 845
        y sentidos nasales no olfatorios, 880
    vomeronasal, 880
Nerviosismo en el hipertiroidismo, 649
Neumocitos, 391
Neumonitis crónica, 432
Neurocinina(s) (NK), 236
    A, 236
        y motilidad del intestino delgado, 175
        y secreción ácida gástrica, 186
    B, 236
    como cotransmisor nociceptivo, 852

Neurofilamentos, 754
Neurofisina, 615, 1002
Neurofisiología, 753
Neuroglia, 773
  funciones, 775
Neurohipófisis, 613, 615, 994
  exploración funcional, 618
  y órganos circunventriculares, 785
Neurohormonas, 545
Neuromagnetograma provocado, 1036
Neuromedina, B, 236
  C, 236
Neurona(s), 37, 753
  B, 851
  bipolar, 753
  dopaminérgicas, 687
  de exploración, 843
  glucorreceptoras, 999
  GnRH, 686, 713
  multipolar, 753
  multirreceptora, 833, 852
  nociceptiva, específica, 833, 852
    primaria o de primer orden, 851
    secundaria o de segundo orden, 851
  parasimpáticas posganglionares, 793
  piramidal, 937
    actividad, y parámetros del movimiento, 940
      tiempo de reacción, 940
    lenta, 938
    rápida, 938
  de proyección, 843
  de rango expandido, 833, 852
  receptora, 817
    olfatoria, características, 866
      mecanismo de transducción, 869
      regeneración, 867
      respuesta a los estímulos, 871
  de relevo, 816, 823
  sensorial, de orden superior, 816, 823
      campo receptivo, 823
    primaria o de primer orden, 816
      campo receptivo, 822
      determinación de la modalidad del estímulo, 819
    secundaria o de segundo orden, 816, 823
      campo receptivo, 823
  seudomonopolar, 753, 817, 824, 851
  simpática(s), factores neurotróficos y, 811
    posganglionares, 792
  somatosensorial primaria, 824
  unipolar, 753
Neuropatías, 924, 926
Neuropéptido Y (NPY), 237, 557
  acción ansiolítica, 1093
  y circulación cerebral, 362
  como cotransmisor simpático, 809
  estimulación de la ingesta, 999
  y reflejo de la defecación, 177
  síntesis suprarrenal, 671
Neuropéptidos, 756, 758
Neurosecreción, 615
Neurotelina, 785
Neurotensina, 237
  acción ansiolítica, 1093
  y motilidad del íleon terminal, 175
  regulación de la ingesta, 559
Neurotransmisión, 754
  autonómica, 795
  colinérgica posganglionar, 806
  ganglionar, 810
  noradrenérgica, 796
Neurotransmisores, 544, 756
  inactivación, 758, 767
Neurotrofinas, 811
Neutrófilos, 96, 99-104, 126, 149, 345
Nexos, papel en el desencadenamiento del parto, 747
NF-κB, 665
NGF. *Véase* Factor de crecimiento nervioso
Nicotina, difusión en la barrera hematoencefálica, 784
  efecto reforzador positivo, 1091
  y secreción medular de catecolaminas, 674
  y secreción de vasopresina, 618
Nidación de cristales óseos, 598
Nifedipina, 49
  y secreción de insulina, 578
Nistagmo, 959, 973, 988
Nitrendipina, 49
NO. *Véase* Oxido nítrico
Nociceptina, 856
Nociceptor(es), 817, 848
  polimodal, 848
  y regulación del tono muscular, 931, 932
  sensibilización, 849
Nódulo(s), auriculoventricular (AV), 245
    potencial de acción, 252
  caliente, 653
  frío, 653
  de Ranvier, 46, 769, 775
  sinoauricular (SA), 244
    automatismo, 252
    potencial de acción, 251
Nomifensina y secreción de GH, 628
Noradrenalina (NA), 671
  acciones, 674, 799
    en el cerebelo, 971
    en el corazón, 368, 376
  y acoplamiento energético glioneuronal, 781
  almacenamiento, 797
  biosíntesis, 796
  captación, extraneuronal, 806
    neuronal, 805
  y circulación cerebral, 362
  y circulación renal, 464
  y consumo miocárdico de oxígeno, 318
  en la contracción del músculo liso, 76, 77
  cotransmisión con otros neurotransmisores, 809
  y flujo coronario, 313, 314
  en la formación reticular, 1051, 1063, 1065, 1066
  inactivación biológica, 805
  inervación de las arteriolas, 379
  inhibición presináptica de la liberación, receptor α_2 e, 801
  liberación al espacio sináptico, 797
  y liberación de gonadotrofinas, 713
  como modulador de la memoria, 1079
  como neurotransmisor, 757
  y regulación de la ingesta, 1000
  y resistencia vascular pulmonar, 429
  y secreción de glucagón, 588, 589
  y secreción de insulina, 577, 578
  en el sistema analgésico endógeno, 854
  en terminales simpáticos posganglionares, 795
Norepinefrina (NE). *Véase* Noradrenalina
Noretindrona, 693
Noretinodrel, 693
Normetanefrina, 673
  inhibición de la captación extraneuronal de noradrenalina, 806
Normoblastos, 108
Normocitos, 111
Normovolemia, 96
Normozoospermia, 719
NPY. *Véase* Neuropéptido Y
NSF. Véase Proteína de fusión sensible a la N-etilmaleimida
Núcleo(s), accumbens, 953
    y conducta alimentaria, 555, 556, 560
    y motivación, 1090
  ambiguo, 373
    hipotálamo y, 996
  arciforme, 614, 619, 628
  basal de Meynert y memoria, 1080
    y sueño lento, 1058
  caudado, 953, 955, 956, 1062
  central lateral del tálamo, 833, 835
  cerebelosos, 966, 971
    representación somatotópica, 971
  cervical lateral, 832
  coclear, 898, 901
  cuneatus, 830
    externo, 830, 969
  de Deiters. *Véase* Núcleo vestibular lateral
  dentado, 966, 971
  dorsomedial del hipotálamo, control autonómico, 995
    control de la ingesta, 998, 999
  de Edinger-Westphal, 793
  emboliforme, 967
  fastigial, 337, 966, 967, 971
  geniculado, lateral, 883, 888, 891, 957, 1061
      representación retinotópica, 889
    medial, 906
  globoso, 967
  gracilis, 830
  habenular, 632
  interpósito, 966, 967, 971
  intersticial de Cajal, 951
  intralaminares del tálamo, 833, 834, 835, 852
  lateral del hipotálamo. *Véase* Hipotálamo lateral
  medial del cuerpo trapezoide, 903
  motor dorsal del vago, 373
  olfatorio, accesorio, 880
    anterior, 877
  parabraquial(es), lateral, 1064
    y procesamiento de la información gustativa, 865
  paraventricular, 615, 660, 994, 995, 997, 1001, 1002
    control de la ingesta, 998
    regulación de la presión arterial, 337
  pedunculopontino, conexiones con los ganglios basales, 957
    y motivación, 1092
  periolivares, 903
  periventricular del hipotálamo, 628
  posteriores del tálamo, 830, 833, 835, 836
  del rafe, 1052, 1066
    y activación ascendente pontogeniculooccipital, 1044, 1064, 1066
    conexiones, con el cerebelo, 970
      con el hipotálamo, 998
    e inducción de sueño, 1059, 1065, 1066
    inhibición de aferencias periféricas en la médula espinal, 951, 1053
    y memoria, 1080
  de relevo, 816
    específico, 835
  reticular, protuberancial oral, y génesis del sueño paradójico, 1064
    ventral, y sueño, 1056
  retroambiguo, 440
  rojo, 950
    regulación del tono muscular, 933
  subtalámico de Luys, 953, 957
  supraóptico, 615, 994, 1001, 1002
  supraquiasmático, 1061
    generación de ritmos circadianos, 1011, 1049, 1061
    neurotransmisores, 1061
  del techo, 966, 967
  tegmental dorsolateral, 1064
  del tracto solitario, 337, 340, 440
    como núcleo de relevo e integración gustativa, 864
    recepción de aferencias viscerales, 997, 1053
  trigeminales, 845-847
  ventral posterior del tálamo, 830, 833, 835, 852
    como relevo de la información gustativa, 865
  ventromedial del hipotálamo. *Véase* Hipotálamo ventromedial
  vestibular, descendente o inferior, 986
    lateral, 986
      inervación cerebelosa, 967
      regulación del tono muscular, 933
    medial, 986
    superior, 986
  Z, 830
Nucléolo, 528
Nucleotidasas, 533
Nucleótidos, degradación, 533
Número de Reynolds (Re), 399
Nutrición, 550
Nutriente, 551

Obesidad, 1000
OBP. *Véase* Proteína ligadora de odorantes
Oclusión sináptica, 772, 922
Octreótido, 628
Ohm, ley de, 32
Oído, externo, 894
  interno, 895, 982
  medio, 894
Ojo, 884
Okazaki, segmentos de, 527
Olfato, 819, 866
  y comportamiento social, 879
  déficit precoz en enfermedades degenerativas cerebrales, 867
  importancia fisiológica, 866
Oligodendrocitos, 774
  y mielinización a nivel central, 776

Oligodendroglia, 773, 774
Oligozoospermia, 719
Oliva, inferior, y aprendizaje motor, 973
        eferencias al cerebelo, 970
    superior, 903
Olores primarios, 868
Olvido, 1075
OMI. *Véase* Inhibidor de la maduración ovocitaria
Onda(s), a (apexcardiograma), 323
    a (yugulograma), 325
    A (electrograma intracardíaco), 259
    c (yugulograma), 325
    delta, 262
    e (apexcardiograma), 323
    F, 262
    H (electrograma intracardíaco), 259
    lentas, intestinales, 174
        del músculo liso digestivo, 167
    LLN ganglionar, 810
    LN ganglionar, 810
    N ganglionar, 810
    P, 254, 256
        ganglionar, 810
    de pulso, 323
    Q, 256
    R, 257
    sonoras, 893
    T, 254, 256
        auricular (Ta), 256
    U, 256, 257
    v (yugulograma), 281, 325
    V (electrograma intracardíaco), 259
    x (yugulograma), 325
    y (yugulograma), 325
Opiáceos, y crecimiento fetal, 749
    y eyaculación, 731
    mecanismo adictivo, 1091
Opioides endógenos, 624, 855
    acción ansiolítica, 1093
    inhibición de gonadotrofinas, 685, 713
    y liberación de prolactina, 688
    y motilidad del intestino delgado, 175
Opsina, 887
Opsoninas, 127, 150, 153
Opsonización, 127
Organo(s), circunventriculares, 785
    de Corti, 895, 896
    hemopoyéticos, 100
    linfoides centrales, 149
    otolíticos, 982
    de Rodolfo-Masera, 881
    septal, 881
    subfornical, 337, 338, 616, 785
    tendinoso de Golgi, 931
    vascular de la lámina terminal, 337, 338, 616, 785
    vomeronasal de Jacobson, 879
Orgasmo, 729
Orina, concentración y dilución, 458
        y regulación del agua corporal, 1001
    mecanismo, de concentración, 455
        de formación, 448
Orla subliminal, 922
Orquitis, 705
Ortodoncia, 600
Osmol, 3, 491
Osmolalidad, 491
    del plasma, 1001
Osmolaridad, 3, 491
    efectiva, 479
    del intersticio medular, 457
    del plasma, 479
Osmolitos, 1002
    extracelulares, 479
    intracelulares, 479
Osmorreceptores, 337, 481, 616, 996, 1002
Osmosis, 3, 491
Osteítis fibrosa quística, 610
Osteoblastos, 596, 598
Osteocalcina (Gla-proteína ósea, BGP), 597, 604, 607, 611
Osteocitos, 596
Osteoclastos, 126, 596, 599
Osteomalacia, 604
Osteón, 597
Osteonectina, 597
Osteopatía renal, 606
Osteopontina, 597
Osteoporosis, glucocorticoides y, 666
    posmenopáusica, 596, 716
Ouabaína, 24, 33, 249
    y secreción de insulina, 578
Ovario, 679, 681, 707
Ovocito, 708, 720, 728
    activación, 721
Ovogénesis, 708
Ovogonios, 708
Ovulación, 713
    inducción, 690
Ovulo, 679
Oxalacetato, 506, 510, 532
    condensación con acetil-CoA, 586
    en la síntesis de ácidos grasos, 514
Oxidasas de función mixta, 211
Oxido nítrico, 345, 346
    acción natriurética, 468
    y ADH, 461
    y circulación cerebral, 362, 363
    y circulación placentaria, 356
    y circulación renal, 462, 464
    como cotransmisor parasimpático, 810
    en el estriado, 954
    e hipertensión pulmonar, 429
    e inhibición de la activación plaquetaria, 135
    liberación neuronal, 756
    como mensajero retrógrado en la potenciación de largo plazo, 1078
    y motilidad esofágica, 170
    y motilidad del intestino delgado, 175
    y regulación del flujo sanguíneo, 347, 349
        muscular, 360
    y relajación del esfínter esofágico inferior, 171
    y relajación del músculo liso vascular, 272
    como segundo mensajero, 762
Oxido nítrico-sintasa (NOS), 272
    como efector en la potenciación de largo plazo, 1078
Oxigenación tisular y regulación de la eritropoyesis, 120, 122
Oxígeno, difusión, 413
    disuelto en la sangre, 418
    intercambio fetomaterno, 734
    sensor de, y síntesis de eritropoyetina, 121, 124
    transporte, por la hemoglobina, 418
        por la sangre, 418
    utilización en los tejidos, 422
Oxihemoglobina (HbO_2), 113
    curva de disociación, 113
Oxintomodulina, 237, 587
Oxitocina (OXT), 615, 617, 688, 994, 1001
    acción natriurética, 1002
    y evacuación de la leche, 725
    fetal, y desencadenamiento del parto, 746, 747
    liberación durante el coito, 730
    materna, y desencadenamiento del parto, 747
    en la ovulación, 713
    y reflejo del parto, 693
    y reflejo de succión, 693
    retroalimentación positiva, 544
    secreción por el cuerpo lúteo, 713
Oxitocinasa placentaria, 733, 740
OXT. *Véase* Oxitocina

PA. *Véase* Potencial de acción
PACAP. *Véase* Polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria
Pacini, corpúsculo de, 819, 823, 826, 828, 829
PAH. *Véase* Acido paraaminohipúrico
PAI-1. *Véase* Inhibidor del activador del plasminógeno 1
Palabra, audición, 911
    escandida, 1084
Paleocerebelo, 966, 969
Paleocorteza, 1022
Paleoestriado, 953
Palestesia, 830
Páncreas, endocrino, fisiología, 571
    exocrino, 189
Pancreastatina, 574
Panhipopituitarismo, 622, 625, 630, 705
Papaverina, 462
Papila(s), 885
    gustativas, 861
Paraclorofenilalanina (PCPA), 1066
Paracrino, mecanismo, 534, 545
Parafasia, 1081
Parálisis, agitante, 962
    flácida, 926, 935
    muscular progresiva, 925
Parásitos, 148
Parathormona (PTH), 607
    y absorción intestinal de calcio, 203
    acciones, 607
    y excreción renal de calcio y de fósforo, 593
    mecanismo de acción, 608
    papel fisiológico, 596
    regulación, de la calcemia, 594
        de la resorción ósea, 599
    secreción, 606
    y vitaminas D, 603
Paratiroides, 606
Paratopo, 151
Parestesias, 926
Parkinson, enfermedad de, 933, 935, 962
Parótida, 179
Pars, distalis, 613, 618
    intermedia, 613
        funciones, 622
    tuberalis, 613
Parto, 741
    duración, 745
    mecanismos desencadenantes, 746
    período de dilatación cervical, 742, 744
    período expulsivo, 742, 744
    reflejo neuroendocrino, 617
Parvalbúmina, 953
Pasqualini y Bur, síndrome de, 705
Patch-clamp, técnica de, 45, 767
Paternidad, pruebas de, 144
Pausa compensadora, 261, 292
Pavlov, 182, 1076
PBG. *Véase* Porfobilinógeno
PBI. *Véase* Yodo proteico del plasma
P_{CO_2}. *Véase* Presión parcial de dióxido de carbono
PCPA. *Véase* Paraclorofenilalanina
PDF. *Véase* Presión diastólica final
PDGF. *Véase* Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDM. *Véase* Potencial diastólico máximo
PEA. *Véase* Fosfoetanolamina
Pectinas, 568
Pelo corporal, crecimiento, efecto de la estimulación olfatoria, 878
    función tiroidea y, 650
Pelvis renal, 473
Penicilina, convulsiones por, 1038
Pentobarbital y consumo miocárdico de oxígeno, 318
Pentosas, ciclo de las, 506
PEP. *Véase* Fosfoenolpiruvato
PEPCK. *Véase* Fosfoenolpiruvato-carboxicinasa
Pepsina, 184
    acción de los glucocorticoides, 666
    secreción, acción de la calcitonina, 611, 612
Pepsinógeno, 184, 188
Pepstatina, 471
Peptidasas, citoplasmáticas, 204
    intestinales, 194
Péptido(s), C. *Véase* Péptido conector
    conector (péptido C), 573
    gastrointestinales, 233, 234
    glucagonosímil, I (GLP-I), 587
            acción incretina, 237
            mecanismo de acción, 588
        II (GLP-II), 237, 587
    hormonales, 535
    inductor de sueño delta (DSIP), 1067
    inhibidor gástrico (GIP), 236
        y secreción de insulina, 577
    intermediario II (IP-II), 587
    intestinal vasoactivo (VIP), 236
        y acoplamiento energético neuronal, 781
        como cotransmisor nociceptivo, 852
        como cotransmisor parasimpático, 810
        e hiperemia posprandial, 364
        hormonas tiroideas y, 649
        y motilidad esofágica, 170
        y motilidad del intestino delgado, 175
        como neurotransmisor, 758
        y relajación del esfínter esofágico inferior, 171
        y secreción biliar, 223
        y secreción de glucagón, 588
        y secreción de insulina, 577
        y secreción intestinal, 195
        y secreción pancreática exocrina, 193
        síntesis suprarrenal, 671
        y sueño, 1061
        y vesícula biliar, 214

Péptido(s) *(cont.)*
  liberador de gastrina (GRP), 236
    y secreción ácida gástrica, 186
    y secreción pancreática exocrina, 193
  muramílicos y sueño, 1067
  natriurético(s), acciones biológicas, 269
      y presión arterial, 345
      receptores, 269
    auricular (ANP), 266, 345, 349, 467
      y ADH, 461
      y circulación placentaria, 356
      y filtración transcapilar, 385
    C (CNP), 266, 346
    cerebral (BNP), 266, 346
      acción en el hipotálamo, 1004
  opioides. Véase Opioides endógenos
  relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), 237, 611
    y circulación cerebral, 362, 363
    como cotransmisor nociceptivo, 852
    inhibición de la musculatura de la vesícula biliar, 214
    y motilidad del intestino delgado, 175
    como neurotransmisor, 758
    y secreción ácida gástrica, 186
    y tono vascular cutáneo, 358
  señal, 535
  trifoliado(s), 238
    intestinal (ITF), 238
  YY (PYY), 237
    y secreción pancreática exocrina, 194
Peptonas, 188
Percepción, 820, 883
  alteraciones, 822
  determinantes, 820
  selectividad, 823
  del tiempo, cerebelo y, 976
  umbral de, 821
  visual, 890
Perclorato y captación de yoduros, 642, 644
Pericarditis, 478
  constrictiva, 295
Pericitos, 338, 385, 784
Perilinfa, 895, 982
Periodo, expulsivo o eyectivo, 281
  isovolumétrico, diastólico, 281, 293
    sistólico, 280
  preexpulsivo, 280, 324
  prevelloso, 732
  refractario, absoluto (PRA), 38, 42, 769
      cardíaco, 250
    relativo (PRR), 38, 43, 769
      cardíaco, 250
  de supernormalidad cardíaco, 250
  velloso, 732
Peristaltismo intestinal, 174, 175, 176
  primario, 170
  secundario, 170
Permeabilidad, 8
  de las membranas, 2
  vascular, endotelio y, 278
Permeasa, 20, 667
Peroxidasa(s), hem en, 114, 115
  y yodación de la tiroglobulina, 642, 645
Peróxido de hidrógeno, y regulación del flujo sanguíneo, 347
  y yodación de la tiroglobulina, 643
Perro de Houssay, 622
Personalidad y percepción de los estímulos, 822
Perspectiva, percepción de la, 884
Peso y composición corporal, regulación hipotalámica, 998
  regulación de largo plazo, 999
Petit mal, 1037
Pezón, succión. *Véase* Reflejo de succión
PGE$_2$. *Véase* Prostaglandina E$_2$
PGI$_2$. *Véase* Prostaciclina
pH, 493
  y afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, 421
  en el embarazo, 737
  extracelular, 481, 487
    cerebral, regulación por la glía, 777
  intracelular, 487
  plasmático y vitaminas D, 604
  urinario, 469
  y ventilación, 442
Pico, de estradiol, 692, 696
  de FSH, 690, 696
  de LH, 690, 696, 713
Pies, en el acoplamiento entre túbulos T y retículo sarcoplasmático, 53, 66
  terminales, astrocíticos, 773, 777, 784
    de las células de Müller, 777
PIF (factor inhibidor de la liberación de prolactina). *Véase* Hormona inhibidora de la liberación de prolactina
Pigmento visual, 887
PIH. *Véase* Hormona inhibidora de la liberación de prolactina
Pineal. *Véase* Glándula pineal
Pinealomas, 635
Pinocitosis, intercambio fetomaterno por, 733
PIP$_2$. *Véase* Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato
Pipeta de Westergren, 97
Pirenzepina, 809, 811
Piridoxal-5'-fosfato (PLP), 599, 636
Piridoxal-cinasa, 636
Piridoxina, absorción, 206
Pirimidinas, 525
  degradación, 533
Pirofosfato inorgánico y calcificación, 599
Piruvato, 504, 510, 532, 586, 590
  en la síntesis de ácidos grasos, 514
Piruvato-carboxilasa, 510, 514, 590
Piruvato-cinasa, 586
  inactivación por la PKA, 590
Piruvato-deshidrogenasa, 506, 585, 586
pK, 493
PKA. *Véase* Proteína-cinasa A
PKC. *Véase* Proteína-cinasa C
PKG. *Véase* Proteína-cinasa G
PLA$_2$. Véase Fosfolipasa A$_2$
Placa, dentaria, 602
  motora, 763
Placenta, 354, 731
  alumbramiento, 745
  y crecimiento fetal, 749
  funciones, 731
  transfusión de sangre al recién nacido, 745
Placentación, 731
Plano temporal, 1085
Plaquetas, 96, 99-104, 129, 345
  adhesión, 130, 132, 134
  agregación, 130, 132, 134
  concentración en el embarazo, 736
  concentración en sangre, 130
  estructura, 130
  funciones, 130
  gránulos, alfa, 130, 133
    densos, 130, 133
  papel en la hemostasia, 133
  recuento, 141
Plasma, 95, 96, 477
  composición, 478
Plasmalógenos, 519
Plasmastrassen, 754
Plasmina, 137, 140
  en la ovulación, 713
Plasminógeno, 140
  activadores del, 140, 277, 713
Plasmocitos, 151, 152
Plataforma orgásmica, 729
PLC. *Véase* Fosfolipasa C
Pleura, 391
Plexos, 824
  coroideos, 783, 785, 786
Pliegues de Kerckring, 197
PLP. *Véase* Piridoxal-5'-fosfato
Plummer, enfermedad de, 655
PMCA (*plasma membrane Ca^{2+}-ATPase*). *Véase* Bomba de calcio de la membrana plasmática
PMS. *Véase* Gonadotrofina de suero de yegua preñada
PNMT. *Véase* Feniletanolamina-N-metiltransferasa
P_{O_2}. *Véase* Presión parcial de oxígeno
Podocitos, 446
Poiquilostasis, 1045
Poiseuille, ley de, 296
Poli-A, 529
Poli-A-polimerasa, 529
Policitemia, 107, 109
  de las alturas, 110
  poshipertransfusión, 123
  poshipóxica, 123
Polidipsia, 1004
  en la diabetes, 583
Polifagia en la diabetes, 583
Polimorfismos del DNA, 144
Polimorfonucleares, 126
Poliomielitis, 925
Polipéptido, activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP), 188, 235
  amiloide del islote (IAPP), 574
  espasmolítico humano (hSP), 238
  pancreático (PP), 237, 571, 572, 591
      y secreción pancreática exocrina, 193
      regulación de la ingesta, 559
    relacionado con la glicentina (GRPP), 237
Polisomnografía, 1041
Poliuria en la diabetes, 583
Polo temporal y emociones, 1095
POMC. *Véase* Proopiomelanocortina
Porfina, 112
Porfirina, 112
  tipo III, 112
Porfobilinógeno (PBG), 115
Poros, funcionales capilares, 381
  de membrana, 12, 20
Poscarga, 91, 287
  y consumo miocárdico de oxígeno, 316
  regulación endocrina, 266
Posición, sentido de, 828
Pospotencial, hiperpolarizante en las células piramidales, 1025
  negativo, 53, 769
  positivo, 38
Postura, 989
  control, 989
  mantenimiento, sistema vestibular y, 986, 991
  plasticidad, 993
  del sueño, 1041
  trastornos por lesiones del sistema vestibular, 987
Potasio, concentración extracelular, modulación por la glía, 777
  concentración en líquidos orgánicos, 478
  corrientes de, 40, 246, 249, 250, 254, 375
  excreción, 468
    urinaria, acción de la calcitonina, 611
      acción de la parathormona, 607
  reabsorción, en el asa de Henle, 456, 468
    proximal, 454, 468
  en la saliva, 180
  y secreción de aldosterona, 662
  y secreción de insulina, 578
  secreción tubular, 458, 468
  sensibilización de nociceptores, 849
  transporte intestinal, 201
Potencia muscular, 92
Potenciación, de largo plazo (LTP), glutamato y, 757, 1078
    y memoria, 1077
  posextrasistólica, 292
  postetánica, 766
  tetánica, 766
Potencial(es), de acción (PA), 29, 37, 767
    en la aurícula, 252
    bases iónicas, 38, 767
    cardíaco, 246
      diferencias regionales, 251
      fase 0, 247, 374
      fase 1, 248
      fase 2, 249
      fase 3, 249
      fase 4, 246, 370, 374
      meseta, 249, 256
    de la célula ganglionar de la retina, 888
    complejo de la célula de Purkinje, 970
    compuesto, 770
      del nervio auditivo, 899
    en las fibras de Purkinje, 252
    en el músculo esquelético, 51
    neuronal, codificación de la información, 771
      y EEG, 1023
    de la neurona receptora olfatoria, 870
    del nódulo auriculoventricular, 252
    del nódulo sinoauricular, 251
    propagación, 46, 769
    secuencia de cambios, 42
    simple de la célula de Purkinje, 969
    en la sinapsis neuromuscular, 763
    en los terminales aferentes del huso neuromuscular, 928
    y transmisión sináptica, 755
    umbral, 768
      fisiológico del receptor, 818

    velocidad de conducción, 769
    ventricular, 252
      y ECG, 254
  de campo, 1016
  cocleares, 899
  diastólico máximo (PDM), 251
  eléctrico, 1
    Donnan (E_D), 6, 19
  electroquímico, 5
    de un ion ($\bar{\mu}$), 2, 54
  electrotónico, 36, 37, 764
  endococlear, 896, 899
  de equilibrio, del cloro (E_{Cl}), 31
    de un ion, 5
    del potasio (E_K), 29, 31
    del sodio (E_{Na}), 31
  evocado(s). *Véase* Potenciales provocados
  de fasciculación, 925
  de fibrilación, 925
  generador, 817
    en la neurona receptora olfatoria, 869
    en el sistema auditivo, 897
  graduado, 764
    de los fotorreceptores, 886
  invertido, 38
  lento, del bulbo olfatorio, 874
    de corriente continua, 1016
    del nervio olfatorio, 869
  de marcapaso, 251
  de membrana (E_m), 5, 21, 29
    cardíaco, 246, 248
    en reposo (neuronas), 764
  microfónico coclear, 899
  oscilatorio del bulbo olfatorio, 873
  de placa terminal, 763
  con polaridad alternante, 1016
  postsináptico, excitatorio (PPSE), 755, 764
      en células piramidales, 1023, 1025, 1032
      lento ganglionar, 811
      muy lento ganglionar, 811
      rápido ganglionar, 810
    inhibitorio (PPSI), 755, 764
      en células piramidales, 1023, 1032
      lento ganglionar, 811
  pontogeniculooccipitales, 1044, 1064
  provocados, 1032
    aplicaciones, 1034
    auditivo(s), 900
      durante el sueño, 911
    características, 1033
    en la corteza auditiva, 909
    corticales, e iniciación del movimiento, 979
    motor, 980
    premotor, 980
    preparatorio, 980
    técnicas de estudio, 1033
  químico (μ), 1
  del receptor, 817
    auditivo, 897
    de la célula ciliada vestibular, 984
    del huso neuromuscular, 927
  de reclutamiento, 1029, 1054
  relacionados con eventos, 1032
    características, 1034
  de reposo (PR) cardíaco, 246
  subumbral, 764
  suma, espacial, 766
    temporal, 38, 765
  de suma coclear, 899
PP. *Véase* Polipéptido pancreático
PPSE. *Véase* Potencial postsináptico excitatorio
PPSI. *Véase* Potencial postsináptico inhibitorio
PRA. *Véase* Periodo refractario absoluto
Prazosín, 369, 675, 800
Prealbúmina ligadora de tiroxina (TBPA), 643
Precalicreína, 345
  plasmática, 138
Precarga, 91, 286
  regulación endocrina, 266
Precondicionamiento isquémico, 319
Prednisona, 667
Pregnandiol en el embarazo, 738
Pregnano, derivados del, 657
Pregnenolona, 658
Δ^5-Pregnenolona, 703
Preparación pretrigeminal, 1056
Preparado corazón-pulmón de Starling, 288
Preparto, 742
Preprohormona, 535
Preproinsulina, 573
Preproparathormona, 607
Presentación antigénica, 156, 158
Preservativo, 717
Presión, alveolar (P_{ALV}), 394
  amniótica, registro, 741
  aórtica y flujo coronario, 309
  arterial, 299, 304
    y circulación muscular, 361
    control, 334
      a corto plazo, 335
      humoral, 342
      a largo plazo, 335
      local, 346
      nervioso, 336
    determinación, 351
    en el embarazo, 736
    media, 300, 338
    registro continuo, 352
    regulación renal, 445
    y secreción medular de catecolaminas, 674
    volumen intravascular y, 334
  atmosférica, 406
  barométrica (P_B), 394
  capilar, media, 382
    pulmonar, 302, 427
  coloidosmótica, 7, 19, 382, 384
  diastólica final (PDF), 281
  de enclavamiento, 302
  de filtración capilar, 382
  hidrostática, 1, 382, 384, 449, 454, 491
    intersticial y excreción de sodio, 465
  intraesofágica, 170
  intratorácica, 394
  intraventricular izquierda, 280
  media en la arteria pulmonar, 427
  oncótica, 449, 454
  osmótica (π), 2, 490
  parcial, de dióxido de carbono (P_{CO_2}), 408
      y afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, 421
      alveolar (PA_{CO_2}), 411
      arterial (Pa_{CO_2}), respuesta ventilatoria a la, 447
      en la circulación materna y fetal, 735, 737
      y equilibrio ácido-base, 483
    de un gas, 406
      en líquidos, 407
    de nitrógeno alveolar (PA_{N_2}), 412
    de oxígeno (P_{O_2}), 407
      alveolar (PA_{O_2}), 411
      arterial (Pa_{O_2}), efecto de la disminución, 424
        respuesta ventilatoria a la, 442
      en la circulación materna y fetal, 734
  pleural (P_{PL}), 394
  de relajación, 398
  sensación de, 830
  transpulmonar (P_{TP}), 394
  ureteral de reposo, 473
Presorreceptores, 339, 616, 1002
  cutáneos y postura, 989
Primer dolor, 851
Primer ruido cardíaco, 320
Principio, alimenticio, 551
  de Fick, 301, 422
  isohídrico, 495
  nutritivo, 551
  de Stewart-Hamilton, 302
PRL. *Véase* Prolactina
Proacelerina, 137
Prodinorfina, 855
Producto Ca × P (calcio por fosfato), 598, 604
Proencefalina, 855
Proeritroblasto, 99, 108, 119
Profundidad, percepción de la, 884, 890
Progenie eritrocítica o eritroide, 108
Progesterona, 657, 707, 715
  acciones, 716
    sobre la mama, 725
  control del eje hipotalamohipofisoovárico, 714
  y descenso de la Pa_{CO_2} materna, 737
  y desencadenamiento del parto, 747
  efecto de retroalimentación, 693
  en el embarazo, 737, 739
  fluctuación en el ciclo menstrual, 695, 710
  y función pineal, 634
  placentaria, 733, 737
  y producción de IGF-1, 627
  y reacción acrosómica, 720
  y secreción de insulina, 578
  secretada por el cuerpo lúteo, 713
  suprarrenal, 657
  y vitaminas D, 604
Proglucagón, 237, 587
Progoitrina, 641
Prohormona, 535
Proinsulina, 573
Prolactina (PRL), 620, 684, 688, 691
  acción sobre la mama, 724, 725
  coriónica. *Véase* Lactógeno placentario
  en el embarazo, 740
  estimulación olfatoria y secreción de, 878
  y producción de IGF-I, 627
  y reflejo de succión, 687, 691, 692, 693
  y secreción biliar, 223
  sueño y secreción de, 1067
  y vitaminas D, 604
Prolactoliberina. *Véase* Factor liberador de prolactina
Prolactostatina. *Véase* Hormona inhibidora de la liberación de prolactina
Proliferación celular, regulación endotelial, 277
Prolina, 523
Promegacariocito, 129
Promielocito, 128
Promonocito, 128
Promotor, 528
Pronasa, 42
Pronúcleo, femenino, 721, 728
  masculino, 721, 728
Proopiomelanocortina (POMC), 535, 620, 623, 624, 758, 855
Proparathormona, 607
Properdina, 154
Propiltiouracilo, 641, 645
Propiocepción, 819, 824, 827, 830
Propioceptores musculares y articulares, papel en la postura, 989
Propranolol, 369, 675
  y consumo miocárdico de oxígeno, 318
  y secreción de GH, 628
Propulsión, movimientos de, 168
Prorrenina, 343, 447, 471
Prosencéfalo basal e inducción del sueño lento, 1058
Prostaciclina (PGI_2), 349
  y circulación placentaria, 356
  inhibición de la agregación plaquetaria, 135
  liberación por el endotelio, 275
Prostaciclina-sintasa, 135
Prostaglandina(s), 521, 543
    y ADH, 461
    y ascensión espermática, 730
    y circulación renal, 463
    y desencadenamiento del parto, 746
    y flujo vascular muscular, 360
    liberación neuronal, 756
    y motilidad del intestino delgado, 175
    y secreción ácida gástrica, 186
    en el sistema nervioso, 762
  E, sensibilización de nociceptores, 849
  E_1 (PGE_1), y leucopoyesis, 102, 128
  E_2 (PGE_2), 349
    acción natriurética, 468
    y desencadenamiento del parto, 746
    y metabolismo del glucógeno, 508
    en las plaquetas, 133
    y síntesis de renina, 463
  $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), 349
    y desencadenamiento del parto, 746
    en la ovulación, 713
    oxitocina y, 617
    secreción por el cuerpo lúteo, 713
    y síntesis de renina, 463
  G, 348
  G_2 (PGG_2), 349
  H, 348
  H_2 (PGH_2), 349
    liberación endotelial, 277
  I_2 (PGI_2). Véase Prostaciclina
Prostaglandina-sintasa, 135
Proteína(s), absorción intestinal, 204
  ácida fibrilar glial (GAFP), 773, 774
  de adhesión de la membrana celular, 278
  C, 141, 277
  contráctiles, 61
    isoformas, 64
  degradación, 531

  ET_B de endotelina, 347, 363
  fásico, 819
  del folículo piloso, 819, 826, 828
  de FSH, autorregulación, 711
  gabaérgicos, 50, 760
    $GABA_A$ (GABA-benzodiazepinas), 50, 760
      acción de los corticosteroides, 664
    $GABA_B$, 760
    $GABA_C$, 760
  de glicina, 50, 760
  de glucagón, 589
  de glucocorticoides (GR), 663
    enfermedades por mutaciones o anormalidades, 670
  glutamatérgicos, 757, 760
  de GnRH, 686, 713
  gustativo, 861
    mecanismos de transducción, 861
  histaminérgicos, 760
    H_1, en la contracción del músculo liso, 77
    H_2 en las células parietales, 186
    H_3, inhibición de la liberación de noradrenalina, 798
  de hormonas, regulación, 545
    polipeptídicas, 539
    tiroideas, 539, 651
  imidazolínico, 805
  de insulina, 579
  intracelulares, 538
  ionotrópicos, 760
  de IP_3 (IP_3R), 67, 77
  de irritación de las vías aéreas superiores, 441
  KA (cainato) de glutamato, 757, 760
  de LDL, 520
  de LH, déficit, 704
    regulación heteróloga, 711, 713
  de Merkel, 826
  metabotrópico, 761
    de glutamato (mGluR), 757, 761
      mGluR1 y depresión de largo plazo, 974
      mGluR4 en corpúsculos gustativos, 862
      y potenciación de largo plazo, 1078
      en el sistema visual, 892
  de mineralocorticoides (MR), 663
  muscarínico, 761, 765, 808
    inhibición de la liberación de noradrenalina, 798
    M_1, 347, 809
    M_2, 186, 347, 374, 809
      en el corazón, 51, 249
    M_3, 809
      en la contracción del músculo liso, 77
      y secreción salival, 182
    M_4, 809
    M_5, 809
  de neuropéptidos, 761
  de neuropéptido Y, 809
  nicotínico, 50, 760, 763, 764
    facilitación de la liberación de noradrenalina, 798
  NK-2, 236
  NK-3, 236
  NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato, 757, 760
    y potenciación de largo plazo, 1078
    en el sistema visual, 892
    y síntesis de óxido nítrico, 762
  no NMDA en el sistema visual, 892
  NPY_2 (neuropéptido Y), inhibición de la liberación de noradrenalina, 798
  de olfato. *Véase* Sitio receptor de moléculas odorantes
  de opioides, 854, 856
  de oxitocina, 617
  P_{2Y} de ATP, inhibición de la liberación de noradrenalina, 798
  de péptido natriurético cerebral en el hipotálamo, 1004
  de prolactina, 691
    y hemopoyesis, 102
  de prostaglandinas, 521
    PG_3, inhibición de la liberación de noradrenalina, 798
  propioceptivo, 827
  del reflejo miotático, 927
  regulación, por aumento de la expresión y afinidad, 538, 620
    por disminución de la expresión y afinidad, 538, 620, 804
      heteróloga, 803
      homóloga u homoespecífica, 803
  de rianodina (RyR), 66, 74
  sensoriales, 816, 817
  de serotonina, 760
  silencioso, 848
  (post)sinápticos, 758
  de somatomedinas, 627, 631
  de somatotrofina, 625, 631
    y hemopoyesis, 102
  T, 156, 157
  de T_3, 651
  del tacto, 826
  tirosina-cinasa (trk), 543, 579, 761
    y acción de las neurotrofinas, 811
    en la contracción del músculo liso, 77
    y hemopoyesis, 102
  tónico, 819
  transducción, 817
  de TSH, 639
  universal, 146
  V_1 de vasopresina, 460, 617
  V_2 de vasopresina, 460, 617
  vestibulares, dinámicos, 984
    estáticos, 984
  viscerales, 848
    no nociceptivos, 829
  de volumen, 481, 616
Reclutamiento, capilar, 338
  de capilares pulmonares, 429
  mecanismo de, 919
  potencial de, 1029, 1054
Recomendaciones nutricionales, 561-562
  definición, 551, 563
Recompensa, 1090
Rectificación anómala, 32
Rectificador, 32
Recuento, de eritrocitos, 109
  de leucocitos, 126
    en el recién nacido, 127
    variaciones fisiológicas, 127
  de plaquetas, 141
5α-Reductasa, 697, 703
Reentrada, 260
Reflejo(s), de acomodación, 812
  de alargamiento, 934
  de atenuación, 894
  auditivos, 910
  autonómicos, 812, 921
  axónico, 339
  barorreceptor, 340
  cervical de enderezamiento, 990
  cervicocervical, 990
  cervicoespinal, 990
  condicionados, 1076
    salivales, 182
  de la defecación, 177
  de la deglución, 170, 812
  dinámico visual, 993
  de enderezamiento corporal, 990
  enterogástrico, 173
  espinales, 921
  de estiramiento, 927
    y tono muscular, 930
  del estornudo, 812
  de extensión cruzado, 923, 990
  eyectolácteo. *Véase* Reflejo de succión
  flexor, 923
    en masa, 926
    plantar, 923
    de retirada, 923
  gastrocólico, 177
  gastroentérico o gastroileal, 174, 177
  de Hering-Breuer, 441
  intersegmentario, 990
  intestinales, 177
  intestinointestinales, 177
  medulares, 830, 921
  de la micción, 473, 813
  miotático, 927
    inverso, 931, 934
    y tono muscular, 930
  monosináptico, 921
  de navaja, 931, 934
  neuroendocrino del parto, 617, 693
  de orientación, 1057
    ante estímulos visuales en la preparación pretrigeminal, 1056
  peristáltico intestinal, 175
  polisináptico, 921
  de posición, 990
  positivo de sostén, 923
  posturales, 989
  de prensión forzada, 942, 945
  de rascado, 924
  rectoanal, 177
  rítmico, 924
  salivales, 182
  segmentario, 990
  somático, 921
  de succión (eyectolácteo), 618, 693, 725
    y disminución del tono dopaminérgico inhibitorio de prolactina, 687, 691, 692, 693
    inhibición de la pulsatilidad de la neurona GnRH, 691
    y liberación de oxitocina, 691
  tónico(s), cervicales, 990
    visual, 993
  de la tos, 812
  transcortical de Phillips, 942
  de vaciado automático de vejiga y recto, 926
  vagovagal, 167, 177
  vesicouretral, 812
  vestibulares, 986, 991
  vestibulocervical, 986, 991
  vestibuloespinal, 986, 991
  vestibuloocular, 986, 991
    adaptación, 974
  visual de enderezamiento, 993
  del vómito, 812
Reforzador positivo, 1091
Regeneración hepática, 212
Regulación heterométrica, 289
Relación, Donnan, 7, 18, 30
  de inervación, 918
Relajación, miocárdica, 281, 293
    incompleta, 295
  muscular, 74, 84
Relaxina, 713, 741
Reloj, biológico, 632
  endógeno, 1010, 1048
REM. *Véase* Movimientos oculares rápidos: Sueño paradójico
Renina, 343, 447, 471, 1003
  catecolaminas y secreción de, 677
  interrelación con calicreína y prostaglandinas, 472
  secreción, 472
  y síntesis de mineralocorticoides, 662
  tumor productor de, 351
Renshaw, interneuronas de, 918
Reobase, 38, 770
Repolarización, 38, 40, 42
Reproducción, 679
  asistida, 722
  regulación neuroendocrina, 684
Requerimiento(s), energético individual, determinación, 565
  nutricionales, 551, 563
Reserpina, 1044
Reserva coronaria, 310
Resistencia, coronaria, 308
    extravascular, 308, 311
    y flujo coronario, 311
    vascular, 308, 313
  al flujo aéreo (R_a), 399
  globular, máxima, 98
    mínima, 98
  a la insulina e hipertensión arterial, 346
  periférica, 296, 304
    sistémica, 297
  vascular pulmonar, 298, 427
    determinantes, 429
  de las vías aéreas, variaciones regionales y ventilación, 432
Resolución espacial, 823, 825
Resorción ósea, 599
  acción, de la calcitonina, 611
    de la parathormona, 607
    de la vitamina D, 604
  glucocorticoides y, 666
Respiración, 389
  control involuntario, 440
  nasal, importancia, 379
Respuesta(s), aversivas ante estímulos gustativos, 1000
  condicionada, de evitación, 1093
    de preferencia de lugar, 1093
  gastrocolónica, 177

Respuesta(s) (*cont.*)
  inflamatoria, 149
  inmune, adaptativa, 148
    hipotálamo y, 1007
    primaria, 153
    secundaria, 153
  máxima, a la estimulación hormonal, 545
    a la histamina, 185
  postural anticipatoria, 992
  refleja de alerta, 910
Restricción HLA, 157
Retículo sarcoplasmático, 53, 66
  y contracción miocárdica, 291
  en la relajación muscular, 84
Reticulocitos, 107, 108
  medulares, 107, 108, 119
  sanguíneos, 107, 108
Retina, cuadrantes de la, 888
  estructura, 889
  procesamiento visual, 884
Retinol, 887
Retinotopía, 816
Retracción elástica del pulmón, 391, 394-398
Retraso, mental en el cretinismo, 649
  puberal, hiperfunción pineal y, 635
Retroalimentación, 621
  negativa de la secreción hormonal, 543
    por los glucocorticoides, 661
  positiva de la secreción de hormonas, 544
  tubuloglomerular, 462
Reynolds, número de, 399
Rh, sistema, 145
Rianodina, 54
  receptor de (RyR), 66, 74
Riboflavina, absorción, 206
  recomendaciones alimentarias, 562
Ribonucleasa pancreática, 192
Ribosa, 504, 525
Ribosa-5-fosfato, 506
Ribosoma, 528
  sitio A, 530
  sitio P, 530
Rigidez, 87, 934, 962
  por decorticación, 935
  por descerebración, 934, 935
Rigor mortis, 69
Riñón, consumo de oxígeno, 465
  en el embarazo, 737
  fisiología, 445
  inervación, 447
  y regulación de la presión arterial a largo plazo, 336
Ristocetina, y aglutinación de plaquetas, 138
Ritmo(s), biológicos, 1048
  circadiano(s), 1009, 1048
    del cortisol plasmático, 661
    hormonal 546
    pineal, 632
    de la prolactina, 692
  de escape ventricular, 263
  infradiano, 1010, 1048
  rinocentrifugogénico, 874
  ultradiano, 1010, 1048
RNA. *Véase* Acido ribonucleico
RNA-polimerasa, 528
Rodolfo-Masera, órgano de, 881
Rodopsina, 761, 887
  semejanza con los receptores α_1, 800
Rorschach, test de, 822
rRNA. *Véase* Acido ribonucleico ribosómico
rT_3. *Véase* L-Triyodotironina reversa
Ruffini, corpúsculo de, 826, 828
Ruidos, cardíacos, 320
  de Korotkoff, 351
RyR. *Véase* Receptor de rianodina

SI. *Véase* Area somatosensorial primaria
SII. *Véase* Area somatosensorial secundaria
Sacarasa, 203
Sacarosa, 504
  y caries dentaria, 602
Saciedad, 161, 554
  señal de, 163
    de corto plazo, 999
Sáculo, 982, 985, 991
Salado, sabor 860
  mecanismos de transducción, 862
Sales biliares, 220
Salicilatos, 356
Saliva, 179
  composición, 180
  mecanismo de formación, 181
  papel fisiológico, 179
  propiedades, 180
  y resistencia a las caries, 602
  volumen, 180
Sangre, caudal y velocidad, 241
  células precursoras, 99
  composición, 96
  fisiología, 95
  fracciones, 96
  funciones, 95
Saralasina, 344, 471
Sarcolema, 52
  y sistema T, 64
Sarcómero, 61
Sarnoff, índice tensión-tiempo de, 316
Saturación de oxígeno de la hemoglobina (S_{O_2}), 419
Saxitoxina (STX), 41
SCF. *Véase* Factor promotor de la multiplicación de CHTP
Schwann, células de, 773, 775, 789
Sección medular completa, 926
Secreción, biliar, canalicular, 217
    ductular, 218
    regulación, 223
  canalicular, 228
  gástrica, 183
    composición, 184
    fase, cefálica, 187
      gástrica, 187
      intestinal, 188
    métodos de estudio, 183
    regulación, 187
  inapropiada, de hormona antidiurética, 617, 1004
    de TSH, 641
  intestinal, 194
    composición, 194
    regulación, 195
  mamaria, 724
  neuroendocrina, 1001
  pancreática exocrina, 189
    composición, 190
    mecanismos, 192
    métodos de estudio, 189
    regulación, 193
  salival, 179
    regulación, 182
  tubular, 448, 451, 453
Secretagogos, 187
Secretina, 235
  inhibición de la secreción gástrica, 188
  y secreción biliar, 223
  y secreción de insulina, 577
  y secreción pancreática exocrina, 193
  y vesícula biliar, 214
Secretores, 144
Sed, 481, 551, 554, 1001, 1002
Segmentación, 174, 175, 176
Segmento(s), de Okazaki, 527
  PR, 256
  ST, 254, 256
Segundo dolor, 851
Segundo mensajero, 540, 761
  e integración celular, 543
Segundo ruido cardíaco, 321
Selectinas, 150
Selenio, recomendación nutricional, 562
Semen, valores normales, 718, 729
Seno(s), carotídeo, 340
  placentarios, 354
Sensación(es), 819
  de miembro fantasma, 842
  sexuales, 834
  somática, 819
Sensibilidad, discriminativa somatosensorial, 825
  a la estimulación hormonal, 545
  propioceptiva. *Véase* Propiocepción
Sensibilización de nociceptores, 849
Sentido(s), del movimiento, 828
  nasales no olfatorios, 879
  de posición, 828
SERCA (*sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase*). *Véase* Bomba de calcio del retículo endoplasmático y sarcoplasmático
Serina, síntesis, 524
Serotonina (5-HT), acción en el cerebelo, 971
  y circulación cerebral, 362
  en la contracción del músculo liso, 76
  en la formación reticular, 1052, 1065, 1066
  y liberación de prolactina, 688
  y memoria, 1080
  modulación de conductas de agresión y defensa, 1007
  y motilidad del intestino delgado, 175
  como neurotransmisor, 757
  papel en el ciclo vigilia-sueño, 1066
  en la pineal, 632
  y presión arterial, 342
  en el receptor gustativo, 861
  y resistencia vascular pulmonar, 429
  y saciedad, 164
  y secreción de GH, 628
  y secreción intestinal, 195
  sensibilización de nociceptores, 849
  en el sistema analgésico endógeno, 852
  y vasoconstricción en la hemostasia, 133
Serotonina-N-acetiltransferasa (SNAT), 632
Servomecanismos hipofisarios, 621
Seudoaglutinación de los eritrocitos, 97
Seudocolinesterasa, 374, 809
Seudofracturas de Milkman, 605
Seudohermafroditismo, 683
Seudohipoparatiroidismo, 609
Seudouridilato (Ψ), 528
Sexo, 679
  aparente, 679
  conductal, 684
  cromatínico, 683
  cromosómico, 679, 682, 728
  determinación cromosómica, 679, 728
  diferenciación intrauterina, 681
  fisiológico, 684
  morfológico, 683
  psicosexual, 684
SGLT. *Véase* Transportador de glucosa dependiente de sodio
Sheehan, enfermedad, 622
Shock, hemorrágico e hipoxia, 438
  medular, 926
Siggaard-Andersen, diagrama, 486
Signo, de Babinski, 926, 943, 950, 1042
  de Chvostek, 609
  del godet o de la fóvea, 387
  local del reflejo, 922
  de Trousseau, 609
Silencio(s) auscultatorios, 322
  eléctrico cerebral, 1036
Simmonds, enfermedad de, 622
Simportador, 21
Simporte, 21
Simulación de la amnesia, 1075
Sinapsinas, 755
Sinapsis, 754
  circuitos neuronales, 771
  corticales, 1022
  eléctrica, 754
  fenómenos postsinápticos, 764
  inhibidora en las células piramidales, 1025
  mecanismos, postsinápticos, 767
    presinápticos, 766
  neuroefectora autonómica, estructura, 795
  neuromuscular, 50, 763
  sin potenciales de acción, 771
  química, 754
    amplificación, 755
  recíproca, 771
Sinaptobrevina, 756
Sincitiotrofoblasto, 732
Sincronizador (*Zeitgeber*), 1010, 1048
  talámico de la corteza cerebral, 1029
Sindactilia, representación cortical, 842
Síndrome(s), de abstinencia, 1091
  de ACTH ectópica, 668
  de Bernard-Soulier, 135
  cerebelosos, 972
  de Conn, 669
  de Crigler-Najjar, 118
  de Cushing, 665, 668
  de Del Castillo, Trabucco y de la Balze, 705
  de despersonalización, 845
  de dificultad respiratoria, 666
  de exceso, de hormona antidiurética, 617
    de mineralocorticoides, 669
  de Gerstmann, 844
  de Gilbert, 119

    de Gilles de la Tourette, 964
    de Glanzmann, 134
    hepatorrenal, 464
    hipercinético, 963
    de hiperfunción androgénica, 705
    hipocinético, 962
    de inatención, 844, 1087
    de Kallmann, 687
    de Klinefelter, 683, 704, 705, 724
    de Klüver-Bucy, 1092
    de Lambert-Eaton, 764
    de Laron, 630
    de Lown-Ganong-Levine, 262
    nefrótico, 387
    de Nelson, 624
    de Pasqualini y Bur, 705
    de preexcitación, 261
    del QT largo, 254
    de resistencia a la insulina, 346
    de resistencia familiar a los glucocorticoides, 670
    de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 617, 1004
    de Stokes-Adams, 263
    supino hipotensivo del embarazo, 737
    de testículo feminizante, 682, 683, 724
    del testículo rudimentario, 704
    de Turner, 683
    de von Willebrand, 138
    de Waterhouse-Friderichsen, 670
    de Wolff-Parkinson-White (WPW), 262
    X, 346
Singamia, 721
Sintaxina, 756
Sintonía, curvas de, 900, 902, 908, 911
Sinusoides hepáticos, 381
Sistema(s), A, 784
    ABO, 143
    amortiguadores, 482
    analgésicos endógenos, 853
    APUD, células insulares y, 572
    auditivo, central, 900
        neurotransmisores, 901
        periférico, 894
    bicarbonato/dióxido de carbono, 482, 495
    calicreína-cininas, y presión arterial, 344
        renal, 463
    circulatorio, cambios en el embarazo, 736
        fisiología, 241
    del complemento, 153
    de conducción cardíaco, 59, 244
    conservativo, 1
    del cordón anterolateral, 832
    del cordón posterior, 830
    digestivo, funciones, 161
        motoras, 166
    hematopoyético, 96, 99
    inmune, componentes, 149
        e hipotálamo, 1007
        y ovario, 716
    L, 784
    límbico, 998, 1089
        dolor y, 834, 852
        y secreción de GH, 628
        y sistema motor, 951
    motor, 915
        lateral, 951
        medial, 951
        monoaminérgico, 951
        organización, en paralelo, 916
            jerárquica o en serie, 915
    neoespinotalámico, 852
    nervioso, autónomo (SNA), 791
            cerebelo y, 974
            en las fases del sueño, 1042
            hormonas tiroideas y, 649
            regulación por el hipotálamo, 994
            y sistema inmune, 1008
        central (SNC), acción de los corticosteroides, 665
            diferenciación sexual, 682
        entérico (SNE), 791
        somático, 791
    neuroendocrino difuso, 233
    neurovegetativo, 791
    no conservativo, 1
    olfatorio, influencia sobre el SNC, 878
    paleoespinotalámico, 852
    parasimpático, 792, 794
        acción en el tracto urinario inferior, 813
        efecto sobre el corazón, 374
        inervación del corazón, 373
        porción craneal, 793
        porción sacra, 793
    porta hipofisario, inferior o corto, 614, 618
        superior o largo, 614, 618
    renina-angiotensina (SRA), 471
        y antinatriuresis, 467
        cerebral (SRAC), 1004
        en el embarazo, 741
        endotelio y, 277
        inhibidores, 471
        y presión arterial, 343
        regulación, de la circulación renal, 463
            hidroelectrolítica, 1003
    de renovación continua, 99
    reproductor femenino, 707
    respiratorio, cambios en el embarazo, 737
        fisiología, 389
    reticular activador ascendente (SRAA), 1052
    Rh, 145
    sensoriales, aspectos generales, 816
        codificación de la información, 819
        control de aferencias periféricas, 816
        organización, en paralelo, 816
            jerárquica o en serie, 816
            topográfica, 816
        y sueño, 1055
    simpático, 791, 794
        acción, en el tracto urinario inferior, 813
            en el corazón, 370
        en el ejercicio, 360
        inervación del corazón, 368
        interacción con el parasimpático a nivel cardíaco, 375
        y presión arterial, 338, 339
        en el riñón, 464, 468
        y secreción de aldosterona, 662
    simpatoadrenal, 671
    somatosensorial, 824
    somatovisceral, 824
    T. *Véase* Túbulos transversales
    vestibular, 982
        conexiones centrales, 986
        lesiones, 987
        mecanismos de transducción, 984
        representación cortical, 986
Sitio receptor de moléculas odorantes, 869
SNA. *Véase* Sistema nervioso autónomo
SNAP, 756
SNE. *Véase* Sistema nervioso entérico
Sobrecarga, de agua, 479
    salina, 480
Sobrehidratación, 479, 481
Sodio, apetito específico, 558, 1001, 1002
    balance, y secreción de aldosterona, 662
    corriente de, 40, 247, 253
    excreción, 465
        urinaria, acción de la calcitonina, 611
    en líquidos orgánicos, 478
    reabsorción, en el asa de Henle, 456, 465
        distal, 458, 465
        proximal, 454, 465
    en la saliva, 180
    sobrecarga, 480
    transporte, 15
        intestinal, 200
Sofocos, 716
Solución(es), amortiguadoras, 493
    isosmótica, 492
    isotónica, 492
    de Lugol, 645
    de yoduro de potasio, 645
Soma neuronal, 753
Somatoliberina. *Véase* Hormona liberadora de somatotrofina
Somatomamotrofina coriónica (lactógeno placentario, hCS), 578, 625, 725, 733, 740, 725
Somatomedina(s), 625, 626
    A, 627
    C, 627
    fetales y crecimiento fetal, 750
Somatómetro, 699
Somatostatina (GHIH), 236, 571, 591, 619, 628
    acciones, 628
    y función tiroidea, 641
    inhibición de la adenilato-ciclasa, 451
    inhibición de la secreción ácida gástrica, 186
    y motilidad del intestino delgado, 175
    regulación de la ingesta, 556, 559
    y respuesta tirotropa a la TRH, 639
    y secreción biliar, 223
    y secreción de calcitonina, 611
    y secreción de glucagón, 588
    y secreción pancreática exocrina, 193
Somatotopía, 816
Somatotrofina (STH, GH), 620, 625
    acción antiinsulínica, 626
    deficiencia, 630
    y desarrollo mamario, 724
    estimulación olfatoria y, 878
    exploración funcional, 630
    hipotiroidismo y, 650
    y metabolismo del calcio y del fósforo, 596
    regulación nerviosa de la secreción, 628
    regulación periférica de la secreción, 629
    y secreción de insulina, 578
    y secreción de parathormona, 607
    sueño y secreción de, 1041, 1067, 1070
    y vitaminas D, 604
Somatotropo, 620
Somnolencia, estado de, 1043
Sonido, 893
    discriminación, de frecuencias, 911
        de intensidad, 911
        de intensidad y sincronía, 904
    representación espacial, en el colículo inferior central, 905
        en el complejo olivar, 904
    transducción, 896
Soporte extravascular, 308, 311
Sordera, 909
    de conducción, 912
    pura para las palabras, 1083
    sensorioneural, 912
Sordomudez endémica, 654
SP. *Véase* Sustancia P
Sparks, 75
SPS. *Véase* Sustancia promotora del sueño
SRAA. *Véase* Sistema reticular activador ascendente
STAR, proteína, 661, 668
Starling, ley de, 288
Stevens, ley de, 821
Stewart-Hamilton, principio de, 302
Stokes-Adams, síndrome de, 263
Streptococcus mutans y caries dentaria, 602
STX. *Véase* Saxitoxina
Succinato, 506
Succinato-deshidrogenasa, 506
Succinil-CoA, 506
Succinil-CoA-sintetasa, 506
Succión. *Véase* Reflejo de succión
Sueño, 1040
    en el adulto, 1047
    y aprendizaje, 1071
    bases bioquímicas, 1066
    desaparición de la acción homeostática del hipotálamo, 1042
    desincronizado 1043
    dualidad, 1046
    estudio, 1041
    fase I, 1041
    fase II, 1041
    fase III, 1042
    filogenia, 1047
    función, 1068, 1070
    iniciación, 1071
    lento (SL), 1041
        actividad EEG, 1042
        estadios, 1042
    manifestaciones somáticas y vegetativas, 1041
    mecanismos, 1054
    melatonina y, 636, 1062, 1068
    ontogenia, 1046
    paradójico (SP), 1042
        aspectos psicológicos, 1045
        fenómenos fásicos, 1046
        fenómenos tónicos, 1046
        mecanismos fisiológicos, 1064
        rebote, 1065, 1070
        sistema ejecutivo, 1064
        sistemas permisivos, 1065
        supresión experimental, 1069
    patrón temporal, 1045
    procesamiento de la información auditiva, 911
    profundidad, 1042
    en el recién nacido, 1046
    REM, 1042, 1043. *Véase* Sueño paradójico

Sueño (*cont.*)
  y secreción de GH, 629
  sentidos y, 1055
  supresión experimental, 1068
  y temperatura, 1065
  teorías sobre el, 1054, 1055
Suero, 96
Sufrimiento fetal, agudo intraparto, 735
  crónico, 735
Sugestión colectiva, 822
Sulfonilureas, 578
Sumación, 79
  temporal, 38, 765
Superóxido-dismutasa, 360
Supersensibilidad del sistema simpático, 812
Sustancia(s), blanca de la médula espinal, 916
  que desplazan a la clonidina (CDS), 805
  gelatinosa de Rolando, y control del dolor, 857
  gris de la médula espinal, 916
  gris periacueductal (SGPA), 834
    y analgesia, 854, 856, 1053
    coordinación de respuestas conductales instintivas, 1006
    hipotálamo y, 995
  gris periventricular, y analgesia, 854, 857, 1053
  K, 236
  negra, 953, 957
    aferencias, 957
    destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta, 962
    eferencias, 957
    y memoria, 1080
  P (SP), 236
    como cotransmisor nociceptivo, 852
    efecto broncoconstrictor, 400
    hormonas tiroideas y, 649
    y motilidad del intestino delgado, 175
    como neurotransmisor, 758
    regulación de la ingesta, 559
    y secreción ácida gástrica, 186
    y secreción de GH, 628
    y secreción salival, 182
    sensibilización de nociceptores, 849
    síntesis suprarrenal, 671
    y tono vascular cutáneo, 358
  productora de exoftalmos (EPS), 640, 656
  promotora del sueño (SPS), 1067
Svedberg, unidades, 528
Swan-Ganz, catéter de, 302

T_3. *Véase* L-Triyodotironina
T_4. *Véase* L-Tiroxina
Tabaquismo y crecimiento fetal, 749
Tabes dorsal, 916
Tacto, 819, 824
  grueso o protopático, 834
  ligero o fino, 830
  receptores, 826
Tálamo, 834
  auditivo, 906
  y ciclo vigilia-sueño, 1060
  conexión, con el estriado, 956
    con el globo pálido, 957
    con la sustancia negra, 957
  y dolor, 852
  estación de relevo de los sistemas sensoriales, 834
  y memoria, 1077
  papel en la génesis de la actividad EEG, 1028
  proyecciones, del cordón posterior, 830
    del haz espinocervicotalámico, 832
    del haz espinorreticular, 834
    del haz espinotalámico, 833
Tallo, cerebral, control motor, 915
  hipofisario, 613
  infundibular o neural, 613
Tamoxifeno, 726
Tanicitos, 774, 783, 785
Tapón, hemostático, 132, 136
  plaquetario, 132, 136
Taquicardia(s), 260
  sinusal, 261
  supraventriculares, 261
  ventriculares, 262
Taquicininas, 175, 186, 236
Taquifilaxia, 546
  catecolaminas y, 675
Tasa de filtración glomerular, 449
TAT. *Véase* Complejo trombina-antitrombina
TBG. *Véase* Globulina ligadora de tiroxina
TBPA. *Véase* Prealbúmina ligadora de tiroxina
TEA. *Véase* Tetraetilamonio
Tecas, 709
Técnica, de Mielke, 141
  de *patch-clamp*, 45
Tejido(s), conectivo en el embarazo, 739
  eritropoyético, origen, 108
  linfoides periféricos, 149
Temblor, fino en el hipertiroidismo, 649
  intencional o de movimiento, 972, 973
  de reposo, 962
Temperatura, 819, 824, 834
  absoluta (T), 21
  y afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, 421
  ambiental, e ingesta de alimentos, 556, 558, 559
    y termogénesis adaptativa, 564
    sueño y, 1065
  corporal, en el ciclo menstrual, 715
    regulación, 358
    sueño y, 1065
Tendencia al escape, 1, 54
Tensión, muscular, 85, 919
    máxima o pico, 88, 90
    de reposo, 85
    tetánica, 88
  parietal, 285
    miocárdica y consumo miocárdico de oxígeno, 316
  superficial, 396
Teofilina y secreción de insulina, 578
Teorema de Fourier, 1017
Teoría, del balance inhibitorio central, 858
  del control de entrada de Melzack y Wall, 857
  del cuanto eritropoyético, 121
  del deslizamiento de los miofilamentos, 67, 89
  de las dos células, 711, 715
  duplex, 904
  glucostática, 999
  lipostática, 999
Teprótido, 471
Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, 694, 716
Teratozoospermia, 719
Tercer ruido cardíaco, 321
Terminación, axónica, 753
  en pasaje, 754
  simple, 754
Terminal presináptico, 754
  frecuencia de activación, 766
Termoalgesia, 834
Termodilución, 303
Termodinámica, 500
  primera ley, 500
  segunda ley, 501
Termogénesis, adaptativa, 564
  inducida por la dieta, 499
Termorreceptores, 817, 828
Test, de Rorschach, 822
  del Wada, 1084
Testículo, 679, 681, 697
  exploración funcional, 704
  función endocrina, 697
  rudimentario, 704
Testosterona, 703
  y diferenciación sexual, 681, 697
  efecto de retroalimentación, 603
  y función pineal, 634
  y función tiroidea, 641
  sueño y, 1067, 1070
  suprarrenal, 658
Tetania paratiropriva, 608
Tétanos, 79, 88
  completo, 921
TETRAC. *Véase* Acido tetrayodotiroacético
Tetraetilamonio (TEA), 41
Tetrahidroaldosterona, 659
Tetrahidrobiopterina, 671, 672
Tetrahidrocortisol, 659
Tetrayodotironina (T_4). *Véase* L-Tiroxina
Tetrodotoxina (TTX), 40
  supresión de ritmos circadianos, 1011
Texturas, percepción, 830
TF. *Véase* Factor tisular
TFPI. *Véase* Inhibidor de la vía del factor tisular
TGF. *Véase* Factor de transformación y crecimiento
TGF-β. *Véase* Factor de transformación y crecimiento β
Tiamina, absorción, 206
Tics, 963, 964
Tiempo(s), de coagulación, 142
  de expulsión, 324
  parcial de tromboplastina (PTT), 137, 142
    activada (PTTK), 142
  de protrombina (TP), 137, 142
  de reacción de la neurona piramidal, 940
  de recalcificación, 142
  de sangría, 141
  sistólicos del ventrículo izquierdo, 324
  de trombina, 142
  de utilización, 38
  útil, 770
Timina (T), 525
  dímeros, 527
Timo, 128, 149
  función tiroidea y, 650
Timocitos, 157
Tímpano, 894
Tinnitus, 913
Tiocianato, y captación de yoduros, 642, 644
  prueba del, 653
  en la saliva, 180
Tiouracilo, 645, 654
Tipogramas, sueño como elaborador de, 1070
Tiramina, en el diagnóstico de feocromocitoma, 677
Tiroglobulina, 638, 641, 642
  hidrólisis, 643
  yodación, 643
Tiroides, autorregulación ante variaciones del aporte de yodo, 640
  en el embarazo, 740
  exploración funcional, 651
  fisiología, 638
  regulación de la secreción, 638
Tiroiditis de Hashimoto, 159
Tiroliberina. *Véase* Hormona liberadora de tirotrofina
Tironeamiento viscoso en el endotelio vascular, 274
Tirosina, como precursor de catecolaminas, 671, 757, 796
  como precursor de hormonas, 535, 536, 641
  síntesis, 524
Tirosina-cinasa, receptores, 77, 102, 543, 579, 761, 811
Tirosina-hidroxilasa (TH), 671, 672, 757, 796
Tirotrofina (TSH), 620, 639
  y función testicular, 701
  y metabolismo del yodo, 644
  prueba de la, 654
  regulación de la liberación, 639
  secreción inapropiada, 641
  valoración, 651
Tirotropo, 620
L-Tiroxina (tetrayodotironina, T_4), 641, 643
  acciones, 646
  y producción de IGF-I, 627
Titina, 64, 90
TnC. *Véase* Troponina C
TNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral
TnI. *Véase* Troponina I
TnT. *Véase* Troponina T
Tolbutamida, 578
Tolerancia, 1091
Tono, muscular, 60, 927
    alteraciones, 934
    y reflejo de estiramiento, 930
    regulación, 932, 1053
  simpático vascular, 338
  uterino, 742
  vascular, regulación endotelial, 272
    cutáneo, regulación, 358
Tonotopía, 816
Topognosia, 820, 822, 830
Tórax, propiedades elásticas, 398
Torsade de pointes, 254
Toxemia gravídica, 735
Toxina colérica, 195
t-PA. *Véase* Activador tisular del plasminógeno
Tpo. *Véase* Trombopoyetina
Trabajo, 500, 551
  cardíaco externo, 283
  latido, 283
  muscular, 85
    y conducta alimentaria, 556, 558, 559

    - externo o isotónico, 92
    - interno o isométrico, 92
    - y potencia, 92
  - respiratorio, 404
- Trabécula ósea, 597
- Tracto, digestivo, estructura, 166
  - genital femenino, 708
  - intestinal, funciones, 197
  - olfatorio lateral, 873
  - solitario, región del, e inducción de sueño, 1056, 1057
- Traducción, 525
- Trampa de yoduros, 642
- Tranquilizantes y liberación de prolactina, 692
- Transaldolasa, 506
- Transaminación, 523
- Transaminasas, 532
- Transcetolasa, 506
- Transcitosis, 381
  - en la barrera hematoencefálica, 785
- Transcortina, 659
- Transcripción, 525
- Transcripto primario, 529
- Transducción, 817
- Transferencia, intratubaria de gametos (GIFT), 722
  - nuclear, 723
- Transferrina, 203
  - transporte en la barrera hematoencefálica, 785
- Transfusiones, 143
  - de componentes de la sangre, 145
  - riesgos, 146
  - de sangre entera, 145
- Transmisión, efáptica, 770
  - neurohumoral, 994
  - sináptica, 755. *Véase* también Neurotransmisión
    - papel de la glía, 780
    - regulación, postsináptica, 767
      - presináptica, 766
- Transportador(es), 12
  - ABC, 25
  - de aminas de la membrana vesicular (VMAT), 796, 797
  - de aniones orgánicos multiespecífico, 222, 229
  - de glucosa dependiente de sodio (SGLT), 28
    - SGLT1, y absorción intestinal de glucosa, 203
      - y reabsorción proximal de glucosa, 455
  - de glucosa no acoplado (GLUT), 21, 28, 580
  - de membrana, 12, 20
  - móvil, 12
  - de neurotransmisores, recaptación mediada por, 758
  - presináptico de noradrenalina, 805
  - tisulares de glucosa, 580
- Transporte, activo, 8, 21
    - en la barrera hematoencefálica, 785
    - en el intercambio fetomaterno, 733
    - primario, 21
    - en el riñón, 451
    - secundario, 21
  - de glucosa, 15
  - iónico, 29
  - máximo (Tm) de glucosa, 452
  - no acoplado, 21, 28
  - de oxígeno por la sangre, 418
  - de O_2 y CO_2 por la sangre, 389
  - pasivo a través de membranas, 7
  - de sodio, 15
- Trastornos, de la conducción, 260, 262
  - de la frecuencia, 262
- Traumatismo craneano y depresión propagada de la actividad cortical, 1021
- *Treppe*, 291
- TRH. *Véase* Hormona liberadora de tirotrofina
- TRIAC. *Véase* Acido triyodotiroacético
- Tríada, 66
- Triadina, 54, 66
- Triamcinolona, 659, 667
- Triamtereno, 458, 469
- Triángulo de Einthoven, 255, 259
- Triazolam, 1049
- Trigliceridemia en el hipotiroidismo, 648
- Triglicéridos, 513, 553, 568
  - absorción, 206
  - de depósito, hidrólisis, 516
  - metabolismo, acción de los basófilos, 126
  - síntesis, 515
  - utilización, 515
- Triglicérido-lipasa, 584
- Trimetafán, 811
- Triple respuesta, 359
- Tripsina, 191
- Triptófano, y conducta alimentaria, 557, 558, 560
  - como precursor de melatonina, 632
  - como precursor de serotonina, 757
- Triptófano-hidroxilasa, 632, 757
- 3.5,3′-Triyodotironina o L-triyodotironina (T_3), 641, 643
  - acciones, 646
  - prueba de la, 654
- 3,3′.5′-Triyodotironina o L-triyodotironina reversa (rT_3), 641, 643
- tRNA. *Véase* Acido ribonucleico de transferencia
- Trofoblasto, 732
- Trombina, 96, 136, 137
  - en la contracción del músculo liso, 77
  - formación, 137
  - tiempo de, 142
- Trombo fibrinoplaquetario, 141
- Trombocitopenia, 141
- Tromboembolismo, tratamiento, 140
- Trombomodulina, 141, 277
- Tromboplastina, tiempo parcial de, 137, 142
  - tisular, 136
- Trombopoyetina (Tpo), 103, 130
- Trombosis, tratamiento, 140
- Trombostenina, 130
- Tromboxano(s), 348, 521, 543
    - efecto broncoconstrictor, 400
    - en el sistema nervioso, 762
  - A_2 (TXA_2), 349
    - y agregación plaquetaria, 135
    - y circulación cerebral, 363
    - y circulación placentaria, 356
    - y circulación renal, 463
    - liberación endotelial, 277
    - y vasoconstricción en la hemostasia, 133
  - B_2 (TXB_2), 135
    - y desencadenamiento del parto, 746
- Tromboxano-sintasa, 135
- Trompa(s), de Eustaquio, 894
  - de Falopio, 708
- Troncos vellositarios, 732
- Tropomiosina, 63
  - papel en el proceso contráctil, 69
- Tropomodulina, 64
- Troponina, 63
  - C (TnC), 63, 291
    - cambio de la afinidad por el calcio en el músculo cardíaco, 80
  - I (TnI), 63, 371
    - fosforilación, 80
    - papel en el proceso contráctil, 69
  - T (TnT), 63
- Trousseau, signo de, 609
- TSH. *Véase* Tirotrofina
- T-SNARE, 756
- TTX. *Véase* Tetrodotoxina
- Tubérculo, cuadrigémino inferior. *Véase* Colículo inferior
  - cuadrigémino superior. *Véase* Colículo superior
  - olfatorio, 877, 953
    - e inducción de sueño, 1059
- Tubo colector, 447, 458
- δ-Tubocurarina, 764
- Túbulo(s), contorneado distal, 447, 458
  - contorneado proximal, 446
    - función, 453
  - seminíferos, 697
  - transversales (túbulos T), 52, 64
    - despolarización, 74
- Tumor virilizante de ovario, 683
- Turner, síndrome de, 683
- TXA_2. *Véase* Tromboxano A_2
- TXB_2. *Véase* Tromboxano B_2

- Ubiquinona, 503
- Ubiquitina, 531
- UDPG. *Véase* Uridina-difosfoglucosa
- UDP-GlcUA. *Véase* Uridina-difosfato-ácido glucurónico
- UDP-Glucuronosiltransferasas, 118, 211, 222
- Ultrafiltrado glomerular, 448
- Ultrasonidos, 326
  - en fisiología cardíaca, 326
- *Umami*, sabor, 860
  - mecanismos de transducción, 862
- Umbral, 37, 42, 767
  - auditivo, 893
  - de detección olfatoria, 871
  - de discriminación olfatoria, 871
  - de estimulación de la neurona receptora olfatoria, 871
  - fisiológico del receptor, 818
  - de percepción, 821
  - sensorial, 821
- Unidad, eritropoyética, 120
  - miotática, 921
  - Montevideo, 742
  - motora, 78, 918
    - fatigable y de contracción rápida (FR), 918
    - fisiopatología, 924
    - resistente a la fatiga y de contracción lenta (RL), 919
    - resistente a la fatiga y de contracción rápida, (RR), 919
- Unión antígeno-anticuerpo, 152
- *Up regulation*. *Véase* Receptores, regulación por aumento de la expresión y afinidad
- u-PA. *Véase* Urocinasa
- Uracilo (U), 525
- Urea, formación, 532
  - osmolaridad del intersticio medular, 455, 458
  - reabsorción, 455
  - como subproducto de la gluconeogénesis, 591
- Ureagénesis, 589, 591
- Uremia, y nivel de parathormona, 607
  - y osteomalacia, 606
- Uréter, 473
- Uridina-difosfato-ácido glucurónico (UDP-GlcUA), 118, 222
- Uridina-difosfoglucosa (UDPG), 510
- Uridina-transferasa, 510
- Uridina-trifosfato (UTP), 502, 510
- Urobilinas, 223
- Urobilinógeno, 118, 223
- Urocinasa (u-PA), 140
- Uroporfirinógeno, 115
- Utero, 708
  - en el embarazo, 731, 739
- Utrículo, 982, 985, 991

- VAC. *Véase* Volumen de aire corriente
- Vacunación, 148
- Vagina, 708
- Vaina de mielina, 775
- Valor, biológico de las proteínas, 567
  - calórico de los alimentos, 500, 565
  - hematócrito, 96
- Válvulas cardíacas, comportamiento en el ciclo cardíaco, 279
- VAMP, 756
- van den Bergh, diazorreactivo de, 117
- van't Hoff, ecuación de, 3, 18, 491
- Vapor de agua en el aire inspirado, 407
- Várices en el embarazo, 736
- Varicosidades en axones terminales autonómicos, 795, 797, 806
- Vasoconstricción, papel en la hemostasia, 133
- Vasodilatadores coronarios, 314
- Vasopresina, 460, 615, 616, 660. *Véase también* Hormona antidiurética
  - en la contracción del músculo liso, 77
  - fetal y desencadenamiento del parto, 746
  - y función tiroidea, 641
  - y glucogenólisis hepática, 508
  - y memoria, 1080
  - y presión arterial, 342
  - y secreción biliar, 223
  - y secreción de GH, 628, 629
- Vasos, de capacitancia, control nervioso, 339
  - de conductancia, 315
  - de resistencia, 315, 338
  - linfáticos, 379, 386
  - periféricos, inervación, 338
  - portales hipofisarios, 614, 618, 994
  - rectos, 447, 458
  - superficie de sección, 241
- Vasotocina, 615, 1001
- VCM. *Véase* Volumen corpuscular medio
- VDF. *Véase* Volumen diastólico final
- Vectocardiograma, 258
- Vectores eléctricos cardíacos, 257
- VEF_1. *Véase* Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

www.el12cirujano.blogspot.com

Vejiga, 473
    automática, 926
    control autonómico, 812
Vellosidades, coriónicas, 354, 732
    intestinales, motilidad, 176
Velocidad, de acortamiento circunferencial (VCF), 287
    de eritrosedimentación, 97
        en el embarazo, 736
    de la sangre, 242
Vena umbilical, 354, 734
Ventana, ecocardiográfica, 328
    oval, 894, 895, 896
    redonda, 895, 896
Ventilación, alveolar ($\dot{V}_A$), y $P_{A_{CO_2}}$, 411
        y $P_{A_{O_2}}$, 412
    control central, 440
    coordinación con el flujo sanguíneo, 431
    pulmonar, 389
        aspectos mecánicos, 390
        distribución, 431
        en el embarazo, 737
Ventrículo, potencial de acción, 252
Verapamilo, 249
    y secreción de insulina, 578
Verde de indocianina, 213
Vermis, 966
Vértigo, 988
Vesícula(s), biliar, funciones, 213
    colinérgicas, 807
    noradrenérgicas, 797
    sinápticas, 754
    superficiales, 66
Vestibulocerebelo, 966, 969
Vía(s), alternativa de activación del complemento, 155
    antidrómicas, 339
    biliares, funciones, 213
    clásica de activación del complemento, 154
    de Embden-Meyerhof, 504
    estrionigrica/pálido interno, 953, 956, 958
    estriopalidal/pálido externo, 953, 956, 958, 963
    magnocelular-franjas gruesas, 884, 889, 890
    motoras descendentes, 947
    nigroestriada dopaminérgica, 955, 956, 957, 958
    no adrenérgicas no colinérgicas (NANC), y motilidad esofágica, 170
        y motilidad del tracto digestivo, 167
        y relajación del esfínter esofágico inferior, 171
    palidosubtalámica, 957
    parvocelular-ampollar, 884, 889, 891
    parvocelular-interampollar, 884, 889, 890
    reticuloespinales, 1051, 1053
        regulación del tono muscular, 932, 1053
    retinohipotalámica, 1012, 1061
    subtalamonigrica, 957, 959
    subtalamopalidal, 957, 959
    tectoespinal, 951
Vibraciones, de alta frecuencia, 830
    de baja frecuencia, 830, 834
Vibrio cholerae, activación de la proteína G, 762
Vida media de los eritrocitos, 107, 110
Vidrio y fase de contacto de la coagulación, 138
Vigilia, 1040
    actividad EEG, 1042
    formación reticular y, 1052
Vigilia-sueño, bases bioquímicas, 1066
    como ritmo biológico, 1046
Vimentina, 773
Vinculina, 226
Viosterol. *Véase* Vitamina D_2
VIP. *Véase* Péptido intestinal vasoactivo
Virilización, 668
Virus, 148
    transporte centrípeto por el sistema olfatorio, 872
Vísceras, control central, 812
Viscosidad sanguínea, 298
    anómala, 298
    y caudal, 296
    y síntesis de óxido nítrico, 274
Visión, 819, 883
    binocular, 890
    contribución a la postura, 993
    diurna, 885
    estereoscópica, 890
    nocturna, 885
Vitamina(s), almacenamiento y metabolismo hepático, 212
        y función testicular, 701
        ingesta selectiva, 558
        recomendaciones nutricionales, 561, 562
    A, hormonas tiroideas y, 648
        en la retina, 887
    B_{12}, 184, 450
        absorción, 206
    C (ácido ascórbico), absorción, 206
    D, 602
        acción de la parathormona, 608
        deficiencia, 604
        exceso, 606
        fuentes, 602
        hidroxilación renal, 603
            acción de la calcitonina, 611
        hormona, 603
        mecanismo de acción, 604
        natural o fisiológica, 602
        papel fisiológico, 595
        regulación de la resorción ósea, 599
        y secreción de parathormona, 607
    D_2 (ergocalciferol, calciferol, viosterol), 602
    D_3 (colecalciferol), 203, 602
    E, y función testicular, 701
    hidrosolubles, absorción, 206
    K, y flora intestinal, 177
    de la leche, 727
    liposolubles, 568
        absorción, 206
VLDL. *Véase* Lipoproteínas de muy baja densidad
VMA. *Véase* Acido vainillinmandélico
VMAT. *Véase* Transportador de aminas de la membrana vesicular
Volemia, 95
    en el embarazo, 735
    globular, 95
    plasmática, 95
Volumen, de aire corriente (VAC, V_T), 392
    de aire espirado (VE), 408
    de aire inspirado (VI), 408
    corpuscular medio (VCM), 110
    diastólico final (VDF), 279
    dinámico, 335
    de distribución, 476
    espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), 401
    estático, 335
    intravascular y presión arterial, 334
    minuto cardíaco, 243, 283, 296, 304
        en el embarazo, 736
        en el hipotiroidismo e hipertiroidismo, 649
        métodos de medición, 301
    minuto respiratorio, 406
    pulmonar, 400
        y resistencia vascular pulmonar, 429
        receptores de, 481
    de reserva, espiratorio (VRE), 392
        inspiratorio (VRI), 392
    residual (VR), 392
        determinación, 393
    sistólico (VS), 279, 283, 304
        en el embarazo, 736
        y consumo miocárdico de oxígeno, 317
Vomeroferinas, 880
Vómito, 173
von Gierke, enfermedad de, 509
von Recklinghausen, enfermedad de, 610
von Willebrand, enfermedad de, 135
    factor, en la adhesión plaquetaria, 134, 135
    síndrome de, 138
VR. *Véase* Volumen residual
VRE. *Véase* Volumen de reserva espiratorio
VRI. *Véase* Volumen de reserva inspiratorio
VS. *Véase* Volumen sistólico
V-SNARE, 756
V_T. *Véase* Volumen de aire corriente

Wada, test del, 1084
Waterhouse-Friderichsen, síndrome de, 670
Weber, ley de, 821
Weber-Fechner, ley de, 821
Wenckebach, fenómeno de, 262
Wernicke, afasia de, 1081
    área de, 911
Westergren, pipeta de, 97
Wolff-Chaikoff, efecto, 640, 645
Wolff-Parkinson-White (WPW), síndrome de, 262

Xantina, 533
Xantina-oxidasa, 533
Xerostomía, 180
Xilosa, reabsorción tubular, 455

Yodo, acción antitiroidea, 645
    y autorregulación tiroidea, 640
    déficit, 645, 654
    distribución en el organismo, 641
    proteico del plasma (PBI), 643
        en el embarazo, 740
    radiactivo, 651
        captación tiroidea, 653
    recomendación nutricional, 562
Yodotirosil-deshalogenasa, 643, 645
Yoduro, captación por la tiroides y otros tejidos, 641
    organificación, 642
Yohimbina, 675
    bloqueo de receptores α_2, 801
    y eyaculación, 731
Yotalamato, 450
Yugulograma, 325

Zeitgeber, 1010, 1048
ZO-1, 226
Zona, eferente cortical, 939
    gatillo o de disparo del axón, 754, 767, 870
        múltiple en las células piramidales, 1024
        en las neuronas sensoriales, 817, 818
    paravermiana, 966, 969
    pelúcida, 709
        penetración espermática, 720, 721, 728
    vermiana, 969
ZP2, 721
ZP3, 721